

# Sezonske promjene pojedinih upalnih i hemostatskih pokazatelja i njihova povezanost s klimatskim faktorima u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

---

Vrsalović, Mislav

Doctoral thesis / Disertacija

2009

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:162483>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-14**



Repository / Repozitorij:

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



**Sveučilište u Zagrebu**  
**Medicinski fakultet**

**Mislav Vrsalović**

**SEZONSKE PROMJENE POJEDINIH UPALNIH I  
HEMOSTATSKIH POKAZATELJA I NJIHOVA POVEZANOST S  
KLIMATSKIM FAKTORIMA U BOLESNIKA S AKUTNIM  
KORONARNIM SINDROMOM**

**Disertacija**

**Zagreb, 2009.**

Rad je izrađen u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Klinike za unutarnje bolesti  
Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“, Vinogradska cesta 29, Zagreb

Voditelj rada: prof. dr. sc. Josip Lukač

Broj rada: \_\_\_\_\_

*Zahvaljujem*

*Prof. dr. sc. Josipu Lukaču, mom mentoru, za usađene znanstvene principe te nesebično pruženo znanje, trud i iskustvo tijekom izrade rada*

*Akademiku Zvonku Kusiću na razumijevanju i podršci bez kojih bi mi put do cilja bio neusporedivo teži*

*Prof. dr. sc. Vjeranu Nikolić Heitzleru na korisnim savjetima i potpori*

*Doc. dr. sc. Nadi Vrkić i mr. sc. Biserki Getaldić na nesebičnoj suradnji u prikupljanju laboratorijskih podataka*

*Dipl. inž. Gordani Hrabak Tumpa na pomoći u evaluaciji rezultata vezanih uz meteorološke parametre*

*Svim djelatnicima Zavoda za kardiovaskularne bolesti na kolegijalnoj atmosferi i pomoći tijekom izrade rada*

*Mojoj sestri Ani na podršci, te pomoći u obradi rezultata*

*Mojim roditeljima, jer su mi uvijek bili uzor, poticaj i oslonac*

*Mojoj supruzi i djeci na ljubavi i strpljenju*

*“Felix, qui potuit rerum cognoscere causas.”*

*Vergilije, Georgica (2, 490).*

*Mariji, Ivanu Berigoju i Maruški  
jer uz njih sve dobiva smisao*

**SADRŽAJ**

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. Patogeneza akutnih koronarnih sindroma .....	2
1.1.1. Upala i inicijacija ateroskleroze .....	3
1.1.2. Upalna evolucija ateroskleroze .....	3
1.1.3. Utjecaj upale na destabilizaciju plaka i aterotrombotske komplikacije .....	4
1.1.4. Upala i tradicionalni čimbenici rizika ateroskleroze .....	5
1.1.5. Aterogeneza i infekcija .....	6
1.2. Utjecaj sezonskih promjena i klimatskih faktora na koronarnu bolest srca .....	7
1.3. Trombociti i koronarna bolest srca .....	10
1.3.1. Uloga trombocita u akutnom koronarnom sindromu .....	11
1.4. Fibrinogen i koronarna bolest srca .....	14
1.4.1. Klinički dokazi .....	15
1.4.2. Mehanizmi djelovanja fibrinogena .....	16
1.5. C-reaktivni protein i koronarna bolest srca .....	18
1.5.1. CRP i aterogeneza .....	18
1.5.2. CRP u akutnim koronarnim sindromima .....	19
1.6. Leukociti i koronarna bolest srca .....	21
1.6.1. Broj leukocita kao čimbenik rizika koronarne bolesti .....	21
1.6.2. Leukociti u akutnom koronarnom sindromu .....	22
1.6.3. Subpopulacije leukocita i koronarna bolest srca .....	22
1.6.4. Mehanizmi djelovanja leukocita u koronarnoj bolesti srca .....	23
1.7. Utjecaj sezonskih promjena i klimatskih faktora na upalne i hemostatske pokazatelje .....	25
<b>2. HIPOTEZA I CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>27</b>
<b>3. BOLESNICI I METODE</b> .....	<b>29</b>
<b>4. REZULTATI</b> .....	<b>32</b>
4.1. Meteorološki podatci za grad Zagreb u razdoblju 2000-2005. godine .....	32
4.2. Epidemiološki, klinički i laboratorijski pokazatelji bolesnika uključenih u istraživanje .....	37
4.3. Sezonska distribucija akutnih koronarnih sindroma i njihovih komplikacija .....	42
4.4. Sezonske promjene upalnih i hemostatskih pokazatelja u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom .....	45
4.4.1. Sezonske promjene hemostatskih pokazatelja u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom .....	45
4.4.2. Sezonske promjene upalnih pokazatelja u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom .....	52
4.5. Povezanost mjesečne incidencije akutnih koronarnih sindroma s prosječnim mjesečnim vrijednostima meteoroloških parametara .....	66
4.6. Povezanost pokazatelja upale i hemostaze s meteorološkim parametrima u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom .....	70
4.6.1. Povezanost pokazatelja upale i hemostaze s temperaturom zraka u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom .....	70
4.6.2. Povezanost pokazatelja upale i hemostaze s atmosferskim tlakom zraka u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom .....	72
4.6.3. Povezanost pokazatelja upale i hemostaze s relativnom vlažnosti zraka u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom .....	74

---

4.6.4. Povezanost pokazatelja upale i hemostaze sa stabilnosti atmosfere u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.....	75
4.6.5. Povezanost pokazatelja upale i hemostaze sa stupnjem naoblake u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.....	76
4.7. Ovisnost upalnih i hemostatskih pokazatelja o dobi u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.....	82
4.7.1. Ovisnost hemostatskih pokazatelja o dobi u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.....	82
4.7.2. Ovisnost upalnih pokazatelja o dobi u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.....	83
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>93</b>
<b>6. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>100</b>
<b>7. SAŽETAK.....</b>	<b>103</b>
<b>8. SUMMARY.....</b>	<b>105</b>
<b>9. LITERATURA .....</b>	<b>107</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>119</b>

## POPIS OZNAKA I KRATICA

<b>ACS</b>	akutni koronarni sindrom	<i>acute coronary syndrome</i>
<b>CD</b>	diferencijacijski antigen	<i>cluster of differentiation</i>
<b>CRP</b>	C-reaktivni protein	<i>C-reactive protein</i>
<b>ET</b>	endotelin	<i>endothelin</i>
<b>ICAM</b>	međustanična adhezijska molekula	<i>intercellular adhesion molecule</i>
<b>IL</b>	interleukin	<i>interleukin</i>
<b>LDL</b>	lipoprotein male gustoće	<i>low density lipoprotein</i>
<b>MMP</b>	metaloproteinaza matriksa	<i>matrix metalloproteinase</i>
<b>MPV</b>	prosječan volumen trombocita	<i>mean platelet volume</i>
<b>NO</b>	dušikov oksid	<i>nitric oxide</i>
<b>NST-ACS</b>	akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije	<i>non ST-elevation acute coronary syndrome</i>
<b>STEMI</b>	infarkt miokarda sa ST-elevacijom	<i>ST-elevation myocardial infarction</i>
<b>TNF</b>	čimbenik nekroze tumora	<i>tumor necrosis factor</i>
<b>VCAM</b>	adhezijska molekula krvožilnih stanica	<i>vascular cell adhesion molecule</i>



## 1. UVOD

Aterosklerotska koronarna bolest vodeći je uzrok smrti u zapadnom svijetu. Posljednjih godina upala je prepoznata kao ključni element u patogenezi ateroskleroze, a upalne stanice (u prvom redu makrofagi, neutrofil, mastociti) aktivno sudjeluju u inicijaciji, progresiji te komplikacijama same bolesti [1]. Najozbiljniju i potencijalno životno ugrožavajuću manifestaciju ateroskleroze predstavljaju akutni koronarni sindromi koji nastaju kao posljedica rupture ili erozije aterosklerotskog plaka, sa superponirajućom akutnom trombozom. Središnju ulogu u navedenom zbivanju igraju upalne stanice te aktivacija trombocita i posljedične interakcije trombocit-endotel, trombocit-trombocit, trombocit-leukocit (neutrofil), aktivacija koagulacijske kaskade i stvaranje trombocitno-fibrinskog ugruška [2].

Studije su pokazale sezonski uzorak incidencije i mortaliteta od akutnog infarkta miokarda, s vršnim vrijednostima u zimskim mjesecima te najnižim tijekom ljeta. Patofiziološki mehanizmi navedenog nisu jasno rasvijetljeni, ali niske temperature, sezonske promjene kardiovaskularnih čimbenika rizika te respiracijske infekcije vjerojatno igraju određenu ulogu. Iako je posljednjih dvadesetak godina zabilježen jasan trend smanjenja mortaliteta i morbiditeta od akutnog infarkta miokarda, njihove sezonske varijacije ostale su nepromijenjene, i bez razlika s obzirom na spol i dob.

Stoga se logičnim nameće pitanje postojanje sezonskih razlika u aktivnosti upalnih i hemostatskih pokazatelja te njihova moguća povezanost s klimatskim faktorima u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Navedeno do sada nije podrobnije istraživano.

## 1.1. Patogeneza akutnih koronarnih sindroma

Akutni koronarni sindrom (ACS), definiran kao infarkt miokarda sa ST-elevacijom (STEMI), infarkt miokarda bez ST-elevacije (NSTEMI), i nestabilna angina, uzrokuje značajan morbiditet i mortalitet u industrijaliziranim društvima. Značajka je navedenih sindroma trajna ili prolazna okluzija koronarne arterije, kao posljedica rupture vulnerabilnog aterosklerotskog plaka i posljedične tromboze.

Ateroskleroza je kronična upalna bolest obilježena međudjelovanjem leukocita s intaktnim ali disfunkcionalnim endotelom arterija [3,4]. Endotelna disfunkcija uzrokovana različitim čimbenicima ima za posljedicu urušaj protuupalnih i antitrombotskih svojstava endotela koji u normalnim okolnostima održava kardiovaskularnu homeostazu. Posljedični razvoj proupalnog i protrombotskog okružja dovodi do povećanog nakupljanja leukocita, lipida, glatkih mišićnih stanica, fibroblasta i trombocita u stijenku krvne žile, s posljedičnom hiperplazijom intime i medije te razvojem aterosklerotskog plaka.

Posljednjih se godina pokazalo da endotel nije samo pasivan sloj stanica unutarnje stijenke arterija, već da izlučuje veliki broj aktivnih molekula. Zdravi endotel važna je barijera slobodnom prolasku različitih molekula i stanica u intersticij, a ujedno je i dinamički endokrini organ koji posreduje u vazodilataciji ovisnoj o endotelu, inhibira adheziju i migraciju leukocita, adheziju i agregaciju trombocita, te proliferaciju i migraciju glatkih mišićnih stanica. Također inhibira koagulaciju, potiče fibrinolizu i aktivno sudjeluje u imunološkom i upalnom odgovoru [5].

Endotelna disfunkcija ili aktivacija posljedica je različitih stimulusa kao što su oksidirani lipoprotein male gustoće (LDL), slobodni radikali uzrokovani pušenjem, arterijska hipertenzija, dijabetes, genetske promjene, povišene vrijednosti plazmatskog homocisteina i infektivni mikroorganizmi. Time je poremećena endotelna homeostaza što izravno utječe na permeabilnost endotela, uzrokuje vazokonstrikciju, aktivira koagulaciju te potiče imunološki i upalni odgovor. Potvrđeno je da je endotelna disfunkcija jedan od najranijih znakova ateroskleroze, čak i u odsustvu angiografskog dokaza bolesti. Smanjena aktivnost dušikovog oksida (NO) jedna je od najranijih i najvažnijih pokazatelja endotelne disfunkcije [6]. Endotelin-1 (ET-1), vazokonstriktor, u osjetljivoj je ravnoteži s NO, što uzrokuje regulaciju vaskularnog tonusa. Pokazano je da je ET-1 aktivno uključen u aterosklerotski proces te da je u humanim aterosklerotskim plakovima povećan izražaj ET receptora [7]. Ukoliko upalni odgovor nije u mogućnosti neutralizirati neku od ranije navedenih noksi, upalni proces napreduje te potiče migraciju i proliferaciju glatkih mišićnih stanica. Odgovor je posredovan

makrofagima i specifičnim subpopulacijama T-limfocita. Izraziti upalni i fibroproliferativni odgovor uzrokuje zadebljanje arterijske stijenke i stvaranje aterosklerotske lezije.

#### 1.1.1. Upala i inicijacija ateroskleroze

Za zdravi se endotel u pravilu ne vežu leukociti. Ukoliko su endotelne stanice aktivirane primjerice nekim od čimbenika rizika kao što je hiperlipoproteinemija, na svojoj površini izražavaju adhezijske molekule (selektine, intercelularne adhezijske molekule ICAM, vaskularne adhezijske molekule VCAM) koje su receptori za glikokonjugate i integrine na površini monocita i T-stanica. Poglavito VCAM-1 veže točno određene tipove leukocita koji su prisutni u ranim humanim ateromima, a što se odnosi na monocite i T-limfocite [8]. Turbulencija (primjerice na račvištima ili angulacijama krvnih žila) može povećati izražaj ICAM-1, te stvaranje proteoglikana od strane glatkih mišićnih stanica, koji vezuju i zadržavaju čestice lipoproteina, a oni nakon oksidacije potiču upalni odgovor i stvaranje plaka [9].

Nakon prijanjanja za arterijsku stijenku, leukociti migriraju u intimu, što je posredovano kemoatraktantima. Za migraciju monocita odgovoran je MCP-1 (eng. monocyte chemoattractant protein-1). Dolaskom u intimu monociti se diferenciraju u makrofage te na svojoj površini izražavaju spasilačke (eng. scavenger) receptore za promijenjene lipoproteine, a pod utjecajem M-CSF (eng. macrophage-colony stimulating factor). M-CSF potiče ingestiju lipida, te umnožavanje i diferencijaciju monocita u tzv. pjenaste stanice (eng. foam cells). Karakteristična prva aterosklerotska lezija koja se sastoji od subendotelno smještenih pjenastih stanica i T-stanica, zove se masna pruga (eng. fatty-streak) [10,11].

#### 1.1.2. Upalna evolucija ateroskleroze

U masnoj prugi, T-stanice su aktivirane te izlučuju proupalne citokine (TNF- $\beta$ , interferon-  $\gamma$ ) i čimbenike rasta uzrokujući migraciju i proliferaciju glatkih mišićnih stanica (GMS) uz stvaranje gustog izvanstaničnog matriksa u njihovoj okolini, što je karakteristika uznapredovale aterosklerotske lezije. Kao odgovor na upalni podražaj GMS medije izražavaju enzime koji mogu razgraditi elastin i kolagen. Na taj način, razgradnja izvanstaničnog matriksa omogućuje penetraciju GMS i njihovu migraciju u subintimalni prostor. U isto vrijeme GMS izlučuju čimbenike koji uzrokuju nakupljanje monocita [4,12].

Makrofagno-lipidna komponenta plaka zajedno s T-limfocitima i fibromuskularnom komponentom, započinje zatvoreni krug (*circulus vitiosus*) migracije stanica u subintimalni prostor, njihove proliferacije te prekomjernog stvaranja vezivnog tkiva, što dovodi do zadebljanja intime, nastanka tzv. intermedijarne lezije i potom ateroma. Sva tri tipa aktiviranih stanica izlučuju proupalne medijatore. Upalni citokini, uključujući IL-1, čimbenik tumorske nekroze (TNF) i C-reaktivni protein (CRP) potiču izražaj adhezijskih molekula, koje posreduju u prijanjanju leukocita za endotel [13]. Postupno, dolazi do stvaranja uznapredovale aterosklerotske lezije, s karakterističnom lipidnom jezgrom i nekrotičnim tkivom, koja je prekrivena fibroznom kapom. Nekrotična jezgra nastaje kao posljedica apoptoze i nekroze makrofaga, koji svoj lipidni sadržaj oslobađaju unutar plaka. Fibrozna kapa vjerojatno nastaje kao posljedica migracije tipičnih kontraktilnih vaskularnih glatkih mišićnih stanica te od kolagena koji one stvaraju [3].

### 1.1.3. Utjecaj upale na destabilizaciju plaka i aterotrombotske komplikacije

Infarkt miokarda odnosno akutni koronarni sindromi i moždani udar glavne su posljedice ruptуре ili površinske erozije fibrozne kape aterosklerotskog plaka. Ruptura je odgovorna za 80% fatalnih infarkta miokarda muškaraca. Erozijska kapa odgovorna je za 50% slučajeva infarkta u žena mlađe dobi [14]. U četvrtini slučajeva ne dolazi do ruptуре plaka, već do zamjene endotela s protrombotskim upalnim stanicama [15]. Stabilne lezije obično sadrže debelu fibroznu kapu. Ruptura plaka obično se zbiva na područjima postojane upale, što je karakterizirano nakupljanjem makrofaga i apoptozom, najčešće na rubnim dijelovima same lezije. Aktivirane T-stanice potiču makrofage na stvaranje metaloproteinaza matriksa (eng. matrix metalloproteinase, MMP) [16]. MMP pripadaju obitelji enzima koji u aktivnom centru sadrže cink, a izražavaju ih pjenaste stanice nastale od makrofaga, GMS te ostale stanice unutar aterosklerotske lezije. Pokazano je da su MMP odgovorne za remodeliranje izvanstaničnog matriksa tijekom svih stadija aterogeneze. Aktivirani makrofagi izlučujući navedene proteolitičke enzime, razgrađuju kolagen od kojega se sastoji zaštitna fibrozna kapa plaka, te ga čine podložnim rupturi. Aktivirani T-limfociti stvaraju interferon- $\gamma$  koji može zaustaviti sintezu kolagena od strane GMS, te na taj način ograničiti njegovo obnavljanje u području fibrozne kape. Potencijalno opasne nestabilne lezije obično su neokluzivne, a na histopatološkim preparatima u njima se vizualizira aktivno upalno zbivanje. Polovica svih infarkta miokarda događa se u arterijama zahvaćenim <50% stenozom što se obično smatra

hemodinamski neznajnom stenozom. No, prisutnost upale, a ne stupanj same stenozе, ključni je događaj, a upalno zbivanje u samom plaku može biti povezano s povišenim plazmatskim vrijednostima fibrinogena i CRP-a. Također, upala povećava temperaturu i snižava pH, pa je to iskorišteno u primjeni novih tehnika u detekciji lokalne upale upravo mjereći temperaturu i pH unutar samog plaka [15,17,18].

#### 1.1.4. Upala i tradicionalni čimbenici rizika ateroskleroze

LDL te poglavito njihove promijenjene forme (oksidirani i glikozilirani LDL) imaju poguban učinak na endotel i subendotelne glatke mišićne stanice. Jednom kada se nađe u intimi, LDL je podložan oksidativnoj modifikaciji, a nastali promijenjeni lipidi uzrokuju izražaj adhezijskih molekula, proupalnih citokina i ostalih posrednika upale od strane makrofaga i endotelnih stanica. Potom dolazi do njihova preuzimanja (endocitoze) od strane makrofaga te u konačnici, nakon apoptoze makrofaga, oni završavaju u nekrotičnoj jezgri aterosklerotskih lezija. Usprkos mnoštvu dokaza koji govore u prilog važnosti oksidacije LDL-a u aterogenezi, u kliničkim istraživanjima terapija antioksidansima ( $\beta$ -karoten, vitamin C i vitamin E) nije pokazala smanjenje kardiovaskularnih događaja [19].

Danas je u većem broju istraživanja jasno pokazano da statini, koji su u kliničkoj praksi temelj hipolipemijske terapije, također imaju protuupalna svojstva te je dijelom njihov učinak na kardiovaskularni mortalitet i morbiditet posredovan upravo navedenim protuupalnim djelovanjem.

Hipertenzija je jedan od klasičnih čimbenika rizika ateroskleroze. Angiotenzin II (AII), glavni efektor sustava renina-angiotenzina te snažan vazokonstriktor, povećava proteinsku sintezu i uzrokuje hipertrofiju GMS-a [20]. Također povećava aktivnost lipooksigenaze GMS-a, što potiče upalu i oksidaciju LDL-a. AII potiče stvaranje vodikovog peroksida i slobodnih radikala kao što su superoksid anion i hidroksilni radikali. Navedeni oksidativni upalni produkti zaustavljaju stvaranje endotelnog NO, potiču adheziju leukocita i povećavaju perifernu rezistenciju. Arterijske GMS tretirane s AII pojačano izražavaju proupalne citokine kao IL-6 i MCP-1, dok endotelne stanice pojačano izražavaju adhezijsku molekulu VCAM-1. Blokirajući izražaj adhezijskih molekula i citokina, inhibitori konvertaze angiotenzina (ACEI) pokazuju protuupalni učinak u procesu aterogeneze. Na taj način koristan učinak blokatora angiotenzina II premašuje njihovo antihipertenzivno djelovanje [21].

Pet je glavnih molekularnih mehanizama putem kojih hiperglikemija uzrokuje oštećenje endotela: aktivacija protein kinaze C putem *de novo* sinteze lipidnog drugog glasnika diacilglicerola, povećana sinteza heksozamina, povećano stvaranje završnih produkata glikozilacije, povećana sinteza poliola, te aktivacija proupalnog nuklearnog transkripcijskog čimbenika NF- $\kappa$ B, a sve navedeno zajedno potiče oksidativni stres, te povećanu sintezu kemokina, citokina i adhezijskih molekula [22].

#### 1.1.5. Aterogeneza i infekcija

U svjetlu značaja upale u procesu aterogeneze posljednjih godina postavljena je hipoteza da bi infektivni uzročnik (bakterija ili virus) mogao biti u podlozi kroničnog upalnog zbivanja u ateromu. *In vitro* infekcija makrofaga citomegalovirusom (CMV) povećava sekreciju IL-1, TNF- $\alpha$  i makrofagnog čimbenika rasta (M-CSF) [23]. Izgleda da je infekcija CMV-om važna za kardiovaskularni rizik budući da potiče trajni upalni odgovor, što je potvrđeno povišenim vrijednostima CRP-a [24]. U jednoj škotskoj studiji *Helicobacter pylori* povezan je s koronarnim događajima, a *Chlamydia pneumoniae* je izolirana iz aterosklerotskih plakova iz praktično svih dijelova arterijskog stabla, te je povezana s akutnim kliničkim koronarnim događajima [25,26]. Posljednjih godina upalno zbivanje u plaku povezuje se s više različitih patogena, što je snažnije povezano s endotelnom disfunkcijom, upalom i brojem kardiovaskularnih događaja. No klinička istraživanja s primjenom antibiotika nisu pokazala smanjenje broja kardiovaskularnih događaja.

Imunološki odgovor igra ključnu ulogu u procesu aterogeneze. U osnovi je povećan izražaj spasilačkih (eng. scavenger) receptora (SR) i „toll-like“ receptora (TLR) od strane monocita i makrofaga. SR potiču endocitozu, dok TLR aktiviraju transkripcijske faktore kao NF- $\kappa$ B. Aktivirani NF- $\kappa$ B dovodi do povećanog izražaja gena koji povećavaju stvaranje kemoatraktanata, adhezijskih molekula, citokina i slobodnih kisikovih radikala [27]. Složeniji stečeni imunološki odgovor podrazumijeva prezentaciju antigena od strane makrofaga T-limfocitima. Iako je ciljni antigen u ateromima nepoznat, protein toplinskog šoka (heat shock protein, HSP) je najizgledniji kandidat. U osnovi HSP su unutarstanični proteini, ali u određenim okolnostima može doći do njihovog izražaja na staničnoj površini, što može potaknuti autoimunu reakciju i pridonijeti nastanku ateroskleroze. U prilog navedenom konceptu autoimune aterogeneze govori činjenica o povećanom izražaju Hsp60 od strane

endotelnih stanica, makrofaga i GMS u humanim plakovima te da protutijela na Hsp60 koreliraju s prisustvom i proširenosti koronarne bolesti [28].

## 1.2. Utjecaj sezonskih promjena i klimatskih faktora na koronarnu bolest srca

Utjecaj okoliša na pojavnost kardiovaskularnih bolesti određen je s više čimbenika koji su u međudjelovanju s kardiovaskularnom fiziologijom i anatomijom. U mnogim zemljama s umjerenom klimom stopa smrtnosti tijekom zimskih mjeseci je 10% do 25% viša u odnosu na ljetno doba godine, a u većem broju studija uočene su sezonske varijacije morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti, s vršnim vrijednostima navedenih događaja u zimskim, a najnižim tijekom ljetnih mjeseci [29,30]. Patofiziološki mehanizmi navedenog nisu jasno rasvijetljeni, ali niske temperature, sezonske promjene kardiovaskularnih čimbenika rizika te respiracijske infekcije vjerojatno igraju određenu ulogu. Iako je posljednjih dvadesetak godina u Sjedinjenim Državama te zemljama zapadne Europe zabilježen jasan trend smanjenja mortaliteta i morbiditeta od akutnog infarkta miokarda, njihove sezonske varijacije ostale su nepromijenjene, i bez razlika s obzirom na spol i dob. To pokazuje da čimbenici odgovorni za sezonske varijacije koronarnih incidenata nisu povezani s faktorima koji su uzrokovali smanjenje incidencije i smrtnosti od akutnog infarkta (poboljšani uvjeti i stil života, djelovanje na kardiovaskularne čimbenike rizika, farmakoterapija) [31,32,33]. U mnogim epidemiološkim studijama potvrđena je podudarnost ritmova incidencije i mortaliteta od infarkta s vršnim vrijednostima u zimskim mjesecima u dugim vremenskim intervalima [34]. To upućuje na postojanje endogenih bioloških ili egzogenih čimbenika, koji samostalno ili zajedno utječu na sezonske ritmove. Ulogu bi mogli imati i endogeni fiziološki ritmovi kardiovaskularnih čimbenika rizika. Egzogeni čimbenici (klima, prehrana, fizička aktivnost, uvjeti života, respiracijske infekcije) mogu izravno utjecati na navedene ritmove ili mogu neizravno utjecati na krvni tlak, parametre hemostaze (fibrinogen, trombocite) te tako činiti organizam podložnijim za razvoj koronarnog incidenta. Nekoliko grupa istraživalo je povezanost kardiovaskularnih događaja s meteorološkim varijablama. Najjača je bila povezanost temperature okoliša i navedenih događaja, u većini slučajeva pokazujući ovisnost u obliku tzv. „U“-krivulje, gdje je mortalitet najniži pri 15-20°C (za umjerenu klimu), a raste pri nižim i višim temperaturama. U nekoliko studija pokazano je da je srednja mjesečna minimalna temperatura bila u negativnoj korelaciji s mortalitetom od

srčanog infarkta [35]. Rezultati s ostalim meteorološkim faktorima, kao što su atmosferski tlak zraka i relativna vlažnost, bili su različiti.

Dilaveris i sur. pokazali su da je srednja dnevna smrtnost od akutnog infarkta za područje Atene u zimskim mjesecima viša za 31,8% u odnosu na ljetne mjesece [36]. Mjesečna zimsko-ljetna razlika u mortalitetu bila je najizrazitija u bolesnika starijih od 70 godina, a tek granično značajna za mlađe dobne skupine. Kloner i sur. pokazali su 33% veću smrtnost od koronarne bolesti tijekom zime, a van Rossum i sur. zabilježili su 27% razliku u smrtnosti od ishemijske bolesti srca između siječnja i srpnja [37]. Istraživanje NRMI-2 (drugi nacionalni registar infarkta miokarda SAD-a) izvijestio je o 28-43% većoj incidenciji akutnog infarkta tijekom zimskih mjeseci, ovisno o geografskom položaju ispitivanog područja [32]. U istraživanju Dilaveris i sur. pokazana je ovisnost u obliku U-krivulje između temperature i smrtnosti od akutnog infarkta, odnosno s rastom temperature smanjivala se dnevna smrtnost, dosežući minimum pri 23,3°C, te je potom opet rasla s porastom temperature. Također, u istom radu uočena je najbolja povezanost između prosječnih vrijednosti srednjih dnevnih temperatura zraka u prethodnih tjedan dana i dnevnog mortaliteta, a što upućuje na kumulativni fiziološki učinak temperature zraka, odnosno da slijed hladnih ili toplih dana ima izrazitiji učinak na smrtnost od srednje temperature pojedinog dana.

Postoji veći broj mogućih (pato)fizioloških mehanizama koji bi bili u podlozi povezanosti hladnog vremena i kardiovaskularnih događaja. S hemodinamske točke gledišta, stimulacija termoreceptora u koži uzrokuje putem pojačane aktivacije simpatikusa i rasta koncentracije katekolamina u plazmi perifernu vazokonstrukciju, tahikardiju i porast krvnog tlaka, povećavajući tako minutni volumen. Vrijednosti fibrinogena plazme i aktivnost faktora VII veće su u zimskim mjesecima, što upućuje na moguće hiperkoagulabilno stanje povezano s hladnoćom, a to pogoduje trombotskim događajima.

Povezanost relativne vlažnosti s kardiovaskularnim morbiditetom nije sasvim jasna. Schwartz i sur. u istraživanju kojim je obuhvaćeno 12 gradova SAD-a, nisu pronašli konzistentnu povezanost između vlažnosti i broja hospitalizacija zbog kardiovaskularnih bolesti [38]. S druge strane, Panagiotakos i sur, u istraživanju kojim su obuhvatili bolesnike s dijagnozom nefatalnog akutnog koronarnog sindroma na području grada Atene, pokazali su pozitivnu korelaciju između broja prijema i relativne vlažnosti zraka [39]. Dilaveris i sur. su za područje grada Atene opisali linearnu povezanost između srednje mjesečne relativne vlažnosti i mjesečne smrtnosti od akutnog infarkta, uz visok koeficijent korelacije ( $r=0,764$ ), dočim povezanost s atmosferskim tlakom nije nađena.



Što se atmosferskog tlaka tiče, u studiji Svjetske zdravstvene organizacije (MONICA) opisana je ovisnost U-oblika između atmosferskog tlaka i pojavnosti odnosno mortaliteta od akutnog infarkta miokarda s minimalnim brojem incidenata pri tlaku od 1016 mbar [40]. Pad tlaka za 10 mbar ili porast za 10 mbar u odnosu na navedenu vrijednost uzrokovao je porast koronarnih incidenata za 12% odnosno 11%. U istoj studiji sniženje temperature za 10°C uzrokovalo je porast navedenih događaja za 13%. Učinak atmosferskog tlaka i temperature bio je izrazitiji u starijim dobnim skupinama, što je objašnjeno slabljenjem regulacijskih mehanizama vezanim uz starenje. U dosad najvećoj provedenoj studiji, NRMI-2, uočena je jednaka sezonska distribucija akutnog infarkta za različita geografska područja SAD-a, sa značajnim klimatskim razlikama, što upućuje na druge moguće čimbenike kao uzroke sezonskih razlika pojavnosti infarkta miokarda. Studija Pleška i sur. 1980-ih godina pokazala je da je najveća incidencija infarkta miokarda za područje grada Zagreba bila upravo u zimskim mjesecima, kada je područje Zagreba bilo obuhvaćeno niskim tlakom ili tipom vremena s južnim strujanjem uz česte prolaze fronti [41]. Atmosfera je tada bila nestabilna, a prevladavalo je oblačno, često vjetrovito, snježno ili kišovito i vrlo hladno vrijeme.

Usprkos proteklih godina provedenom većem broju istraživanja, učinci sezonskih i atmosferskih promjena na pojavnost i komplikacije akutnih koronarnih sindroma nisu do kraja razjašnjeni.

### 1.3. Trombociti i koronarna bolest srca

Središnju ulogu u patogenezi akutnih koronarnih sindroma igraju aktivacija trombocita i posljedične interakcije trombocit-endothel, trombocit-trombocit, trombocit-leukocit (neutrofil), aktivacija koagulacijske kaskade i stvaranje trombocitno-fibrinskog ugruška, što uzrokuje okluziju odnosno redukciju lumena koronarne krvne žile [42]. Trombociti su anuklearne stanice veličine oko 1-2  $\mu\text{m}$ , prosječnog života u cirkulaciji 8-10 dana, koje nastaju fragmentacijom citoplazme megakariocita koštane srži. Aktivirani trombociti se lokaliziraju na mjestu ruptуре plaka, održavaju i amplificiraju koagulacijski i upalni odgovor te oslobađaju prokoagulantne medijatore. Ranije je prevladavalo mišljenje da trombociti sudjeluju samo u završnim stadijima aterogeneze, no nedavni dokazi govore u prilog njihovoj ključnoj ulozi u svim stadijima razvoja aterosklerotskog plaka [43].

Miševi s deficijencijom ApoE imaju povišene vrijednosti kolesterola, i razvijaju difuzne arterijske lezije patomorfološki slične aterosklerotskoj bolesti u ljudi. *In vivo* fluorescentnom mikroskopijom, kojom je moguće izravno prikazati i kvantificirati međudjelovanje trombocita s endothelom krvne žile u zajedničkoj karotidnoj arteriji navedenih miševa, pokazano je da su trombociti prve stanice koje prijanjaju izravno za disfunkcionalan endothel, čak i u odsustvu njegova mikroskopskog oštećenja. Primjenom monoklonskih protutijela protiv trombocitnih glikoproteina pokazano je da je inicijalno vezanje (kotrljanje, eng. „rolling“) trombocita za disfunkcionalan endothel posredovano trombocitnim glikoproteinom (GP) I $\alpha$  za von Willebrandov faktor i adhezijsku molekulu P-selektin na površini aktiviranih endothelnih stanica, dočim je trombocitni GP IIb/IIIa ključan za njihovo čvršće vezivanje. Vezanje trombocita za disfunkcionalni endothel uzrokuje njihovu aktivaciju i brzu translokaciju adhezijske molekule P-selektina iz trombocitnih  $\alpha$ -granula na staničnu površinu. Trombocitni P-selektin vezuje se za leukocitni receptor, glikoproteinski ligand P-selektina-1 (PSGL-1), s posljedičnim stvaranjem trombocitno-leukocitnih agregata (PLA), na taj način uzrokujući nakupljanje leukocita i njihovo vezivanje za endothel. Onemogućavajući međudjelovanje trombocita s endothelom i leukocitima, koristeći monoklonska protutijela protiv trombocitnih glikoproteina ili uklonivši trombocitni P-selektin, značajno se smanjuje nakupljanje leukocita i odgađa nastanak aterosklerotske bolesti u navedenom mišjem modelu. Na osnovu navedenog čini se da adhezija trombocita igra ključnu ulogu u inicijaciji i napredovanju aterosklerotskog procesa, a preko usmjeravanja (regrutiranja) leukocita na mjesto lezije endotela [44,45].

Istraživanja u ljudi pokazuju da je tijekom zbivanja u bolesnika s aterosklerotskom bolesti vjerojatno sličan opisanom animalnom modelu, jer su ovdje također uočeni aktivirani trombociti. Analiza uzoraka krvi bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti protočnim citometrom pokazala je da navedeni bolesnici imaju povišene bazalne vrijednosti cirkulirajućih aktiviranih (pozitivnih na P-selektin) trombocita i leukocitno-trombocitnih agregata u odnosu na zdrave ispitanike [46]. Također, aktivirani trombociti oslobađaju adhezijske i proupalne čimbenike, citokine, kemokine, vazoaktivne amine i čimbenike rasta. Izlučeni kemokini, RANTES, trombocitni čimbenik 4 (PF-4), i makrofagni upalni protein (MIP)-1 $\alpha$  snažni su kemoatraktanti za leukocite, te potiču njihovu migraciju prema endotelu, a trombocitni čimbenik rasta (PDGF) kemotaktičan je za monocite, fibroblaste i glatke mišićne stanice. PDGF je i mitogen te potiče proliferaciju navedenih stanica u stijenci krvne žile. Trombocitni čimbenik 4 također uzrokuje nakupljanje leukocita povećavajući izražaj adhezijskih molekula VCAM-1 i E-selektina, a monociti izloženi trombocitnom P-selektinu i trombocitnim kemokinima pojačano stvaraju upalne citokine i slobodne radikale te pojačano prihvaćaju i esterificiraju oksidirani LDL-kolesterol [47].

### 1.3.1. Uloga trombocita u akutnom koronarnom sindromu

Aktivirani trombociti igraju ključnu ulogu u nastanku arterijskog tromba. Talože se na mjestu ruptуре nestabilnog plaka i oslobađaju snažne trombocitne agoniste kao adenzin 5'-difosfat (ADP), serotonin, tromboksan A2 te površinski izražen trombin. Navedeno dovodi do dodatnog nakupljanja, aktivacije i agregacije trombocita [48].

Više je studija na bolesnicima te na animalnim modelima potvrdilo središnju ulogu trombocita u ACS. Nalazi koronarne angioskopije i histološke analize pokazali su da glavninu koronarnog tromba u bolesnika s ACS čine trombociti. Povišene vrijednosti cirkulirajućih medijatora koje luče trombociti, primjerice tromboksana A2, serotonina i metabolita prostaglandina, detektirane su u bolesnika s ACS, a navedeni igraju značajnu ulogu u redukciji koronarnog protoka. U animalnom modelu vaskularne bolesti, sistemska primjena različitih agonista trombocita uzrokuje nastanak akutne arterijske tromboze, dočim inhibitori agregacije trombocita smanjuju veličinu tromba. Konačno, jasan pozitivan klinički učinak antitrombocitnih lijekova (acetilsalicilna kiselina, tienopiridini, antagonisti receptora GP IIb/IIIa) u liječenju i prevenciji akutnih koronarnih događaja podržava pretpostavku o središnjoj ulozi trombocita u ACS [49].

Upravo zbog iznimnog značaja trombocita u hemostazi te njihove uloge u patogenezi koronarne bolesti srca, istraživački interes je usmjeren na bolje razumijevanje fiziologije trombocita, ispitivanje njihove funkcije te na razvoj učinkovitije antitrombotične terapije. Za određivanje funkcije trombocita koriste se različite metode, koje uključuju mjerenje njihovih metaboličkih produkata, površinskih receptora, vrijeme krvarenja, tromboelastografiju te određivanje njihovih metabolita u mokraći. Direktnije metode uključuju određivanje promjene oblika trombocita te agregometriju na poznate agoniste. Određivanje veličine trombocita preko srednjeg volumena trombocita (MPV, eng. mean platelet volume) jednostavna je i pouzdana metoda za određivanje njihove funkcije.

Izrazitija reaktivnost trombocita značajno povećava rizik od razvoja srčanog infarkta, a povezana je s povećanim volumenom trombocita. Veći su trombociti metabolički i enzimski aktivniji (stvaraju više tromboksana A<sub>2</sub>), u odnosu na manje, što se pokazalo testovima agregometrije *in vitro*, te imaju veći trombotički potencijal. Također, imaju i veći izražaj prokoagulacijskih membranskih proteina kao što su P-selektin te glikoprotein IIb/IIIa [50]. Studije su pokazale povezanost između srednjeg volumena trombocita i koronarne bolesti srca, odnosno akutnog infarkta miokarda [51]. Iako mehanizmi nisu posve istraženi, čini se da je ploidnost megakariocita usko povezana s volumenom trombocita. Među relevantnim citokinima, interleukin-3, trombopoetin, te osobito interleukin-6 imaju značajan utjecaj na ploidnost megakariocita, uz posljedično stvaranje većih i reaktivnijih trombocita. Stoga se aktivacija trombocita indirektno mjeri s pomoću srednjeg volumena trombocita. Srednji volumen trombocita ne mijenja se tijekom reakcije akutne faze, niti trombociti mijenjaju veličinu starenjem u cirkulaciji [51]. Povećani MPV mogao bi biti odgovoran za protrombotičko stanje koje dovodi do stvaranja tromba nakon rupture koronarnog aterosklerotskog plaka. Povećane vrijednosti MPV zabilježene su u akutnom infarktu miokarda, i bile su nezavisni čimbenik rizika za razvoj ponovljenog koronarnog incidenta te smrtnog ishoda.

Stoga je prisutnost većih trombocita vjerojatno i čimbenik rizika za koronarnu trombozu i infarkt miokarda, a navedeno je lako moguće odrediti tijekom rutinske hematološke analize automatskim brojačem stanica [52]. MPV je prihvaćen kao pokazatelj aktivacije trombocita te kao prognostički čimbenik u koronarnoj bolesti srca [53]. MPV pri dolasku snažan je nezavisni prognostički čimbenik loše reperfuzije i mortaliteta u bolesnika s akutnim srčanim infarktom sa ST-elevacijom liječenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom [54]. U jednoj je studiji MPV bio pouzdan pokazatelj restenoze u bolesnika podvrgnutih perkutanom

koronarnoj angioplastici, a u bolesnika s akutnim infarktom bio je povezan i s češćim razvojem srčane insuficijencije, ili s nastankom muralnog tromba [55]. Nisu nađene promjene MPV-a u bolesnika koje bi ovisile o lokalizaciji infarkta ni o proširenosti koronarne bolesti, ali su vrijednosti MPV bile više u bolesnika s nestabilnom anginom pectoris u odnosu na bolesnike sa stabilnom anginom [56].

Zaključno, kliničke su studije nedvosmisleno pokazale da je MPV jednostavan i lako pristupačan biljeg težine i ishoda koronarne bolesti srca.

#### 1.4. Fibrinogen i koronarna bolest srca

Fibrinogen, glikoproteinski dimer, ključni je faktor koagulacije i reaktant akutne faze koji se sintetizira u jetri. Kao supstrat trombina i prekursor fibrina, fibrinogen igra ključnu ulogu u trombozi i značajno utječe na hemostazu, viskoznost seruma i agregaciju trombocita, a sve navedeno ima značajnu ulogu u aterogenezi. Također, fibrinogen je uključen u ranu fazu stvaranja plaka direktno se integrirajući u arterijsku stijenku gdje se konvertira u fibrin i razgradne produkte. Fibrinogen i njegovi razgradni produkti posreduju u adheziji makrofaga za površinu endotela i u njihovoj daljoj migraciji u intimu. U isto vrijeme potiču proliferaciju glatkih mišićnih stanica i njihovu migraciju. Upalni odgovor u procesu aterotromboze uzrokuje stvaranje proupalnih citokina akutne faze kao primjerice interleukina 6 (IL-6) koji potiče sintezu fibrinogena u jetri [57].

Fibrinogen je povezan s mnogim čimbenicima rizika aterosklerotske koronarne bolesti uključujući dob, pušenje, LDL-kolesterol, fizičku aktivnost i krvni tlak. Također je povezan s povišenim kardiovaskularnim rizikom u zdravih, ali i visokorizičnih pojedinaca, pretkazatelj je budućih kardiovaskularnih događaja i odražava proširenost subkliničke bolesti u asimptomatskih osoba. Povišen je u zdravih osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom infarkta miokarda.

Razlozi povišenih vrijednosti fibrinogena u kardiovaskularnoj bolesti i aterosklerotskoj bolesti općenito nisu u potpunosti jasni, ali sve stanice uključene u proces aterogeneze mogu stvarati citokine koji induciraju odgovor akutne faze i na taj način, među inim, povećavaju vrijednosti fibrinogena u plazmi. Njegova uzročna povezanost s aterotrombogenezom stoga još čeka mnoge odgovore, ali je on u međuvremenu postao važan dodatni biljeg kardiovaskularnog rizika.

Vrijednosti fibrinogena određivane su u 18 prospektivnih studija, u koje je bilo uključeno ukupno 4018 bolesnika. Kombinirani relativni rizik za kardiovaskularnu bolest (akutni fatalni i nefatalni infarkt miokarda, srčana smrt) iznosio je 1,8 (95% interval pouzdanosti 1.6-2.0) kada su se uspoređivali ispitanici iz gornje tercile prema donjoj tercili distribucije fibrinogena [58]. Usprkos različitosti ispitivanih populacija, različitog vremena praćenja, različitih definicija krajnjih ciljeva istraživanja te primijenjenih analitičkih metoda, podatci su bili konzistentni među studijama kao i u pojedinim podgrupama (muškarci i žene sa ili bez anamneze kardiovaskularne bolesti). Navedeni relativni rizik je neznatno slabiji prema tradicionalnim čimbenicima rizika kao što su kolesterol, pušenje ili krvni tlak, koji obično iznosi oko 2,0.

U studiji interakcije fibrinogena i drugih pokazatelja upale s ukupnim kolesterolom na incidenciju akutnog infarkta miokarda i moždanog udara pokazano je da visoke vrijednosti ukupnog kolesterola (>251 mg/dL) udružene s povišenim vrijednostima upalnih biljega pokazuju najviši rizik za razvoj kardiovaskularnih događaja. Ali ako su povišene vrijednosti kolesterola bile prisutne bez povišenih biljega upale, rizik za razvoj kardiovaskularnih događaja bio je tek umjeren, a nije bilo povezanosti s razvojem moždanog udara. Navedeno upućuje da je upala aktivno uključena u proces aterotromboze i njenih kliničkih posljedica, te da dodatno određivanje fibrinogena i ostalih reaktanata akutne faze može dodatno poboljšati procjenu kardiovaskularnog rizika, bolje i pouzdanije u odnosu na vrijednosti ukupnog kolesterola i ostalih tradicionalnih čimbenika rizika.

#### 1.4.1. Klinički dokazi

Poput ostalih proteina akutne faze vrijednosti fibrinogena povišene su u akutnom infarktu miokarda [59]. Njegova povezanost s proširenosti i značajnosti koronarne bolesti (procijenjene angiografski) te kliničkom slikom (stabilna prema nestabilnoj angini) manje je jasna. Pojedine studije su pokazale povezanost fibrinogena s brojem aterosklerotski promijenjenih koronarnih arterija, ali istraživanja koja su obuhvatila veći broj bolesnika to nisu potvrdila. Klinička su istraživanja u bolesnika s nestabilnom anginom i akutnim infarktom miokarda bez ST-elevacije uputila na prognostički značaj fibrinogena određenog pri dolasku. U istraživanju TIMI IIIB fibrinogen je serijski određivan u 1473 bolesnika uz praćenje za razvoj srčanog infarkta, smrtnog ishoda te spontane ishemije, odvojeno i kao kombinirani ishod [60]. Bolesnici koji su doživjeli navedene kombinirane događaje tijekom hospitalizacije imali su značajno više ishodišne vrijednosti fibrinogena. Fibrinogen je određivan u 965 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom koji su sudjelovali u FRISC istraživanju koje je imalo za cilj ispitati učinak niskomolekulskog heparina na klinički ishod [61]. Tijekom petomjesečnog praćenja vjerojatnosti smrtnog ishoda iznosile su 1,6%, 4,6% i 6,9% ( $p=0,005$ ), a vjerojatnosti smrtnog ishoda i/ili infarkta miokarda bile su 9,3%, 14,2% i 19,1% ( $p=0,002$ ) redom u odnosu na tercile bazalnih vrijednosti fibrinogena. Slična je povezanost sa smrtnim ishodom zabilježena i za C-reaktivni protein. Tijekom dugoročnog praćenja stopa smrtnosti iznosila je 5,4% za donju tercilu fibrinogena određenog pri dolasku, te 12,9% za njegovu gornju tercilu ( $\geq 4$  g/L), uz prilagođeni relativni rizik od 2,3 (95%

interval pouzdanosti, 1,3-4,1). Navedeni podatci jasno upućuju na patobiološku povezanost ateroskleroze, tromboze, upale i kardiovaskularnih kliničkih događaja [62].

Fibrinogen je povezan s većinom konvencionalnih čimbenika rizika od koronarne bolesti. U PRIME studiji s 10,500 zdravih muškaraca u dobi 50-59 godina potvrđena je povezanost fibrinogena s dobi, indeksom tjelesne mase, pušenjem, šećernom bolesti i LDL-kolesterolom, a negativna korelacija s umjerenom konzumacijom alkohola, stupnjem izobrazbe, fizičkom aktivnosti i HDL-kolesterolom [63].

#### 1.4.2. Mehanizmi djelovanja fibrinogena

Fibrinogen ima ključnu ulogu u koagulacijskoj kaskadi gdje je supstrat trombinu, a prekursor fibrinu. Vezujući se za receptore na endotelnoj stanici (ICAM-1) uzrokuje oslobađanje vazoaktivnih medijatora [64]. Fibrin(ogen) i njegovi razgradni produkti moduliraju permeabilnost endotelne stanice, potičući stvaranje depozita u subendotelnom prostoru, te dalje potiču migraciju endotelnih stanica. Fibrin(ogen) i razgradni produkti potiču proliferaciju i kemotaksiju glatkih mišićnih stanica te uzrokuju kemotaksiju monocita. Fibrin(ogen) predstavlja adsorptivnu površinu za izvanstaničnu akumulaciju LDL-a, olakšava prijenos kolesterola iz trombocita u monocite/makrofage te igra ulogu u stvaranju pjenastih stanica. Preko navedenih učinaka fibrin(ogen) je aktivno uključen u ranu fazu stvaranja aterosklerotskog plaka [65,66].

Fibrinogen se veže za glikoproteinski receptor IIb/IIIa na membrani trombocita i potiče agregaciju i stvaranje trombocitnog ugruška. Povišene vrijednosti fibrinogena povećavaju brzinu agregacije trombocita, a i aktivnost trombocita. Istraživanja govore da visoke vrijednosti fibrinogena onemogućavaju vezivanje plazminogena za njegov receptor, te na taj način inhibira fibrinolizu [67].

Fibrinogen ima najveći udio u viskoznosti plazme (objašnjava oko 50% njene varijabilnosti), viskoznosti pune krvi te agregaciji eritrocita. Povišene vrijednosti viskoznosti krvi i plazme smanjuju protok u mikrocirkulaciji, uzrokuju oštećenje endotela, što pogoduje nastanku tromboze [68].

Fibrinogen je reaktant akutne faze, a u podlozi ateroskleroze je kronično upalno zbivanje. Povišene vrijednosti fibrinogena mogu biti pokazatelj upalne aktivnosti niskog stupnja, koja može biti potaknuta primjerice oksidiranim LDL-om, citokinima, slobodnim radikalima kisika



te kroničnim infekcijama. Tome govori u prilog činjenica da je većina ostalih upalnih biljega također povezana s aterosklerotskom koronarnom bolesti srca.

Zaključno, na osnovi provedenih brojnih prospektivnih epidemioloških istraživanja, nema dvojbe da je fibrinogen snažan i nezavisan čimbenik rizika kardiovaskularne bolesti, a koristan je biljeg u boljoj procjeni rizika (stratifikaciji) bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.

## 1.5. C-reaktivni protein i koronarna bolest srca

C-reaktivni protein (CRP) se sintetizira u jetri, a sastoji se od pet istovjetnih međusobno povezanih neglikoziliranih peptidnih podjedinica. Reaktant je akutne faze, a glavna mu je uloga aktivacija komplementa i sprječavanje infekcija. Sinteza CRP-a potaknuta je citokinima, u prvom redu interleukinom-6 (IL-6) iz upalnog tkiva, te interleukinom-1 (IL-1), a indirektno i čimbenikom tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ). Tijekom akutne upalne reakcije vrijednosti CRP-a mogu se povećati do tisuću puta. Doseže vršne vrijednosti tijekom otprilike 50 sati uz vrijeme poluživota od 18 sati. CRP se vezuje za C1q-komponentu komplementa što dovodi do aktivacije klasičnog puta komplementa te za Fc $\gamma$ -receptore, a što dovodi do indirektno (putem klasičnog puta komplementa) te direktne (putem Fc $\gamma$ ) opsonizacije. Ulogu CRP-a u aterosklerotskoj bolesti tek treba odrediti. Prisutan je u vulnerabilnim i rupturiranim aterosklerotskim plakovima, ali i u zdravim arterijama, srcu, bubregu i adipocitima. Stvaraju ga i neuroni, a pojačano je izražen u Alzheimerovoj bolesti. Vrijednosti cirkulirajućeg CRP-a povezane su s kardiovaskularnim čimbenicima rizika, kao što su pretilost, pušenje, fibrinogen, LDL-kolesterol, krvni tlak, trigliceridi, glukoza natašte, a obrnuto proporcionalno ovise o vrijednostima HDL-kolesterola u djece i odraslih. Zdravi pojedinci s barem jednim roditeljem koji je prebolio srčani infarkt imaju više vrijednosti CRP-a u odnosu na one bez obiteljske anamneze infarkta [69].

### 1.5.1. CRP i aterogeneza

Postoje dokazi da CRP direktno sudjeluje u procesu aterogeneze, a nađen je i u samom arterijskom plaku [70]. U humanom aterosklerotskom plaku CRP je prisutan zajedno s terminalnim kompleksom komplementa u blizini izvanstaničnih lipidnih depozita [71]. In vitro studije pokazale su da se CRP veže za promijenjeni LDL, poglavito za neesterificirani kolesterol u LDL-u. Tako bi se mogao odlagati u intimi ranih aterosklerotskih lezija, a kako je kemotaktičan za monocite, koji izražavaju receptor za CRP, mogao bi imati ulogu u ranim fazama aterogeneze. Nedavno je predložen mogući mehanizam uloge CRP-a u endotelnoj disfunkciji. Ljudske endotelne stanice u kulturi s CRP-om pokazale su pojačani izražaj lektinu sličnog receptora za oksidirani LDL-1 (LOX-1) [72]. Oksidirani LDL veže se za LOX-1 na endotelnim stanicama, što je ključni korak u aterogenezi. Navedeno uzrokuje stvaranje superoksidnih aniona, uz smanjeno stvaranje dušikovog oksida i aktivira transkripcijski

nuklearni faktor  $\kappa$ B. LOX-1 također uzrokuje pojačano vezivanje monocita za endotelne stanice. Sve navedeno, pojačano djelovanjem CRP-a, dovodi do proupalnog, prooksidativnog i aterogenog fenotipa endotelne stanice. Miševi koji su transgenični za ljudski CRP skloniji su trombozi nakon arterijske ozljede. To upućuje na pretpostavku da bi CRP mogao igrati direktnu ulogu u poticanju aterotromboze [73].

### 1.5.2. CRP u akutnim koronarnim sindromima

Rezultati eksperimentalnih i kliničkih istraživanja jasno pokazuju da upala igra ključnu ulogu u aterosklerotskoj kaskadi zbivanja (aterogenezi), od njenih početaka do rupture plaka. Povišene vrijednosti medijatora upale, osobito CRP-a, pretkazatelji su kardiovaskularnih događaja, a sam CRP snažan je pokazatelj ukupnog vaskularnog rizika.

Ridker i sur. rasvijetlili su prediktivnu vrijednost različitih upalnih biljega u određivanju rizika budućih kardiovaskularnih događaja u raznim populacijama, uključujući zdrave pojedince te one s čimbenicima rizika ili s poznatom vaskularnom bolešću [74]. Osobito su se usredotočili na CRP određivan visoko osjetljivim (eng „high sensitive“) testom [75]. Pojam visoko osjetljivi CRP (hsCRP) odnosi se na određivanje vrijednosti CRP-a u serumu koje su ispod donje granice osjetljivosti prijašnjih laboratorijskih testova. HsCRP određuje istu molekulu CRP-a kao i stariji testovi, ali određujući njegove niže vrijednosti moguće je detektirati i nižu razinu upalne aktivnosti. Budući da su u navedenom slučaju vrijednosti CRP-a niske u odnosu na druga upalna stanja, kao primjerice u slučaju sepse, kada se određuju vrijednosti CRP-a u svrhu procjene vaskularnog rizika, koristi se isključivo hsCRP.

Povišene vrijednosti serumskog hsCRP-a jači su pretkazatelj kardiovaskularnih događaja u zdravih pojedinaca od LDL-kolesterola i aditivne su Framingenskoj ljestvici rizika [76]. U meta-analizi sedam prospektivnih studija, povišeni hsCRP bio je pretkazatelj rizika ishemijskog moždanog udara, periferne arterijske bolesti te koronarne bolesti [77]. Nekoliko je velikih studija pokazalo ulogu terapijskih intervencija na vrijednosti pokazatelja upale i prevenciju vaskularnih događaja. U studiji CARE pravastatin je snizio vrijednosti hsCRP-a neovisno o njegovom učinku na LDL- i HDL-kolesterol, a stupanj redukcije rizika ovisio je o snižavanju vrijednosti hsCRP-a.

Infarkt miokarda ima za posljedicu nekrozu srčanog mišića, što je poticaj za stvaranje CRP-a. Vrijednosti hsCRP-a rastu proporcionalno količini miokardne nekroze, s vršnim vrijednostima oko drugog dana po infarktu, te potom padaju. Povišene vrijednosti hsCRP-a 14 dana nakon

infarkta upućuju na trajno upalno zbivanje i pretkazatelj su ponovnih događaja [78]. No, svi se bolesnici s infarktom mogu smatrati „visoko rizičnima“ i zahtijevaju agresivan tretman. Stoga, iako hsCRP u datom slučaju može biti od prognostičkog značaja, malo je vjerojatno da će promijeniti klinički pristup i terapijske postupke u ovoj skupini bolesnika.

U slučaju nestabilne angine, odnosno bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST-elevacije, vrijednosti hsCRP-a mogu odrediti terapijske postupke stratificirajući bolesnike u skupinu s visokim i niskim rizikom. Povišene vrijednosti hsCRP-a pri dolasku u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (ACS) upućuju na povišeni rizik glede budućih kardiovaskularnih događaja [79]. Troponini T i I koriste se već nekoliko godina u stratifikaciji rizika bolesnika s ACS. HsCRP ima aditivnu prognostičku vrijednost neovisno o vrijednostima troponina, a oba parametra određena zajedno mogu dati bolji uvid u globalni kardiovaskularni rizik bolesnika, te na taj način pomoći u rukovođenju terapijskim postupcima [80]. U studiji FRISC II najveću korist od ranog invazivnog pristupa imali su bolesnici s ACS s povišenim upalnim biljezima. U odsustvu upalnog odgovora, neinvazivna strategija mogla bi biti jednako učinkovita, ali se još očekuju rezultati prospektivnih istraživanja. U bolesnika s ACS u kojih je primijenjena rana invazivna strategija, povišene vrijednosti hsCRP-a pri dolasku bile su povezane s većim kratkoročnim i dugoročnim mortalitetom [81,82].

Trenutno nema podataka koji bi govorili u prilog hsCRP-u kao pretkazatelju restenoze nakon perkutane koronarne intervencije (PCI). Angiografija, angioplastika ili implantacija potpornice povećavaju hsCRP u bolesnika s povišenim početnim vrijednostima, dok u onih kod kojih su početne vrijednosti normalne rast izostaje. Navedeno bi govorilo u prilog zaključku da se intervencijom na koronarnoj arteriji može pojačati od ranije prisutno upalno stanje. Na osnovu provedenih studija u ovom se trenutku hsCRP ne može smatrati prognostičkim pokazateljem nakon PCI.

Meta-analiza Balka i sur. pokazala je da svi statini snižavaju vrijednosti hsCRP-a [83]. Nedavno je nekoliko prospektivnih studija pokazalo da terapija statinima snižava vrijednosti hsCRP-a, broj kardiovaskularnih događaja te usporava napredovanje ateroskleroze. Ridker i sur. su pokazali da se postižući niske vrijednosti hsCRP-a ( $<2,0$  mg/L) smanjuje broj kardiovaskularnih događaja jednako kao i uz ciljne vrijednosti LDL-a ispod  $1,8$  mmol/L, neovisno o vrsti primijenjenog statina [84]. Ali, zanimljivo, u navedenom istraživanju bila je prisutna slaba korelacija između postignutih vrijednosti LDL-a i hsCRP-a.

Zaključno, terapijski postupci usmjereni na snižavanje hsCRP-a usporavaju napredovanje koronarnog ateroma i smanjuju broj kardiovaskularnih događaja.

## 1.6. Leukociti i koronarna bolest srca

Brojna epidemiološka i klinička istraživanja pokazala su da je broj leukocita nezavisni čimbenik rizika koronarne bolesti srca, čimbenik rizika budućih kardiovaskularnih događaja u pojedinaca bez očigledne kardiovaskularne bolesti te prognostički čimbenik budućih događaja u bolesnika s od ranije poznatom kardiovaskularnom bolesti.

Prema uvriježenom konceptu ateroskleroze kao upalne bolesti, nakon ozljede endotela dolazi do nakupljanja monocita periferne krvi u stijenci krvne žile. Monociti se potom diferenciraju u makrofage koji fagocitiraju lipidne čestice te unutar aterosklerotske lezije izlučuju metaloproteinaze, kao što su elastaza i kolagenaza. Potom se neutrofil i mastociti, koji također izlučuju ili induciraju proteaze, nakupljaju u samom plaku. Tijekom vremena, nakupljanje upalnih stanica povećava sadržaj lipida i stanica u samom plaku što uzrokuje neovaskularizaciju zahvaćene intime i adventicije krvne žile. Aterosklerotski plak postaje vulnerabilniji, te sklon rupturi što dovodi do kardiovaskularnih događaja odnosno nastanka akutnog koronarnog sindroma. Kada plak rupturira, obično brzo uslijedi muralna ili okluzivna koronarna tromboza i dinamička vazokonstrikcija, na samom mjestu ili u neposrednoj blizini upalnog zbivanja [85].

### 1.6.1. Broj leukocita kao čimbenik rizika koronarne bolesti

Povezanost broja leukocita i koronarne bolesti srca uočena je već 20-ih godina dvadesetog stoljeća. Proteklih desetljeća, veliki broj prospektivnih studija provedenih u pojedinaca bez znakova koronarne bolesti srca, pokazao je jasnu i pozitivnu korelaciju između broja leukocita i kardiovaskularnog rizika, a navedena povezanost postojala je i nakon uključivanja u analizu ostalih čimbenika rizika. Velika petogodišnja retrospektivna studija pokazala je ne samo da su visoke bazalne vrijednosti leukocita bile povezane s nastankom akutnih koronarnih sindroma, nego da su ishodišne vrijednosti leukocita bile više u bolesnika s koronarnom bolesti srca u odnosu na zdrave [86,87].

Nekoliko je studija pokazalo jasnu povezanost između broja leukocita i prognoze u bolesnika sa slikom stabilne angine pectoris nakon preboljelog srčanog infarkta [88,89].

### 1.6.2. Leukociti u akutnom koronarnom sindromu

U studiji koje je ispitala povezanost hemostatskih parametara s mortalitetom nakon akutnog infarkta miokarda, broj leukocita pri dolasku bio je značajno viši u bolesnika s akutnim infarktom u usporedbi s bolesnicima s nestabilnog anginom, te u bolesnika s transmuralnim u odnosu na subendokardijalni infarkt, te u bolesnika s radiografski verificiranom kongestivnom srčanom insuficijencijom prema kompenziranim bolesnicima [90]. Također, broj leukocita jasno je korelirao s povećanim mortalitetom nakon 6 tjedana te godine dana po preboljelom infarktu, a bio je osobito visok u onih čiji je broj leukocita pri dolasku bio veći od 10,000 [91].

U istraživanju TACTIS-TIMI-18, koje je uključivalo bolesnike s nestabilnom anginom ili infarktom miokarda bez ST-elevacije, tretiranih ranim invazivnim ili konzervativnim pristupom, visok bazalni broj leukocita bio je udružen s lošijom reperfuzijom i višim šestomjesečnim mortalitetom [92]. U istraživanju gdje su bolesnici s akutnim koronarnim sindromom bez ST-elevacije podijeljeni u kvartile prema broju leukocita, bolesnici u najvišoj kvartili imali su 3,3 puta veću vjerojatnost smrti od kardiovaskularnih događaja prema onima u najnižoj kvartili [93].

### 1.6.3. Subpopulacije leukocita i koronarna bolest srca

Tek je manji broj studija istraživao koja subpopulacija leukocita uzrokuje povišeni kardiovaskularni rizik. Jedna britanska te dvije studije azijskih autora objavile su da povišeni broj neutrofilnih leukocita predstavlja povišeni kardiovaskularni rizik. U studiji Horna i suradnika pokazano je da je relativna neutrofilija zajedno s limfopenijom povezana s povišenim kardiovaskularnim rizikom [94]. Navedena klinička zapažanja podržavaju dokaze da su neutrofili uključeni u patogenezu ishemijske kardiovaskularne bolesti, poglavito njene akutne faze. Povećani izražaj neutrofilnih i monocitnih adhezijskih molekula i ostalih biljega njihove aktivnosti (primjerice CD11b/CD18) nađen je u perifernoj krvi bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Nedavno je neutrofilna invazija aterosklerotskog plaka izravno vizualizirana u animalnom modelu, a prisutni su i u uzročnim (eng. culprit) plakovima u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Neutrofili mogu imati odlučujuću ulogu u rupturi samog plaka oslobađajući superoksidne radikale, proteolitičke enzime i metabolite arahidonske kiseline. Kada su potaknuti, zajedno s trombocitima mogu agregirati, sudjelujući

u zatvaranju (začepljivanju, eng. plugging) mikrožilja te uzrokujući na taj način ishemiju odnosno infarkt miokarda.

Najvažnije obilježje leukocitoze u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom je povećani broj neutrofila, a njihova aktivacija jedna je od značajki navedenog događaja. U patološkim studijama dokazana je višestruko veća infiltracija makrofaga i neutrofila u nestabilnim, za razliku od stabilnih plakova, uz njihovu dominaciju u područjima ruptуре plaka [95,96]. To je tim značajnije u svjetlu spoznaja o difuznom prisustvu nestabilnih plakova u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, s multiplim rupturiranim plakovima duž koronarnog sliva. Nedavno objavljena studija o difuznoj aktivaciji neutrofilnih leukocita duž koronarnog stabla u bolesnika s nestabilnom anginom pectoris, neovisno o uzročnoj (eng. culprit) leziji, dovela je u pitanje uvriježeni koncept jednog vulnerabilnog plaka kao isključivog uzroka akutnog koronarnog sindroma [97]. Povećan broj neutrofila pri dolasku u bolesnika s akutnim infarktom miokarda povezan je s ranim razvojem kongestivne srčane insuficijencije, a apsolutna i relativna neutrofilija bili su pretkazatelji lošije reperfuzije (odnosno mikrovaskularne perfuzije) nakon primarne koronarne angioplastike te trombolitičke terapije u bolesnika s akutnim infarktom sa ST-elevacijom [98]. Kao posebno osjetljiv i pouzdan parametar pokazao se omjer neutrofila i limfocita [99]. Taj je omjer bio povezan s povećanim dugoročnim mortalitetom u bolesnika podvrgnutih perkutanim koronarnim intervencijama te kao nezavisni pretkazatelj smrtnog ishoda ili infarkta miokarda u visokorizičnih bolesnika. Zaključno, studije su pokazale da leukociti, a osobito neutrofilni, aktivno sudjeluju u svim fazama akutnog koronarnog sindroma, od ruptуре plaka, preko reperfuzijske ozljede do procesa remodelacije. U akutnim koronarnim sindromima neutrofilni se nalaze na mjestu ruptуре plaka, a dokazi govore u prilog njihove aktivacije duž cijelog koronarnog sliva. Osim njihove uloge u destabilizaciji i rupturi plaka u akutnim koronarnim sindromima, međudjelovanje trombocita i neutrofila putem Mac-1 (CD11b-CD18) igra važnu ulogu u stvaranju tromba i aktivaciji koagulacijske kaskade, a odgovorni su i za oštećenje miokarda u sklopu reperfuzijske ozljede.

#### 1.6.4. Mehanizmi djelovanja leukocita u koronarnoj bolesti srca

Mogući biološki mehanizmi kojima leukociti mogu utjecati na razvoj koronarne bolesti srca mnogostruki su. Oni uključuju biokemijske, biomehaničke, hematološke i električne mehanizme djelovanja.

Oni to mogu ostvariti: 1) izlučivanjem neutralnih proteaza koje odvajajući endotelne stanice od zida krvne žile omogućavaju adheziju (prijanjanje) trombocita za subendotelni kolagen i fibronektin, ili 2) oslobađajući velike količine kemoatraktanata kao na pr. leukotrijena B<sub>4</sub>, medijatora upale te superoksidnih aniona koji igraju važnu ulogu u aterogenezi. Slično trombocitima, stimulirani neutrofile agregiraju te tako teoretski mogu okludirati mikrožilje (a i dimenzijama su znatno veći od trombocita i eritrocita) [100,101].

Tijekom reperfuzije ishemičnog miokarda neutrofile i trombociti mogu okludirati kapilare u koronarnoj mikrocirkulaciji, s posljedičnim „no-reflow“ fenomenom, ventrikulskim poremećajima ritma te proširenjem zone infarkta. Vaskularna opstrukcija može, barem dijelom, biti posljedica vezivanja neutrofila za ishemični endotel putem integrina kao što su CD18b i intercelularna adhezijskih molekula (ICAM-1). Potvrda navedenom jest da terapija monoklonskim protutijelima na CD18 može reducirati veličinu infarkta [102,103]. Također, reperfuzijska ozljeda može biti posljedica dodatnog oslobađanja slobodnih radikala, proteaza i leukotrijena od strane akumuliranih neutrofilnih leukocita.

MAC-1,  $\beta$ 2-integrin, koji omogućava prijanjanje leukocita za endotel krvne žile, također katalizira aktivaciju faktora X te veže fibrinogen, posreduje u adheziji aktiviranih trombocita za neutrofile, a sve navedeno s mogućim posljedičnim trombotskim zbivanjem [104].

Povišeni broj leukocita značajan je pretkazatelj nastanka ventrikulske fibrilacije u bolesnika s akutnim infarktomiokarda [105].

Broj leukocita pozitivno korelira s pušenjem, hiperkolesterolemijom, faktorima koagulacije, hematokritom, vrijednostima glukoze natašte te krvnim tlakom [106,107].

Zaključno, u multivarijantnim analizama uz ostale čimbenike rizika, uključujući i pušenje, pokazano je da je broj leukocita nezavisan pretkazatelj i čimbenik rizika od koronarne bolesti, a pri tome je jeftin, informativan i lako dostupan upalni biljeg.



## 1.7. Utjecaj sezonskih promjena i klimatskih faktora na upalne i hemostatske pokazatelje

Interleukin-6 (IL-6) je multifunkcijski proupalni citokin koji za razliku od ostalih citokina, koji uglavnom djeluju lokalno (odnosno imaju parakrini/autokrini učinak), ima sistemsko (endokrino) djelovanje [108]. To ga čini glavnim cirkulirajućim kandidatom i poveznicom sistemskog upalnog odgovora s lokalnim patološkim procesom, tj. aterosklerotskim plakom. U velikim količinama prisutan je u humanom aterosklerotskom plaku i nekoliko studija je dokazalo izravnu vezu između IL-6 i koronarne bolesti srca. Sintetiziraju ga stanice endotela, glatke mišićne stanice, limfociti i makrofagi, dakle stanice koje su sastavni dio plaka i odgovorne za proces aterogeneze. U kliničkim studijama povišene vrijednosti IL-6 bile su nezavisno povezane uz promjene elektrokardiograma, a uočena je i prediktivna vrijednost glede budućih kardiovaskularnih događaja [109,110]. Povišen je u bolesnika s nestabilnom anginom u odnosu na one sa slikom stabilne angine pektoris, a bolesnici s nestabilnom anginom i trajno povišenim vrijednostima IL-6 imaju lošiju kratkoročnu prognozu. Sinteza CRP-a u jetri uglavnom je pod kontrolom IL-6, koji također inducira hepatalnu sintezu fibrinogena te, stimulirajući megakariocitopoezu, ostvaruje prokoagulacijski učinak na trombocite. Starenje je povezano s povišenim vrijednostima IL-6 vjerojatno kao posljedica lošije regulacije njegove endogene sinteze, čija je posljedica proupalno stanje povezano s dobi [111,112].

U zdravih dragovoljaca vršne su vrijednosti IL-6 uočene u zimskim mjesecima, a najniže su bile u ljetnim dijelovima godine [113]. Populacijske studije u zdravih dragovoljaca pokazale su značajne sezonske varijacije fibrinogena, s vršnim vrijednostima u zimskim mjesecima, što se nije moglo dovesti u vezu s infekcijama u istom vremenskom intervalu [115]. Studija Crawforda i sur. pokazala je koincidenciju vršnih vrijednosti fibrinogena i srednjeg volumena trombocita [114]. Uočene su i značajne sezonske promjene ukupnog broja leukocita i trombocita u zdravih ispitanika, s vršnim vrijednostima obaju parametara tijekom zime, dok su najniže vrijednosti leukocita zabilježene u ljetnim mjesecima. Sung je u istraživanju kojim je obuhvaćeno 18,445 zdravih ispitanika pokazao značajne sezonske varijacije u vrijednostima CRP-a, s najvišim vrijednostima u zimu i proljeće, a najnižim tijekom ljetnih mjeseci [116]. Navedeno je doveo u vezu s povećanim rizikom od kardiovaskularnih događaja tijekom zimskog doba godine. Woodhouse i sur. također su pokazali više vrijednosti CRP-a tijekom zimskih mjeseci, s vršnim vrijednostima u ožujku, a Crawford i sur. pokazali su

značajne sezonske varijacije CRP-a, s najvišim vrijednostima krajem veljače [117]. Oba navedena istraživanja odnosila su se na zdrave dragovoljce kojima su tijekom godine u više navrata (mjesečno odnosno dvomjesečno) uzimani uzorci krvi za analizu, za razliku od studije Sunga i sur. u kojoj je svaki dragovoljac testiran samo u jednom navratu tijekom rutinskog zdravstvenog pregleda. Suprotno prethodnim istraživanjima Frohlich i sur. nisu uočili sezonske varijacije u vrijednostima C-reaktivnog proteina. Navedeno bi upućivalo na protrombotsko i proupalno stanje tijekom zimskog dijela godine [118].

Oskudniji su podaci o ovisnosti upalnih i hemostatskih parametara o atmosferskoj aktivnosti, odnosno o karakteristikama vremenskih prilika određenog dana ili razdoblja. Maes i sur. istraživali su učinak klimatskih faktora na više imunoloških i hematoloških varijabli u zdravih dragovoljaca [119]. Pokazali su visoko signifikantnu ovisnost apsolutnog i relativnog broja neutrofila, limfocita, broja i srednjeg volumena trombocita te fibrinogena o temperaturi zraka, stupnju naoblake, tlaku zraka, brzini vjetra, relativnoj vlažnosti i količini oborina te su zaključili da kratkotrajne promjene atmosferske aktivnosti moduliraju upalne i hemostatske parametre u zdravih ispitanika. Pleško i sur. pokazali su visoko signifikantnu negativnu korelaciju između količine fibrinogena i tlaka zraka u cerebrovaskularnih bolesnika [120]. Nizak tlak zraka, naravno, ne utječe izravno na količinu fibrinogena nego upućuje na karakteristike vremenskih prilika, odnosno u navedenom slučaju na prevladavajući utjecaj ciklone na vrijeme.

No sudeći prema dostupnoj literaturi, sezonske razlike pojedinih upalnih i hemostatskih pokazatelja, kao i njihova ovisnost o klimatskim faktorima, u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom nisu do sada detaljnije istraživane.

## **2. HIPOTEZA I CILJ ISTRAŽIVANJA**

Unatoč brojnim provedenim istraživanjima i dalje ostaje nejasan uzrok povećane incidencije i mortaliteta od koronarne bolesti srca (infarkta miokarda) u zimskim, a u pojedinim istraživanjima i jesenskim mjesecima, neovisno o dobi, spolu i geografskom položaju istraživanih područja.

Posljednjih godina postalo je jasno da upala igra ključnu ulogu u procesu ateroskleroze i njenim kliničkim manifestacijama. Imunokompetentne stanice prisutne su kako u ranim tako i u kasnim fazama aterogeneze, s posljedičnom rupturom plaka kao ključnim događajem akutnih koronarnih sindroma.

U zdravih su dragovoljaca prisutne značajne sezonske varijacije upalnih i koagulacijskih parametara, kao i broja i aktivnosti trombocita te citokina odgovornih za njihovu aktivnost odnosno sekreciju, s vršnim vrijednostima u zimskim mjesecima (leukociti, fibrinogen, IL-6, trombociti). Radovi govore u prilog protrombotskom stanju tijekom zimskih mjeseci, a značajne sezonske varijacije pokazatelja hemostaze nisu povezane sa sezonskim infekcijama.

Stoga, određujući CRP, fibrinogen, broj leukocita, broj i udio neutrofila, indeks neutrofililimfociti, broj i udio monocita i limfocita, te broj trombocita i prosječni volumen trombocita (kao mjeru njihove aktivnosti) pri dolasku u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, kao efektore složene citokinske mreže, možemo, barem dijelom, sagledati upalni i protrombotski potencijal koji je prethodio, a možda i uzrokovao destabilizaciju aterosklerotskog plaka i nastanak akutnog koronarnog sindroma.

Istraživanje se temelji na niže navedenim pretpostavkama.

1. U bolesnika s akutnim koronarnim sindromima postoje sezonske varijacije upalnih (CRP, broj leukocita, broj i udio neutrofila, neutrofililimfociti, broj i udio monocita i limfocita) i hemostatskih (fibrinogen, ukupan broj i aktivnost trombocita) parametara koje bi mogle objasniti povećanu incidenciju i komplikacije (mortalitet) koronarne bolesti srca u pojedinim dijelovima godine.
2. Promjene atmosferske aktivnosti moduliraju upalne i hemostatske parametre u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.

3. Vrijednosti pokazatelja upale i protrombotska aktivnost rastu s dobi, što govori u prilog starenju kao čimbeniku rizika od aterosklerotske koronarne bolesti srca te o češćim komplikacijama koronarne bolesti u starijoj dobi.
4. Budući da dijele isti patofiziološki mehanizam nastanka, ne očekujemo značajnije razlike (odnosi se na sezonske varijacije, ovisnost o meteorološkim parametrima i dobi) istraživanih parametara s obzirom na tip akutnog koronarnog sindroma (sa ili bez ST-elevacije)

#### Ciljevi istraživanja

1. Pokazati sezonske varijacije u incidenciji akutnih koronarnih sindroma i njihovim komplikacijama (bolnički mortalitet, srčana insuficijencija).
2. U bolesnika s akutnim koronarnim sindromima istražiti sezonske promjene upalnih i hemostatskih parametara (CRP, broj leukocita, broj i udio neutrofila, indeks neutrofililimfociti, broj i udio monocita i limfocita, fibrinogen, broj trombocita i aktivnost trombocita određenu kao prosječni volumen trombocita), uzimajući u obzir dob i spol ispitanika, tradicionalne čimbenike rizika (hipertenzija, hiperkolesterolemija, šećerna bolest, pušenje), proširenost koronarne bolesti srca, te tip akutnog koronarnog sindroma.
3. Istražiti ovisnost navedenih upalnih i hemostatskih parametara o meteorološkim čimbenicima koji karakteriziraju stanje atmosfere na dan prijema (temperatura i atmosferski tlak zraka, relativna vlažnost zraka, količina oborina, brzina vjetra, stupanj naoblake, stabilnost atmosfere), kao i u odnosu na prethodni dan, dva i tri prethodna dana, te jedan, dva, tri i četiri prethodna tjedna, obzirom na postojanje odgođenog učinka vremenskih varijabli na biološke procese.
4. Istražiti ovisnost upalnih i hemostatskih parametara o dobi.
5. Istražiti međudodnos upalnih i hemostatskih parametara u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.

### 3. BOLESNICI I METODE

U istraživanje su uključeni bolesnici isključivo s područja grada Zagreba, s dijagnozom akutnog koronarnog sindroma, hospitalizirani u Zavodu za kardiovaskularne bolesti Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“ u razdoblju od 1. siječnja 2000. godine do 31. prosinca 2005. godine. Uključena su ukupno 1123 bolesnika s akutnim infarktom miokarda sa ST-elevacijom (STEMI) [126,128], te 1100 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije (NST-ACS) [127], od čega 590 bolesnika s akutnim infarktom miokarda bez ST-elevacije i 510 bolesnika s nestabilnom anginom pectoris razreda IIB prema Braunwaldovoj kliničkoj klasifikaciji [121], koji su hospitalizirani unutar 24 sata od početka simptoma bolesti.

U istraživanje nisu uključeni bolesnici s ranije preboljelim srčanim infarktom ili s cerebrovaskularnim inzultom, bolesnici s učinjenom kirurškom revaskularizacijom miokarda, bolesnici s od ranije ugrađenim potpornicama ili učinjenom perkutanom koronarnom dilatacijom, ni bolesnici s bubrežnom insuficijencijom (kreatinin>200  $\mu\text{mol/l}$ ), lezijom jetre, nedavnim kirurškim zahvatom, kao ni oni s poznatom malignom, sistemskom ili upalnom bolesti [124].

Navedeno istraživanje dobilo je suglasnost o etičkoj prihvatljivosti Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“, te suglasnost i dozvolu za provođenje pročelnika Zavoda za kardiovaskularne bolesti, te predstojnika Interne klinike Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“.

Pri dolasku, a prije primjene terapije, određeni su sljedeći parametri: visoko osjetljivi (eng. „high sensitive“) CRP (imunoturbidimetrijskom metodom, Olympus CRP Latex, donja granica osjetljivosti 0,02 mg/L), fibrinogen (metodom po Claussu) [122], broj leukocita, broj i udio neutrofila, omjer neutrofila i limfocita, broj i udio monocita i limfocita, ukupan broj trombocita, prosječan volumen trombocita, trombocitokrit, svi redom određeni automatskim brojačem stanica (Beckman Coulter STKS Hematology Analyzer), troponin T (pri dolasku te još najmanje u jednom navratu tijekom 12-24 sata nakon hospitalizacije, te u nastavku ovisno o ponovljenim epizodama bolova u prsištu), biljezi nekroze miokarda (vršna vrijednost kreatin-kinaze služila je za procjenu veličine infarkta [123]). Svi biokemijski i hematološki parametri koji su korišteni u navedenom istraživanju određivani su u Kliničkom zavodu za kemiju Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“. Proširenost koronarne bolesti (jednožilna, dvožilna ili trožilna koronarna bolest) određena je analizom koronarograma, a kao signifikantne lezije uzete su stenoze (veće od 50%) lijeve silazne koronarne arterije,

cirkumfleksne arterije, desne koronarne arterije ili glavnih ogranaka, prve ili druge marginalne ili dijagonalne grane te je navedena odgovorna (eng. culprit) lezija [56]. Kriteriji uključivanja odnosno neuključivanja u istraživanje, definiranje tradicionalnih čimbenika rizika, te određivanje proširenosti koronarne bolesti bili su u skladu s nedavno provedenim kliničkim istraživanjima i konsenzus dokumentima za definiciju infarkta miokarda, odnosno akutnih koronarnih sindroma sa i bez ST elevacije [124-128]. Meteorološki podatci za svaki dan navedenog istraživanja dobiveni su iz Državnog hidrometeorološkog zavoda (Grič 3, Zagreb), određivani na mjernoj postaji Zagreb-Maksimir i uključivali su temperaturu i atmosferski tlak zraka, relativnu vlažnost zraka, količinu oborina, brzinu vjetera, stupanj naoblake, stabilnost atmosfere, kao i izvedene parametre.

Za svaki dan određene su minimalne, maksimalne i srednje vrijednosti navedenih parametara, amplitude (razlika maksimalne i minimalne vrijednosti), te promjene navedenih parametara u odnosu na prethodni dan, tri prethodna dana, te jedan, dva, tri i četiri prethodna tjedna obzirom na postojanje odgođenog učinka vremenskih varijabli na biološke procese [119]. Zbog istraživanja kumulativnog učinka vremenskih varijabli na sustav upale i hemostaze, u analizu su uzete i prosječne vrijednosti meteoroloških parametara tijekom proteklih dana i tjedana (jedan, dva, tri i četiri prethodna tjedna) [36,119].

Temperatura zraka izražena je u stupnjevima Celzijusa ( $^{\circ}\text{C}$ ), tlak zraka u hektopaskalima (hPa), relativna vlažnost zraka u postocima (%), količina oborina u milimetrima po kvadratnom metru (mm), brzina vjetera u metrima u sekundi (m/s), stupanj naoblake skalom od 0 do 10. Stanje atmosfere okarakterizirano je kao jako stabilno: 1, 2, 3; inverzija temperature zraka  $dt/dz$  ( $^{\circ}\text{C}/100\text{ m}$ ): 1.6, 1.5-1.1, 1.0-0.6, umjereno stabilno: 4, 5, 6; inverzija temperature zraka  $dt/dz$  ( $^{\circ}\text{C}/100\text{ m}$ ): 0.5 - -0.1, 0.0 - -0.5, -0.6 - -1.0, te labilno: 7; inverzija temperature zraka  $dt/dz$  ( $^{\circ}\text{C}/100\text{ m}$ ): -1.1.

U statističkoj analizi podataka testirana je normalnost distribucije ispitivanih varijabli (Kolmogorov-Smirnovljevi test). Razlike ispitivanih upalnih i hemostatskih parametara, kao i tradicionalnih čimbenika rizika, spola i dobi bolesnika, proširenosti koronarne bolesti, ovisno o tipu akutnog koronarnog sindroma, te o sezonama (godišnja doba) i dobnim skupinama bolesnika testirane su prvo univarijatno (analiza varijance, Kruskal-Wallis test,  $\chi^2$ -test), uz odgovarajuću *post hoc* analizu (Tukeyev test, Dunnov test). Multivarijatnom analizom metodom logističke regresije s upalnim i hemostatskim parametrima kao zavisnim varijablama, ovisno o dobi, spolu, čimbenicima rizika, indeksu tjelesne mase, proširenosti koronarne bolesti, tipu akutnog koronarnog sindroma (ukoliko bi postojale statistički značajne razlike u univarijatnoj analizi tj  $p < 0,05$ ), istražena je njihova ovisnost o sezonama te o dobnim

skupinama (a uspoređujući ih s onom sezonom ili dobnom skupinom gdje su vrijednosti navedenih parametara bile najniže). Upalne i hemostatske varijable dihotomizirane su na gornju kvartilu. Povezanost upalnih i hemostatskih parametara s meteorološkim čimbenicima te njihova međusobna provjerena je Pearsonovom korelacijom ili Spearmanovom korelacijom rangova, ovisno o distribuciji istraživanih varijabli.

Granicom statističke značajnosti uzeta je vrijednost  $p < 0,05$ . Za statističku analizu podataka korišteni su programski paketi MedCalc Version 9.6.3.0 (2008) i STATISTICA 6,0 StatSoft, Inc., Tulsa, USA.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Meteorološki podatci za grad Zagreb u razdoblju 2000-2005. godine

Tijekom šestogodišnjeg istraživanja u periodu od 2000. do 2005. godine prosječne temperature zraka za grad Zagreb iznosile su, redom, 2,64 °C, 15,10 °C, 20,53 °C i 8,23 °C za zimsko, proljetno, ljetno i jesensko doba godine (Slika 1).

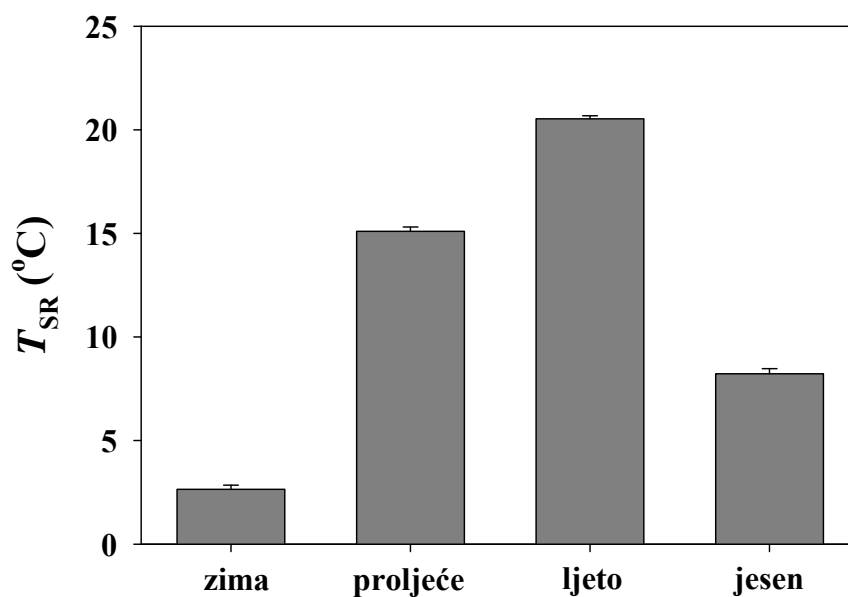
Prosječni atmosferski tlak zraka tijekom zime iznosio je 1005,6 hPa, tijekom proljeća 1002,3 hPa, tijekom ljeta 1002,7 hPa, a u jesen 1006,1 hPa (Slika 2).

Prosječne vrijednosti relativne vlažnosti zraka iznosile su, redom, 76,3%, 66,8%, 69,3% i 82,2% (Slika 3), a brzine vjetra 1,47 m/s, 1,50 m/s, 1,21 m/s i 1,18 m/s (Slika 4) za zimsko, proljetno, ljetno i jesensko doba godine.

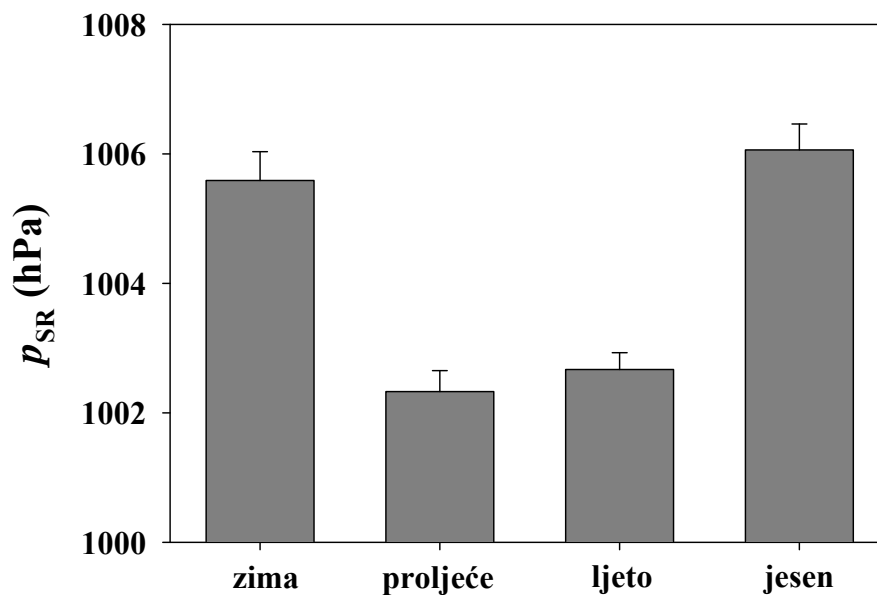
Najviše oblačnih dana bilo je tijekom jeseni i zime (Slika 5), kada je i atmosfera u prosjeku bila najnestabilnija (Slika 6), dok je najmanje oblačnih dana bilo ljeti uz najmanje labilnu atmosferu.

Količinski je najviše oborina bilo tijekom ljetnih mjeseci, ali je u istraživanom periodu najveći broj kišnih dana bio u jesen i proljeće, a najmanji tijekom ljeta (Slika 7).

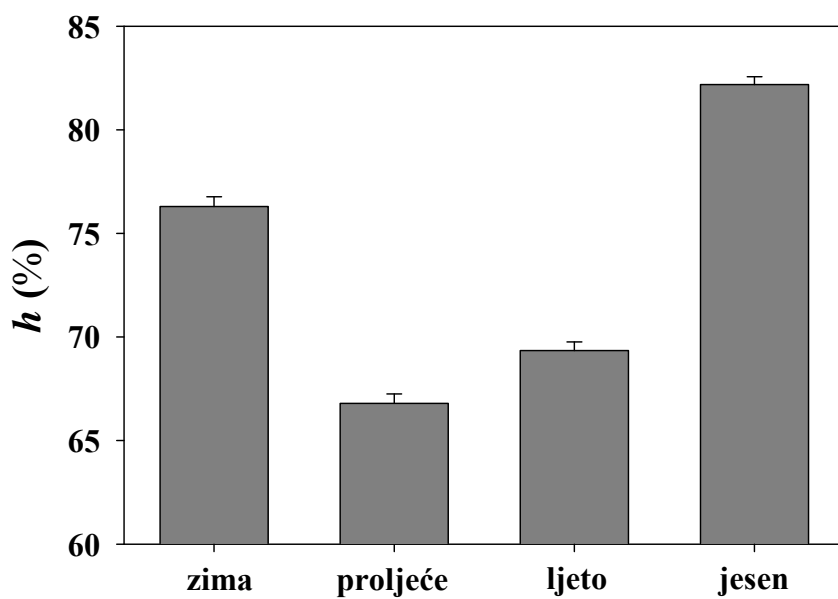




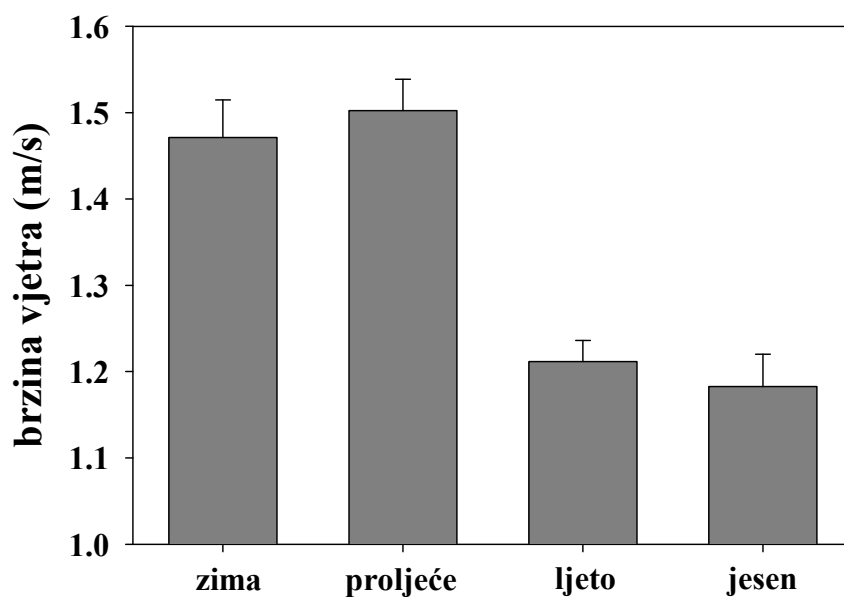
**Slika 1.** Prosječna temperatura zraka ( $\pm$  standardna pogreška) po godišnjim dobima za grad Zagreb za razdoblje od 2000. do 2005. godine.



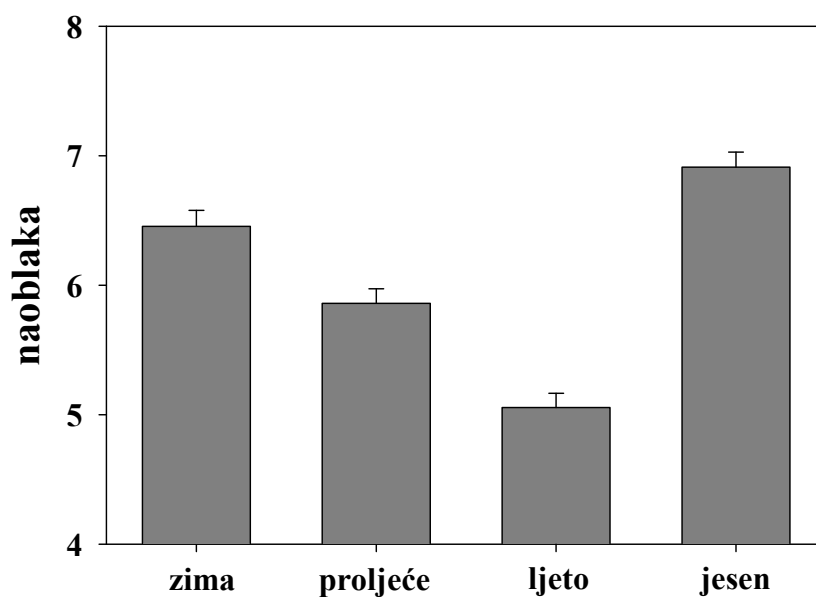
**Slika 2.** Prosječni tlak zraka ( $\pm$  standardna pogreška) po godišnjim dobima za grad Zagreb za razdoblje od 2000. do 2005. godine.



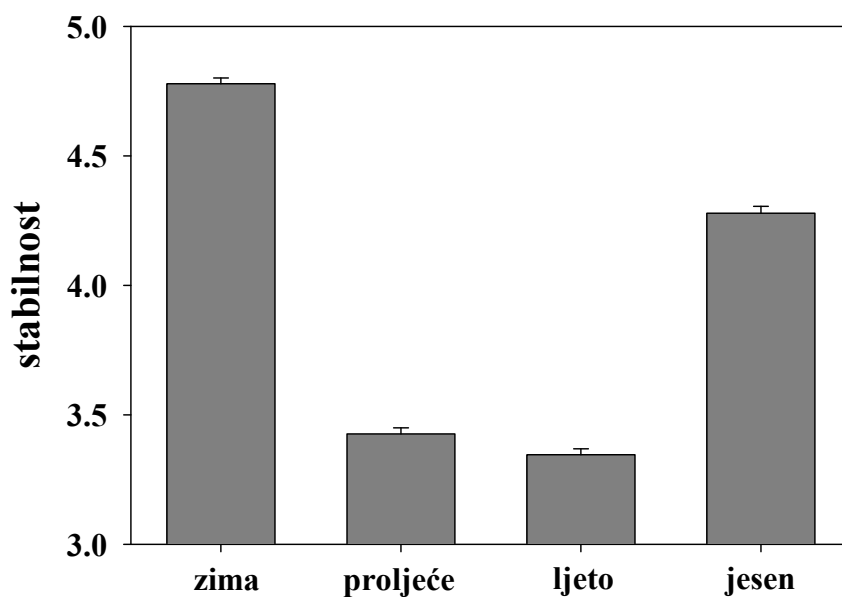
**Slika 3.** Prosječna relativna vlažnost ( $\pm$  standardna pogreška) po godišnjim dobima za grad Zagreb za razdoblje od 2000. do 2005. godine.



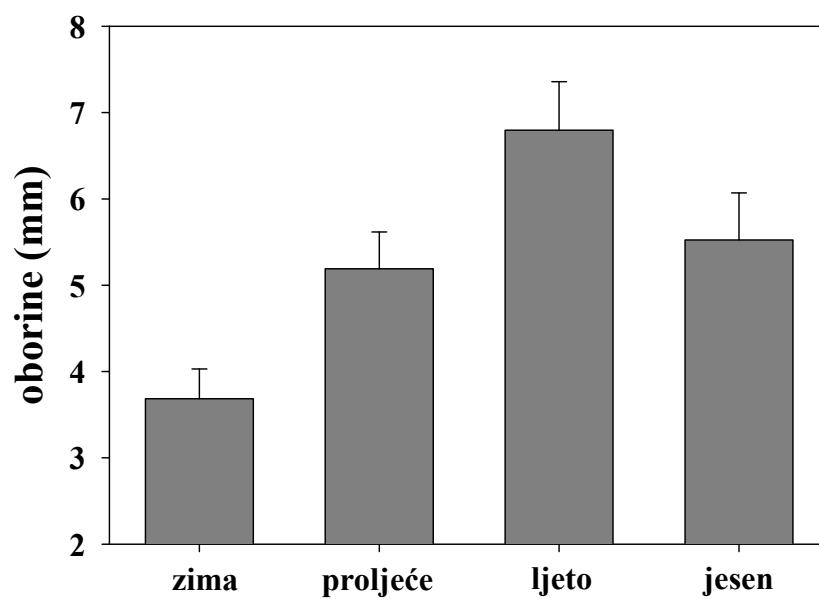
**Slika 4.** Prosječna brzina vjetra ( $\pm$  standardna pogreška) po godišnjim dobima za grad Zagreb za razdoblje od 2000. do 2005. godine.



**Slika 5.** Prosječna količina naoblake ( $\pm$  standardna pogreška) po godišnjim dobima za grad Zagreb za razdoblje od 2000. do 2005. godine.



**Slika 6.** Prosječne vrijednosti stabilnosti atmosfere ( $\pm$  standardna pogreška) po godišnjim dobima za grad Zagreb za razdoblje od 2000. do 2005. godine.



**Slika 7.** Prosječna količina oborina ( $\pm$  standardna pogreška) po godišnjim dobima za grad Zagreb za razdoblje od 2000. do 2005. godine.

## 4.2. Epidemiološki, klinički i laboratorijski pokazatelji bolesnika uključenih u istraživanje

U istraživanje je uključeno ukupno 2223 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, od čega 1123 s akutnim koronarnim sindromom sa ST-elevacijom (STEMI) te 1100 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST-elevacije (NST-ACS): 590 bolesnika s akutnim infarktom miokarda bez ST-elevacije te 510 bolesnika s nestabilnom anginom pektoris razreda III B prema Braunwaldovoj kliničkoj klasifikaciji (Tablica 1).

U skupini NST-ACS bolesnici su bili starije životne dobi u odnosu na STEMI skupinu (68,7 godina prema 66,1 godinu,  $p < 0,001$ ), bilo je značajno više osoba ženskog spola (38,3% prema 37,6%), dijabetičara (36,5 % prema 26,9%), hipertoničara (71% prema 59%), bolesnika s hiperkolesterolemijom (37% prema 31%) te pretilih (19% prema 17%). Shodno navedenom u skupini NST-ACS prevladavali su bolesnici s višežilnom koronarnom bolesti (prosječan broj koronarnih arterija sa stenozirajućim promjenama iznad 50% po bolesniku iznosio je 1,72 u skupini NST-ACS, a 1,58 u skupini STEMI,  $p = 0,02$ ).

U skupini bolesnika sa STEMI bio je statistički značajno veći broj pušača (35% prema 24%), 36% bolesnika imalo je kliničke i radiološke znakove kardijalne dekompenzacije (Killip  $\geq 2$ ), a 42% bolesnika prezentiralo se s infarktom miokarda anteriorne lokalizacije, odnosno lijeva silazna koronarna arterija bila je odgovorna/uzročna lezija.

Vrijednosti istraživanih hemostatskih i upalnih pokazatelja također su pokazale statistički značajne razlike između bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa i bez ST-elevacije (Tablica 2). Vrijednosti fibrinogena bile su statistički značajno više u skupini NST-ACS u odnosu na STEMI skupinu, dok se vrijednosti prosječnog volumena trombocita nisu značajno razlikovale.

Broj trombocita, trombocitokrit, vrijednosti C-reaktivnog proteina, broj leukocita, broj i udio neutrofila, omjer neutrofila i limfocita te broj monocita i limfocita bili su signifikantno viši u skupini bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa ST-elevacijom u odnosu na skupinu bez ST-elevacije.

Udio monocita i limfocita, naprotiv, bio je viši u skupini bolesnika s NST-ACS u odnosu na skupinu STEMI.

Analizirane su sezonske distribucije (po godišnjim dobima) demografskih pokazatelja i čimbenika rizika bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (Tablica 3).

Nije bilo statistički značajne razlike u sezonskoj raspodjeli istraživane populacije bolesnika obzirom na dob i spol. Tijekom zimskog dijela godine zabilježen je statistički značajno veći

broj bolesnika s pušenjem kao čimbenikom rizika ( $p=0,038$ ), tijekom jeseni signifikantno veći broj dijabetičara ( $p=0,004$ ), a u proljeće i jesen veći broj bolesnika s hiperkolesterolemijom ( $p=0,027$ ). Bolesnici s arterijskom hipertenzijom i pretili bili su ravnomjerno raspoređeni obzirom na sezone tijekom istraživanog šestogodišnjeg razdoblja.

Zabilježene su statistički značajne korelacije između pokazatelja upale i hemostaze (Tablica 4).

Visokopozitivna korelacija uočena je između vrijednosti fibrinogena i C-reaktivnog proteina ( $r=0,47$ ;  $p<0,001$ ) te fibrinogena i broja odnosno udjela neutrofila ( $r=0,24$ ;  $p<0,001$ ) kao i omjera neutrofila i limfocita ( $r=0,20$ ;  $p<0,001$ ).

C-reaktivni protein, osim s fibrinogenom, bio je u pozitivnoj korelaciji s ukupnim brojem leukocita, neutrofila, udjelom neutrofila, te omjerom neutrofila i limfocita ( $r=0,31-0,36$ ;  $p<0,001$ ), dok je kao i fibrinogen negativno korelirao s brojem i udjelom limfocita.

Prosječan volumen trombocita, kao pokazatelj aktivnosti trombocita, bio je u negativnoj vezi s brojem trombocita ( $r=-0,33$ ,  $p<0,001$ ), a pozitivno je korelirao s vrijednostima fibrinogena i C-reaktivnog proteina, te ukupnim brojem leukocita, neutrofila, udjelom neutrofila te omjerom neutrofila i limfocita ( $r=0,15-0,18$ ;  $p<0,001$ ). Slično kao fibrinogen i CRP, i prosječan volumen trombocita bio je u negativnoj vezi s brojem i udjelom limfocita.

Broj trombocita i trombocitokrit bili su u pozitivnoj korelaciji s fibrinogenom ( $r=0,18-0,19$ ;  $p<0,01$ ), te s brojem leukocita i neutrofila ( $r=0,27-0,28$ ;  $p<0,001$ ) kao i s ukupnim brojem monocita.

Zaključno, u istraživanoj skupini bolesnika s akutnim koronarnim sindromom postoji uska povezanost upale i sustava hemostaze, odnosno u konkretnom slučaju biljega upale s fibrinogenom, brojem i prosječnim volumenom trombocita (kao markerom njihove aktivnosti).

**Tablica 1.** Epidemiološki i klinički pokazatelji bolesnika s akutnim koronarnim sindromom uključenih u istraživanje (STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS – akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ITM – indeks tjelesne mase; # prosječan broj koronarnih arterija sa stenozirajućim promjenama >50%; § bolesnici (%) sa srčanom insuficijencijom u akutnom infarktu miokarda prema skali po Killipu  $\geq 2$ ).

	STEMI (n=1123)	NST-ACS (n=1100)	p *
Dob (godina)	66,1	68,7	<0,001
Spol (% muškaraca)	62,4	61,7	0,004
Šećerna bolest (%)	26,9	36,5	<0,001
Hipertenzija (%)	59	71	<0,001
Hiperkolesterolemija (%)	31	37	<0,001
Pušenje (%)	35	24	<0,001
ITM $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> (%)	17	19	0,03
Proširenost koronarne bolesti <sup>#</sup>	1,58	1,72	0,02
<u>Uzročna lezija:</u>			
Lijeva silazna koronarna arterija (%)	42		
Desna koronarna arterija (%)	43		
Cirkumfleksna arterija (%)	15		
Srčana dekompenzacija (%) <sup>§</sup>	36		

\* Kontinuirane varijable analizirane su Studentovim t-testom, a kategoričke  $\chi^2$ -testom.

**Tablica 2.** Upalni i hemostatski pokazatelji u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS – akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; MPV – prosječan volumen trombocita; hsCRP – visoko osjetljivi C-reaktivni protein)

	STEMI (n=1123)	NST-ACS (n=1100)	p *
Fibrinogen (g/L)	4,50 $\pm$ 0,06	4,63 $\pm$ 0,08	0,041
Trombociti ( $\times 10^9$ /L)	247 $\pm$ 2,4	240 $\pm$ 2,5	0,039
MPV (fL)	8,58 $\pm$ 0,04	8,56 $\pm$ 0,04	0,724
Trombocitokrit (%)	0,2098 $\pm$ 0,002	0,2041 $\pm$ 0,002	0,041
hsCRP (g/L)	35,10 $\pm$ 2,16	21,06 $\pm$ 1,76	<0,001
Leukociti ( $\times 10^9$ /L)	11,41 $\pm$ 0,14	9,13 $\pm$ 0,12	<0,001
Neutrofili ( $\times 10^9$ /L)	7,97 $\pm$ 0,14	6,01 $\pm$ 0,12	<0,001
Neutrofili (%)	69 $\pm$ 0,6	65 $\pm$ 0,5	<0,001
Neutrofili / limfociti	4,75 $\pm$ 0,17	3,59 $\pm$ 0,15	<0,001
Monociti ( $\times 10^9$ /L)	0,80 $\pm$ 0,02	0,69 $\pm$ 0,01	<0,001
Monociti (%)	7,2 $\pm$ 0,14	7,8 $\pm$ 0,11	<0,001
Limfociti (%)	22 $\pm$ 0,5	25 $\pm$ 0,4	<0,001
Limfociti ( $\times 10^9$ /L)	2,42 $\pm$ 0,07	2,16 $\pm$ 0,04	0,0015

\* Kontinuirane varijable analizirane su Studentovim t-testom i Mann-Whitneyevim testom.

**Tablica 3.** Epidemiološki i klinički pokazatelji po godišnjim dobima za bolesnike s akutnim koronarnim sindromom (STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS – akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ITM – indeks tjelesne mase; # bolesnici (%) sa srčanom insuficijencijom u akutnom infarktu miokarda prema skali po Killipu).

	Zima	Proljeće	Ljeto	Jesen	p <sup>*</sup>
Bolesnici sa STEMI (%)	28	26	21	25	0,0014
Bolesnici s NST-ACS (%)	27,5	24	19	29,5	0,024
Bolnički mortalitet (%)	9,6	6,1	7,4	8,0	0,04
Killip $\geq$ 2 (%) <sup>#</sup>	38	35	36	37	0,76
Dob (godina)	65,7	65,2	65,5	66,6	0,085
Spol (% muškaraca)	64	62	63	60	0,23
Šećerna bolest (%)	23,4	29,1	27	31,5	0,004
Hipertenzija (%)	63	64	66	65	0,439
Hiperkolesterolemija (%)	32,2	39,3	36,4	38	0,027
Pušenje (%)	33	30	26	25	0,038
ITM $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> (%)	18	17	17,5	19	0,056

\* Kontinuirane varijable analizirane su jednosmjernom analizom varijance, a kategoričke  $\chi^2$ -testom.



**Tablica 4.** Korelacije pokazatelja upale i hemostaze u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (MPV-prosječan volumen trombocita, Trb-broj trombocita, Pct-trombocitokrit, CRP-C-reaktivni protein, Leu-broj leukocita, Neu-broj neutrofila, Neu%-udio neutrofila, N/L-omjer neutrofila i limfocita, Limf-broj limfocita, Limf%-udio limfocita, Mo-broj monocita, Mo%-udio monocita, \* p<0,001, # p<0,01)

	Fibrinogen	MPV	Trb	Pct	CRP	Leu	Neu	Neu%	N/L	Limf	Limf%	Mo	Mo%
Fibrinogen	1,00	0,11 <sup>#</sup>	0,19 <sup>#</sup>	0,18*	0,47*	0,17*	0,24*	0,24*	0,20*	-0,12 <sup>#</sup>	-0,21*	0,12 <sup>#</sup>	0,05
MPV		1,00	-0,33*	0,09*	0,10 <sup>#</sup>	0,15*	0,18*	0,17*	0,16*	-0,10 <sup>#</sup>	-0,15*	-0,05	-0,10 <sup>#</sup>
Trb			1,00	0,89*	0,06	0,28*	0,21*	0,02	0,01	0,10*	0,04	0,15*	-0,08 <sup>#</sup>
Pct				1,00	0,09 <sup>#</sup>	0,27*	0,27*	0,09 <sup>#</sup>	0,07 <sup>#</sup>	0,13*	-0,07 <sup>#</sup>	0,14*	-0,10*
CRP					1,00	0,35*	0,36*	0,31*	0,32*	-0,16*	-0,27*	0,22*	0,06
Leu						1,00	0,88*	0,40*	0,39*	0,20*	-0,34*	0,53*	-0,27*
Neu							1,00	0,75*	0,73*	-0,17*	-0,70*	0,35*	-0,37*
Neu%								1,00	0,96*	-0,76*	-0,93*	-0,10 <sup>#</sup>	-0,41*
N/L									1,00	-0,76*	-0,98*	0,03	-0,29*
Limf										1,00	0,84*	0,27*	0,12*
Limf%											1,00	-0,07 <sup>#</sup>	0,24*
Mo												1,00	0,67*
Mo%													1,00

#### 4.3. Sezonska distribucija akutnih koronarnih sindroma i njihovih komplikacija

U istraživanom šestogodišnjem periodu (od 2000. do 2005. godine) distribucija bolesnika s akutnim infarktom miokarda pokazala je jasan sezonski uzorak.

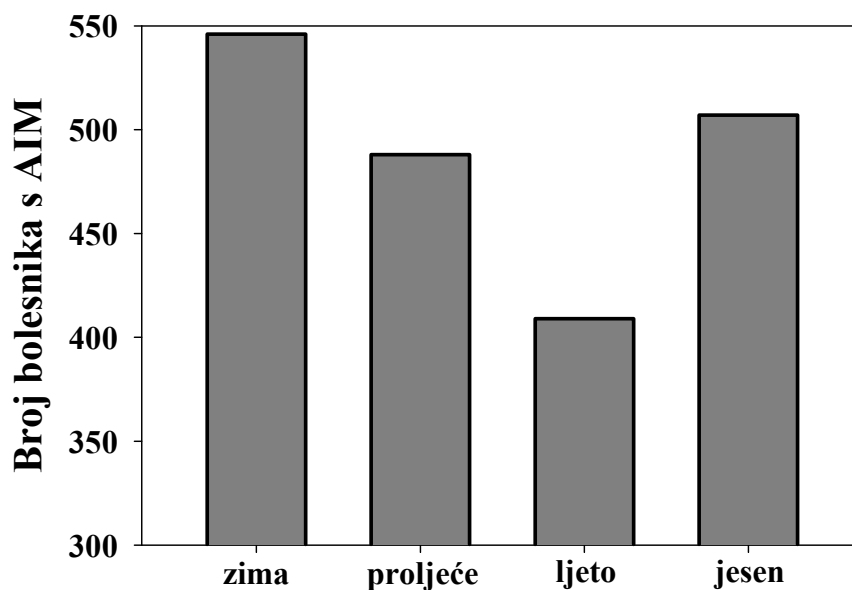
Najveća incidencija akutnog infarkta zabilježena je tijekom zimskog, a najniža u ljetno doba godine ( $p < 0,001$ , Slika 8).

Potom su odvojeno analizirane skupine bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa i bez ST-elevacije (Slika 9).

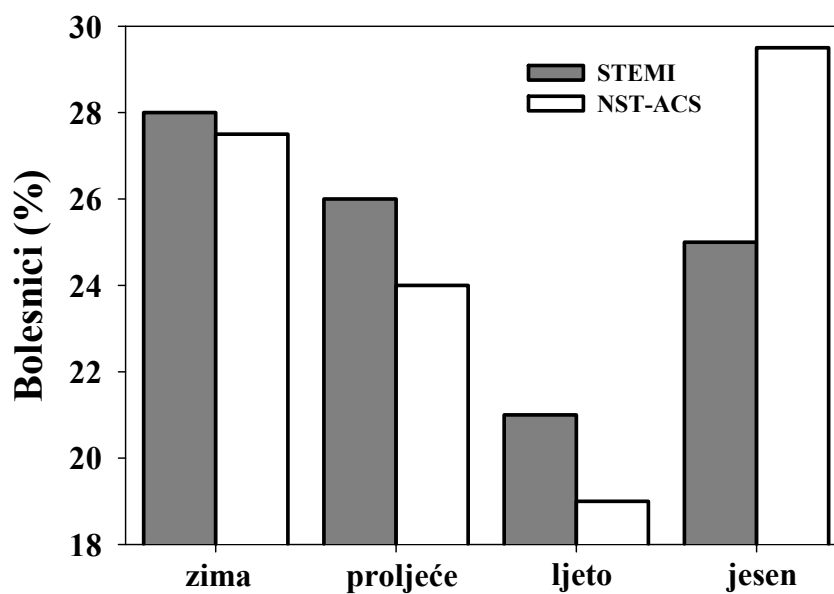
Najveća incidencija akutnih koronarnih sindroma sa ST-elevacijom zabilježena je u zimskom, a najniža tijekom ljetnog doba godine ( $p = 0,001$ ). U skupini akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije najmanje hospitaliziranih zabilježeno je također u ljetnom dobu godine, uz najviše vrijednosti u jesen, te nešto niže tijekom zimskih mjeseci ( $p = 0,02$ ).

Bolnički mortalitet u našoj populaciji bolesnika pokazao je, također, sezonski uzorak ( $p = 0,02$ , Slika 10), s najvišim zabilježenim vrijednostima u zimskim mjesecima (9,6%), a najnižim u proljeće (6,1%).

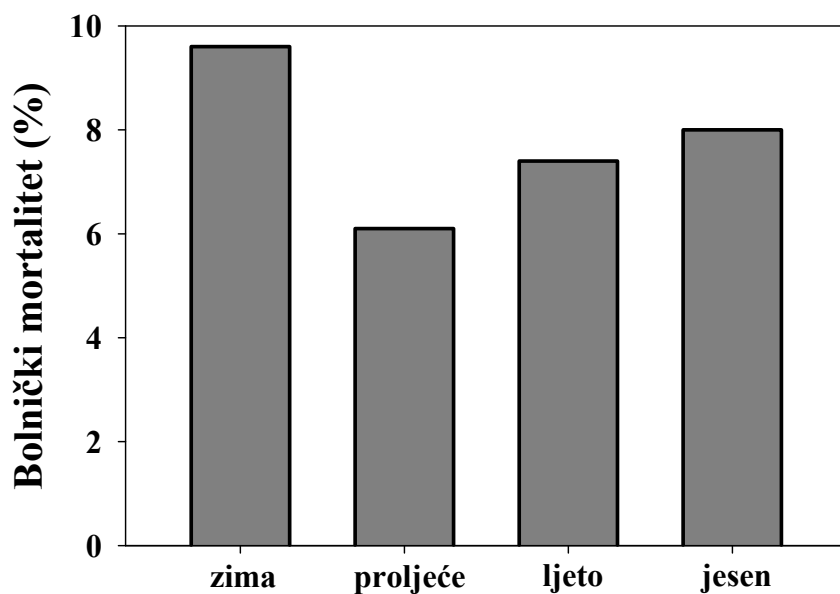
Broj bolesnika s kardijalnom dekompenzacijom imao je tendenciju ka najvišim vrijednostima tijekom zimskog dijela godine, ali navedeno nije dostiglo nivo statističke značajnosti (Slika 11).



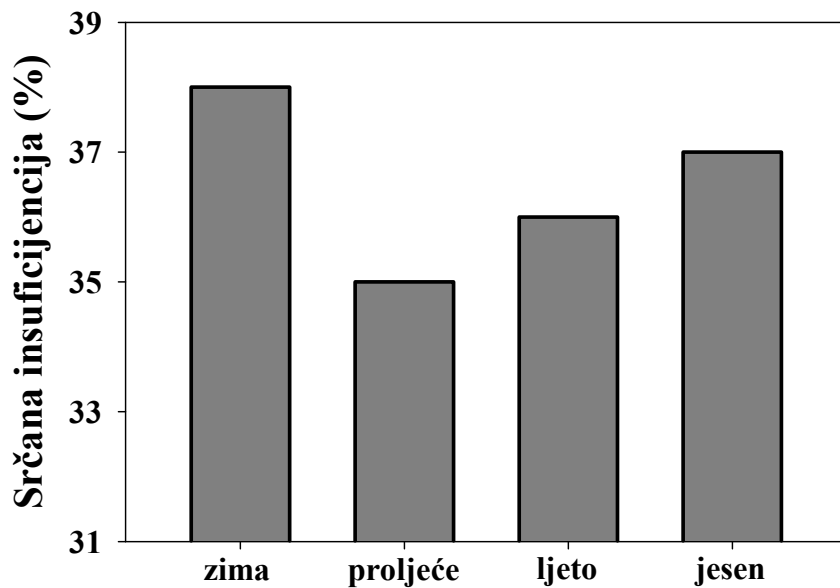
**Slika 8.** Distribucija bolesnika s akutnim infarktom miokarda (AIM) po godišnjim dobima za razdoblje od 2000. do 2005. godine ( $\chi^2$ :  $p < 0,001$ )



**Slika 9.** Distribucija bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa (STEMI) i bez ST-elevacije (NST-ACS) po godišnjim dobima za razdoblje od 2000. do 2005. godine ( $\chi^2$ :  $p = 0,001$ ;  $p = 0,02$  za STEMI i NST-ACS).



*Slika 10.* Distribucija hospitalnog mortaliteta bolesnika s akutnim koronarnim sindromom po godišnjim dobima za razdoblje od 2000. do 2005. godine ( $\chi^2$ : p=0,04).



*Slika 11.* Distribucija bolesnika sa srčanom insuficijencijom (Killip  $\geq 2$ ) po godišnjim dobima za razdoblje od 2000. do 2005. godine ( $\chi^2$ : p=0,76).

#### 4.4. Sezonske promjene upalnih i hemostatskih pokazatelja u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

##### 4.4.1. Sezonske promjene hemostatskih pokazatelja u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

Srednje vrijednosti fibrinogena (uz standardne devijacije) istraživane populacije bolesnika s akutnim koronarnim sindromom tijekom šestogodišnjeg praćenja iznosile su: 4,50 (1,57) g/L; 4,51 (1,56) g/L; 4,35 (1,40) g/L; 4,74 (1,59) g/L, redom za zimsko, proljetno, ljetno i jesensko doba godine. U univarijantnoj analizi ( *post hoc* primijenjen Tukeyev test) zabilježene su značajne sezonske varijacije fibrinogena s vršnim vrijednostima tijekom jeseni, a najnižim tijekom ljeta. Navedeno je bilo statistički značajno u obje skupine ispitanika, odnosno u skupini akutnih koronarnih sindroma sa i bez ST-elevacije (Slika 12).

Multivarijantnom analizom metodom logističke regresije, uzimajući u obzir dob, spol, tradicionalne čimbenike rizika, indeks tjelesne mase i proširenost koronarne bolesti, omjeri izgleda za povišene vrijednosti fibrinogena tijekom jeseni iznosili su: 1,852 (95% interval pouzdanosti 1,099-3,118,  $p=0,02$ ) za sve akutne koronarne sindrome, 1,747 (95% interval pouzdanosti 0,958-3,183,  $p=0,06$ ) za akutne koronarne sindrome sa ST-elevacijom, 2,516 (95% interval pouzdanosti 1,046-6,054,  $p=0,039$ ) za akutne koronarne sindrome bez ST-elevacije, a u odnosu na ljetno doba godine (Tablica 5). Za ostala godišnja doba, multivarijantnom analizom nisu nađene statistički značajne razlike u odnosu na ljetno doba bolesnika, spol i šećerna bolest bili su nezavisno povezani s povišenim vrijednostima fibrinogena, uz graničnu statističku značajnost za pušenje kao čimbenik rizika.

Prosječni volumeni trombocita bolesnika s akutnim koronarnim sindromom iznosili su: 8,66 (0,058) fL; 8,53 (0,054) fL; 8,47 (0,056) fL; 8,65 (0,059) fL, redom za zimsko, proljetno, ljetno i jesensko doba godine. U univarijantnoj analizi zabilježene su značajne sezonske varijacije prosječnog volumena trombocita s vršnim vrijednostima tijekom zime za akutne koronarne sindrome sa ST-elevacijom, te tijekom jeseni za akutne koronarne sindrome bez ST-elevacije, a najniže vrijednosti tijekom ljeta (Slika 13).

Multivarijantnom analizom metodom logističke regresije, uzimajući u obzir dob, spol, tradicionalne čimbenike rizika, indeks tjelesne mase i proširenost koronarne bolesti, omjeri izgleda za povišene vrijednosti MPV-a iznosili su tijekom zime i jeseni redom 1,565 (95% interval pouzdanosti 1,119-2,189,  $p=0,008$ ) i 1,465 (95% interval pouzdanosti 1,038-2,069,

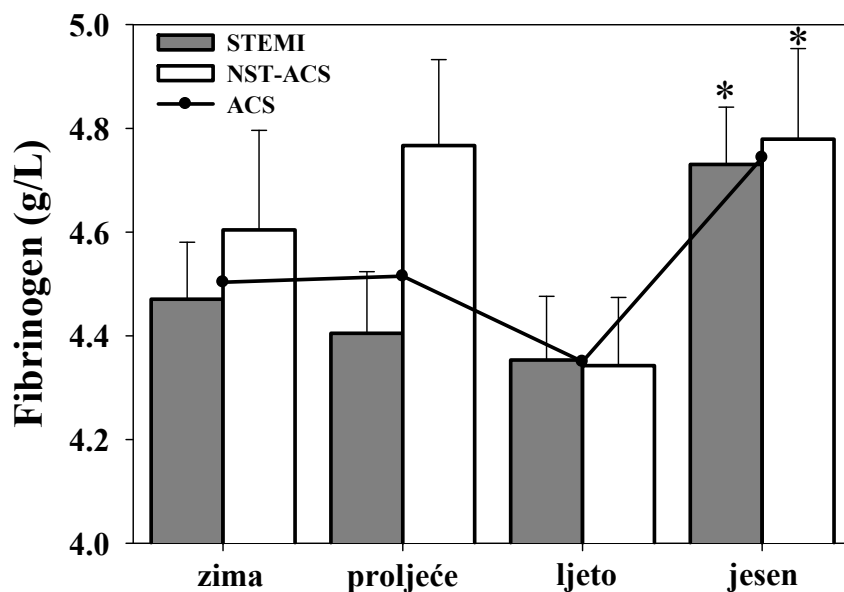
p=0,029) za sve akutne koronarne sindrome, tijekom zime 1,762 (95% interval pouzdanosti 1,098-2,830, p=0,01) za akutne koronarne sindrome sa ST-elevacijom, tijekom jeseni 1,753 (95% interval pouzdanosti 1,048-2,933, p=0,03) za akutne koronarne sindrome bez ST-elevacije, a u odnosu na ljetno doba godine (Tablica 6). Statistički granična značajnost pokazana je za zimsko doba godine u skupini bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST-elevacije. Za ostala godišnja doba, multivarijatnom analizom nisu nađene statistički značajne razlike u odnosu na ljeto. Dob bolesnika, indeks tjelesne mase i šećerna bolest bili su nezavisno povezani s povišenim vrijednostima prosječnog volumena trombocita.

Nije bilo statistički značajne razlike broja trombocita ovisno o godišnjim dobima u skupini akutnih koronarnih sindroma sa ST-elevacijom. Broj trombocita u skupini akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije pokazao je sezonske varijacije i iznosio je redom:  $247 \times 10^9/L$ ;  $243 \times 10^9/L$ ;  $236 \times 10^9/L$ ;  $234 \times 10^9/L$  za zimsko, proljetno, ljetno i jesensko doba godine, što se u univarijatnoj analizi pokazalo statistički značajnim s vršnim vrijednostima tijekom zime (Slika 14).

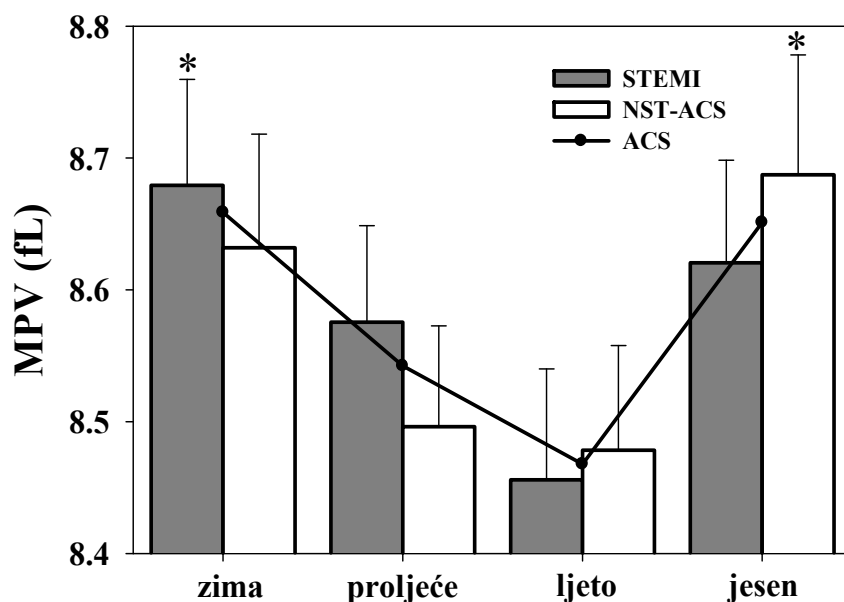
Multivarijatnom analizom metodom logističke regresije, uzimajući u obzir dob, spol, tradicionalne čimbenike rizika, indeks tjelesne mase i proširenost koronarne bolesti, omjer izgleda za povišene vrijednosti trombocita tijekom zime iznosio je 1,870 (95% interval pouzdanosti 1,080-3,235, p=0,025) u odnosu na jesensko razdoblje godine (Tablica 7).

Trombocitokrit se nije statistički značajno razlikovao ovisno o godišnjim dobima u skupini akutnih koronarnih sindroma sa ST-elevacijom. Vrijednosti trombocitokrita u skupini akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije pokazale su sezonske varijacije i iznosile su redom: 0,211 %; 0,204 %; 0,199 %; 0,202 % za zimsko, proljetno, ljetno i jesensko doba godine, što se u univarijatnoj analizi pokazalo statistički značajnim s vršnim vrijednostima tijekom zime, a najnižim tijekom ljeta (Slika 15).

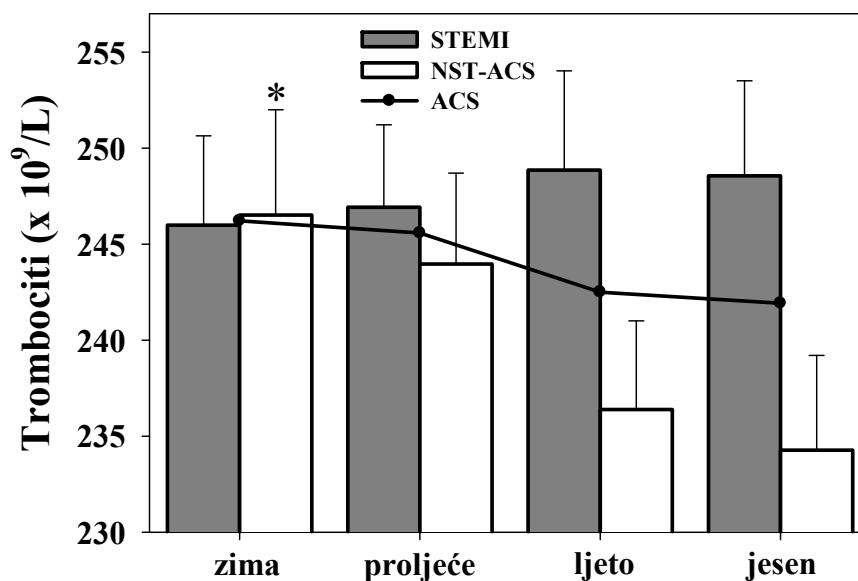
Multivarijatnom analizom metodom logističke regresije, uzimajući u obzir dob, spol, tradicionalne čimbenike rizika, indeks tjelesne mase i proširenost koronarne bolesti, omjer izgleda za povišene vrijednosti trombocitokrita tijekom zime iznosio je 3,000 (95% interval pouzdanosti 1,488-6,048, p=0,002) u odnosu na ljeto, uz graničnu značajnost za jesensko doba godine (omjer izgleda 2,062; 95% interval pouzdanosti 1,018-4,178; p=0,044) (Tablica 8). Spol bolesnika bio je nezavisno povezan s povišenim vrijednostima broja i mase trombocita (trombocitokrit).



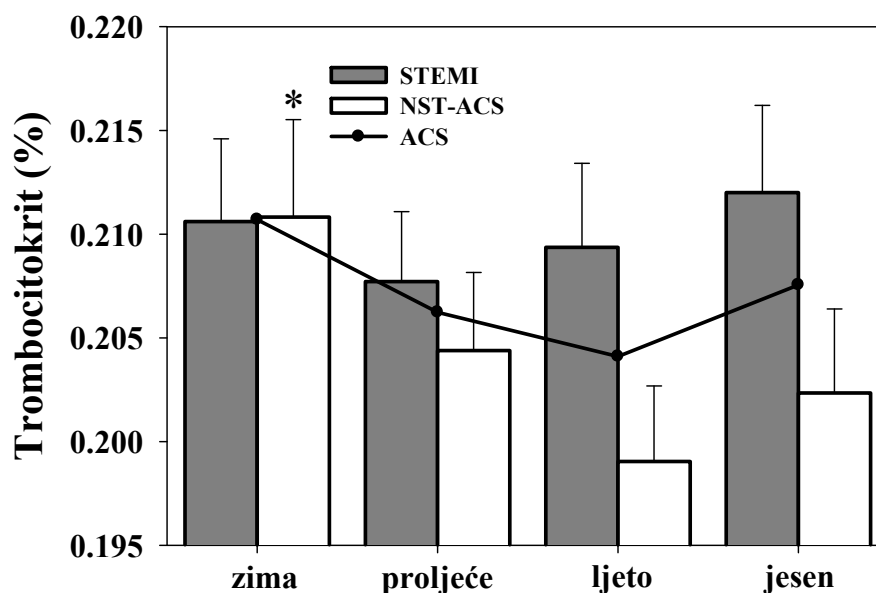
**Slika 12.** Sezonske promjene fibrinogena u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška ( $n=2223$ , 51% STEMI).  
STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije;  
ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno (\*  $p<0,05$  u odnosu na ljetno doba godine)



**Slika 13.** Sezonske promjene prosječnog volumena trombocita (MPV) u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška ( $n=2223$ , 51% STEMI).  
STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije;  
ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno (\*  $p<0,05$  u odnosu na ljetno doba godine)



**Slika 14.** Sezonske promjene broja trombocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI). STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno (\* p<0,05 u odnosu na ljetno doba godine)



**Slika 15.** Sezonske promjene trombocitokrita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI). STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno (\* p<0,05 u odnosu na ljetno doba godine)



**Tablica 5.** Multivarijatna analiza metodom logističke regresije s fibrinogenom kao zavisnom varijablom. Sezonske promjene fibrinogena istražene su za sve akutne koronarne sindrome (ACS), te posebno za akutne koronarne sindrome sa (STEMI) i bez ST-elevacije (NST-ACS), a u odnosu na ljetno doba godine. Vrijednosti fibrinogena dihotomizirane su na gornju kvartilu.

	<b>Omjer izgleda</b>	<b>95% interval pouzdanosti</b>	<b>p</b>
<b>ACS</b>			
<b>Dob</b>	2,043	1,085-3,846	0,026
<b>Spol</b>	1,686	1,225-2,322	0,001
<b>Dijabetes</b>	1,845	1,324-2,571	<0,001
<b>Hipertenzija</b>	0,939	0,671-1,317	0,718
<b>Hiperlipidemija</b>	0,758	0,543-1,059	0,105
<b>Pušenje</b>	1,310	0,977-1,756	0,07
<b>Indeks tjelesne mase</b>	1,598	0,879-2,905	0,12
<b>Višežilna bolest</b>	1,267	0,836-1,921	0,264
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	1,852	1,099-3,118	0,020
<b>Zima</b>	1,223	0,787-1,901	0,369
<b>Proljeće</b>	1,183	0,756-1,852	0,461
<b>STEMI</b>			
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	1,747	0,958-3,183	0,060
<b>Zima</b>	1,223	0,734-2,039	0,439
<b>Proljeće</b>	1,026	0,599-1,754	0,926
<b>NST-ACS</b>			
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	2,516	1,046-6,054	0,039
<b>Zima</b>	1,088	0,401-2,432	0,979
<b>Proljeće</b>	1,437	0,641-3,224	0,378

**Tablica 6.** Multivarijantna analiza metodom logističke regresije s prosječnim volumenom trombocita (MPV) kao zavisnom varijablom. Sezonske promjene MPV-a istražene su za sve akutne koronarne sindrome (ACS), te posebno za akutne koronarne sindrome sa (STEMI) i bez ST-elevacije (NST-ACS), a u odnosu na ljetno doba godine. Vrijednosti MPV-a dihotomizirane su na gornju kvartilu.

	<b>Omjer izgleda</b>	<b>95% interval pouzdanosti</b>	<b>p</b>
<b>ACS</b>			
<b>Dob</b>	2,251	1,332-3,804	0,002
<b>Spol</b>	1,201	0,929-1,550	0,161
<b>Dijabetes</b>	1,473	1,035-2,095	0,030
<b>Hipertenzija</b>	1,004	0,763-1,320	0,978
<b>Hiperlipidemija</b>	1,039	0,807-1,337	0,765
<b>Pušenje</b>	0,912	0,664-1,252	0,568
<b>Indeks tjelesne mase</b>	1,445	0,979-2,135	0,060
<b>Višežilna bolest</b>	1,133	0,791-1,623	0,497
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	1,465	1,038-2,069	0,029
<b>Zima</b>	1,565	1,119-2,189	0,008
<b>Proljeće</b>	1,220	0,854-1,744	0,274
<b>STEMI</b>			
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	1,587	0,969-2,598	0,066
<b>Zima</b>	1,762	1,098-2,830	0,010
<b>Proljeće</b>	1,518	0,925-2,490	0,098
<b>NST-ACS</b>			
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	1,753	1,048-2,933	0,030
<b>Zima</b>	1,616	0,963-2,715	0,060
<b>Proljeće</b>	1,015	0,540-1,565	0,756

**Tablica 7.** Multivarijatna analiza metodom logističke regresije s brojem trombocita kao zavisnom varijablom. Sezonske promjene broja trombocita istražene su za akutne koronarne sindrome bez ST-elevacije (NST-ACS), a u odnosu na jesensko doba godine. Vrijednosti trombocita dihotomizirane su na gornju kvartilu.

<b>NST-ACS</b>	<b>Omjer izgleda</b>	<b>95% interval pouzdanosti</b>	<b>p</b>
<b>Dob</b>	1,067	0,719-1,583	0,746
<b>Spol</b>	1,922	1,315-2,808	<0,001
<b>Dijabetes</b>	1,049	0,697-1,579	0,817
<b>Hipertenzija</b>	0,792	0,518-1,210	0,281
<b>Hiperlipidemija</b>	0,937	0,640-1,373	0,741
<b>Pušenje</b>	1,124	0,684-1,846	0,644
<b>Indeks tjelesne mase</b>	1,039	0,696-1,553	0,848
<b>Višežilna bolest</b>	1,105	0,723-1,587	0,653
<b>Jesen</b>	1,000		
<b>Zima</b>	1,870	1,080-3,235	0,025
<b>Proljeće</b>	1,324	0,788-2,221	0,288
<b>Ljeto</b>	1,015	0,583-1,769	0,957

**Tablica 8.** Multivarijatna analiza metodom logističke regresije s trombocitokritom kao zavisnom varijablom. Sezonske promjene trombocitokrita istražene su za akutne koronarne sindrome bez ST-elevacije (NST-ACS), a u odnosu na ljetno doba godine. Vrijednosti trombocitokrita dihotomizirane su na gornju kvartilu.

<b>NST-ACS</b>	<b>Omjer izgleda</b>	<b>95% interval pouzdanosti</b>	<b>p</b>
<b>Dob</b>	1,501	0,929-2,425	0,096
<b>Spol</b>	1,717	1,089-2,706	0,019
<b>Dijabetes</b>	0,844	0,508-1,403	0,513
<b>Hipertenzija</b>	0,756	0,457-1,253	0,278
<b>Hiperlipidemija</b>	0,897	0,567-1,421	0,645
<b>Pušenje</b>	1,143	0,627-2,084	0,662
<b>Indeks tjelesne mase</b>	1,046	0,796-1,482	0,812
<b>Višežilna bolest</b>	1,115	0,755-1,604	0,682
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	2,062	1,018-4,178	0,044
<b>Zima</b>	3,000	1,488-6,048	0,002
<b>Proljeće</b>	1,886	0,946-3,759	0,071

#### 4.4.2. Sezonske promjene upalnih pokazatelja u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

Srednje vrijednosti C-reaktivnog proteina (uz standardne devijacije) istraživane populacije bolesnika s akutnim koronarnim sindromom tijekom šestogodišnjeg praćenja iznosile su, redom, 32,3 (2,9) mg/L, 31,4 (3,1) mg/L, 23,2 (2,8) mg/L i 28,2 (2,7) mg/L za zimsko, proljetno, ljetno i jesensko doba godine. U univarijantnoj analizi zabilježene su značajne sezonske varijacije CRP-a s vršnim vrijednostima tijekom zime i proljeća, a najnižim tijekom ljeta. Navedeno je bilo statistički značajno u obje skupine bolesnika, odnosno u skupini akutnih koronarnih sindroma sa i bez ST-elevacije (Slika 16).

Multivarijantnom analizom metodom logističke regresije, uzimajući u obzir dob, spol, tradicionalne čimbenike rizika, indeks tjelesne mase i proširenost koronarne bolesti, omjeri izgleda za povišene vrijednosti CRP-a tijekom zime i proljeća iznosili su: 1,710 (95% interval pouzdanosti 1,145-2,553,  $p=0,008$ ) i 1,693 (95% interval pouzdanosti 1,132-2,533,  $p=0,01$ ) za sve akutne koronarne sindrome, 1,772 (95% interval pouzdanosti 1,054-2,982,  $p=0,03$ ) i 1,761 (95% interval pouzdanosti 1,052-2,947,  $p=0,031$ ) za akutne koronarne sindrome sa ST-elevacijom, 1,876 (95% interval pouzdanosti 1,083-3,252,  $p=0,024$ ) i 1,757 (95% interval pouzdanosti 1,051-2,939,  $p=0,031$ ) za akutne koronarne sindrome bez ST-elevacije, a u odnosu na ljetno doba godine (Tablica 9). Za jesensko doba godine, multivarijantnom analizom nisu nađene statistički značajne razlike u odnosu na ljeto. Dob bolesnika, šećerna bolest, hiperlipidemija, pušenje, indeks tjelesne mase ( $p=0,07$ ) i proširenost koronarne bolesti bili su nezavisno povezani s povišenim vrijednostima CRP-a.

Iako je postojala tendencija k sezonskim varijacijama broja leukocita, on se nije statistički značajno razlikovao ovisno o godišnjim dobima ni u jednoj podskupini bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (Slika 17).

Nije bilo statistički značajne razlike broja neutrofila ovisno o godišnjim dobima u skupini akutnih koronarnih sindroma sa ST-elevacijom (uz jasnu tendenciju ka višim vrijednostima tijekom zimskog i nižim u ljetno doba godine). Broj neutrofila u skupini akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije pokazao je sezonske varijacije i iznosio je, redom,  $6,3 \times 10^9/L$ ,  $6,0 \times 10^9/L$ ,  $5,7 \times 10^9/L$  i  $6,1 \times 10^9/L$  za zimsko, proljetno, ljetno i jesensko doba godine, što se u univarijantnoj analizi pokazalo statistički značajnim s vršnim vrijednostima tijekom zime a najnižim tijekom ljeta (Slika 18).

Multivarijantnom analizom metodom logističke regresije, uzimajući u obzir dob, spol, tradicionalne čimbenike rizika, indeks tjelesne mase i proširenost koronarne bolesti, omjer izgleda za povišene vrijednosti neutrofila tijekom zime iznosio je 1,441 (95% interval

pouzdanosti 0,974-2,132,  $p=0,06$ ) za sve akutne koronarne sindrome i 2,030 (95% interval pouzdanosti 1,041-3,957,  $p=0,038$ ) za akutne koronarne sindrome bez ST-elevacije, u odnosu na ljetno doba godine (Tablica 10). Dob bolesnika, šećerna bolest, hiperlipidemija, arterijska hipertenzija i pušenje bili su nezavisno povezani s povišenim vrijednostima neutrofila.

Srednje vrijednosti udjela neutrofila bolesnika s akutnim koronarnim sindromom tijekom šestogodišnjeg praćenja iznosile su, redom, 68,6%, 66,7%, 64,7% i 67% za zimsko, proljetno, ljetno i jesensko doba godine. U univarijatnoj analizi zabilježene su značajne sezonske varijacije udjela neutrofila s vršnim vrijednostima tijekom zime, a najnižim tijekom ljeta. Navedeno je bilo statistički značajno u obje skupine ispitanika, odnosno u skupini akutnih koronarnih sindroma sa i bez ST-elevacije (Slika 19).

Multivarijatnom analizom metodom logističke regresije, uzimajući u obzir dob, spol, tradicionalne čimbenike rizika, indeks tjelesne mase i proširenost koronarne bolesti, omjeri izgleda za povišene vrijednosti udjela neutrofila iznosili su tijekom jeseni, zime i proljeća, redom, 1,528 (95% interval pouzdanosti 1,034-2,257,  $p=0,033$ ), 1,551 (95% interval pouzdanosti 1,052-2,288,  $p=0,026$ ) i 1,483 (95% interval pouzdanosti 0,993-2,214,  $p=0,054$ ) za sve akutne koronarne sindrome, tijekom zime 1,507 (95% interval pouzdanosti 1,026-2,212,  $p=0,036$ ) za akutne koronarne sindrome sa ST-elevacijom, a tijekom zime i jeseni 2,150 (95% interval pouzdanosti 1,193-3,876,  $p=0,01$ ) i 1,793 (95% interval pouzdanosti 1,018-3,159,  $p=0,043$ ) za akutne koronarne sindrome bez ST-elevacije, sve u odnosu na ljetno doba godine (Tablica 11). Dob bolesnika, šećerna bolest i hiperkolesterolemija bili su nezavisno povezani s povišenim vrijednostima udjela neutrofila.

Nije bilo statistički značajne razlike omjera neutrofila i limfocita ovisno o godišnjim dobima u skupini akutnih koronarnih sindroma sa ST-elevacijom, iako je postojala tendencija k sezonskim varijacijama. Navedeni omjer u skupini akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije pokazao je sezonske varijacije i iznosio je, redom, 4,15, 3,56, 2,98 i 3,81 za zimsko, proljetno, ljetno i jesensko doba godine, što se u univarijatnoj analizi pokazalo statistički značajnim s vršnim vrijednostima tijekom zime i jeseni, a najnižim tijekom ljeta (Slika 20).

Multivarijatnom analizom metodom logističke regresije, uzimajući u obzir dob, spol, tradicionalne čimbenike rizika, indeks tjelesne mase i proširenost koronarne bolesti, omjer izgleda za povišene vrijednosti omjera neutrofila i limfocita tijekom jeseni, zime i proljeća iznosio je, redom, 1,454 (95% interval pouzdanosti 0,975-2,168,  $p=0,06$ ), 1,715 (95% interval pouzdanosti 1,167-2,520,  $p=0,006$ ) i 1,557 (95% interval pouzdanosti 1,038-2,334,  $p=0,032$ ) za sve akutne koronarne sindrome, te 2,748 (95% interval pouzdanosti 1,322-5,714,

$p=0,007$ ), 3,494 (95% interval pouzdanosti 1,679-7,273,  $p<0,001$ ) i 2,523 (95% interval pouzdanosti 1,200-5,304,  $p=0,015$ ) za akutne koronarne sindrome bez ST-elevacije, sve u odnosu na ljetno doba godine (Tablica 12).

Dob bolesnika, šećerna bolest i hiperkolesterolemija bili su nezavisno povezani s povišenim vrijednostima omjera neutrofila i limfocita.

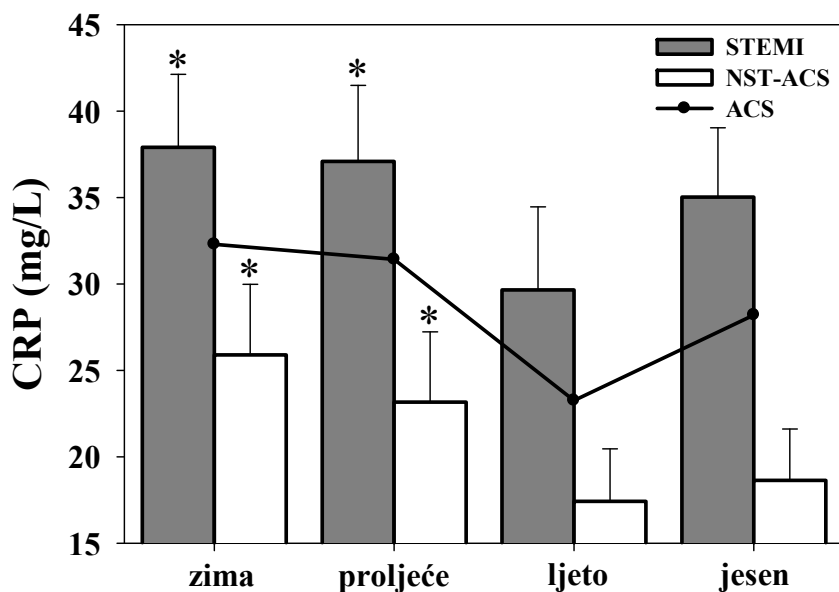
U skupini bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa ST-elevacijom nije bilo statistički značajne razlike u broju limfocita ovisno o godišnjim dobima, uz jasan trend ka vršnim vrijednostima tijekom ljeta i najnižim tijekom zime. Broj limfocita u skupini akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije pokazao je statistički značajne sezonske varijacije s najvišim vrijednostima tijekom ljeta i najnižim u zimskom dobu godine (Slika 21).

Multivarijatnom analizom metodom logističke regresije omjer izgleda za vrijednosti limfocita tijekom zime u odnosu na ljetno doba godine iznosio je 0,459 (95% interval pouzdanosti 0,244-0,861,  $p=0,015$ ) za akutne koronarne sindrome bez ST-elevacije (Tablica 13). Dob bolesnika bila je nezavisno povezana s ukupnim brojem limfocita.

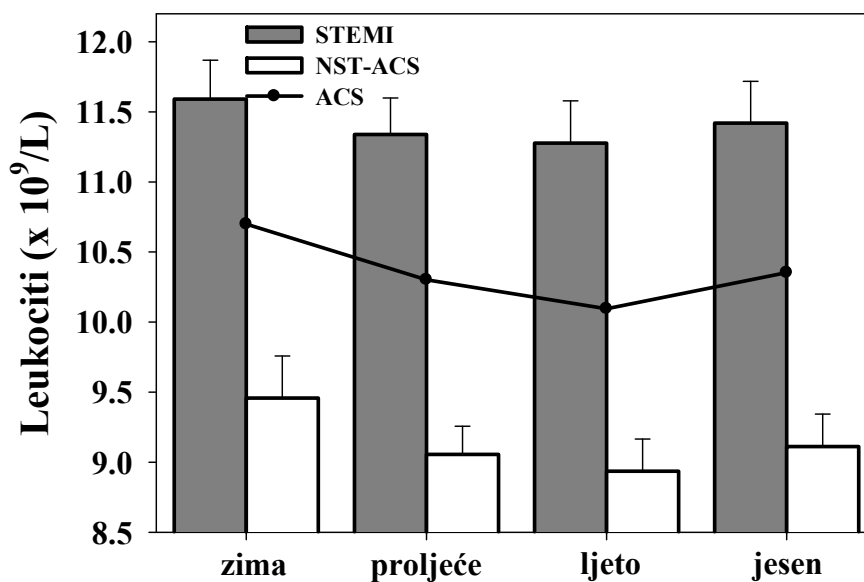
U univarijatnoj analizi zabilježene su značajne sezonske varijacije udjela limfocita s vršnim vrijednostima tijekom ljeta, a najnižim tijekom zime u skupini bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST-elevacije. U skupini akutnih koronarnih sindroma sa ST-elevacijom postojao je jasan trend prema navedenim sezonskim varijacijama uz graničan nivo statističke značajnosti (Slika 22).

Multivarijatnom analizom metodom logističke regresije omjer izgleda za vrijednosti udjela limfocita tijekom zime u odnosu na ljetno doba godine iznosio je 0,526 (95% interval pouzdanosti 0,296-0,936,  $p=0,028$ ) za akutne koronarne sindrome sa ST-elevacijom te 0,478 (95% interval pouzdanosti 0,276-0,827,  $p=0,008$ ) za akutne koronarne sindrome bez ST-elevacije (Tablica 14). Dob bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bila je nezavisno povezana s udjelom limfocita.

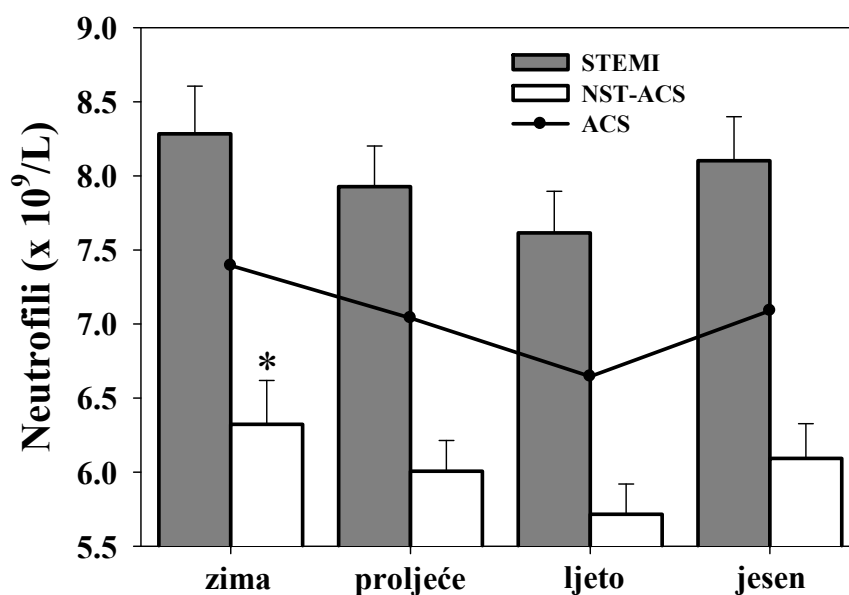
Nije bilo statistički značajnih razlika u broju ni udjelu monocita ovisno o godišnjim dobima u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa i bez ST-elevacije (Slika 23 i 24).



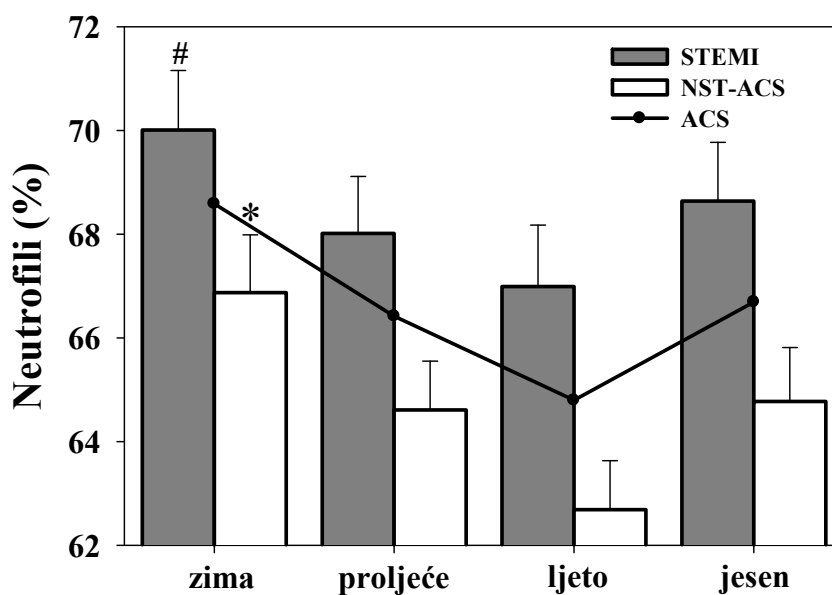
**Slika 16.** Sezonske promjene C-reaktivnog proteina (CRP) u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI). STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno (\* p<0,05 u odnosu na ljetno doba godine)



**Slika 17.** Sezonske promjene ukupnog broja leukocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI). STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno

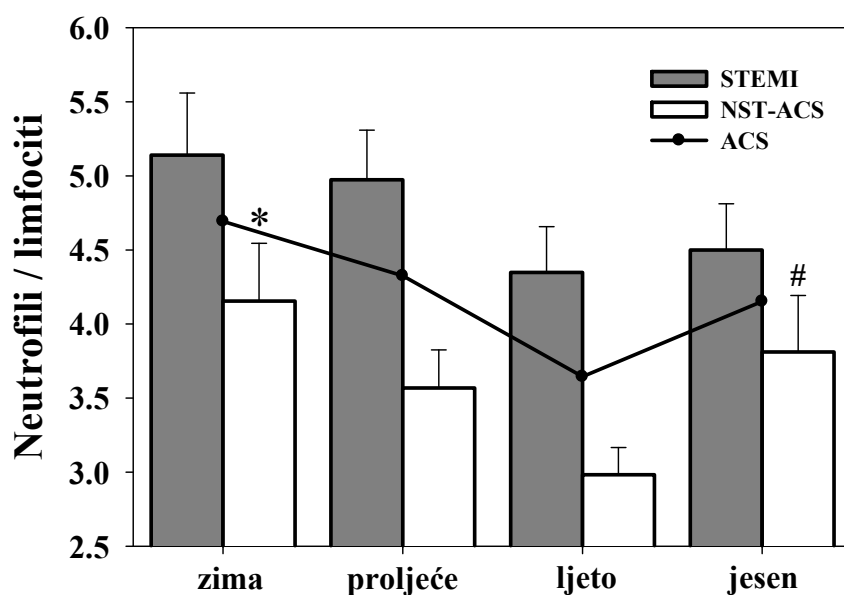


**Slika 18.** Sezonske promjene broja neutrofila u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI). STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno (\* p<0,05 u odnosu na ljetno doba godine)

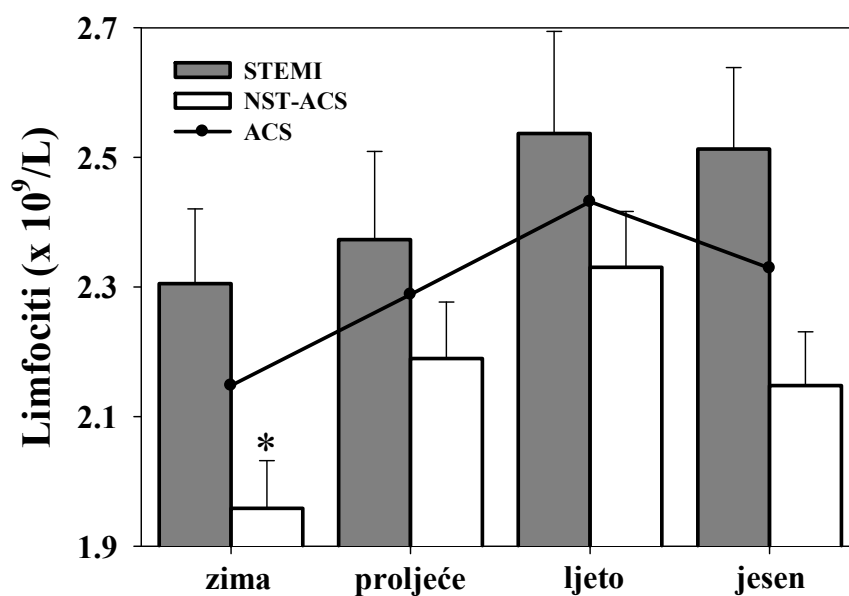


**Slika 19.** Sezonske promjene udjela neutrofila u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI). STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno (\* p<0,01; # p<0,05 u odnosu na ljetno doba godine)

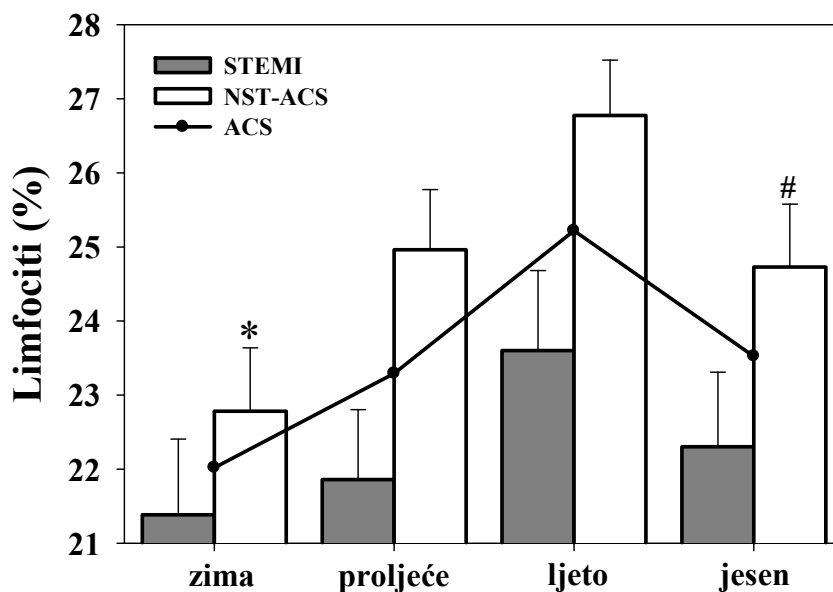




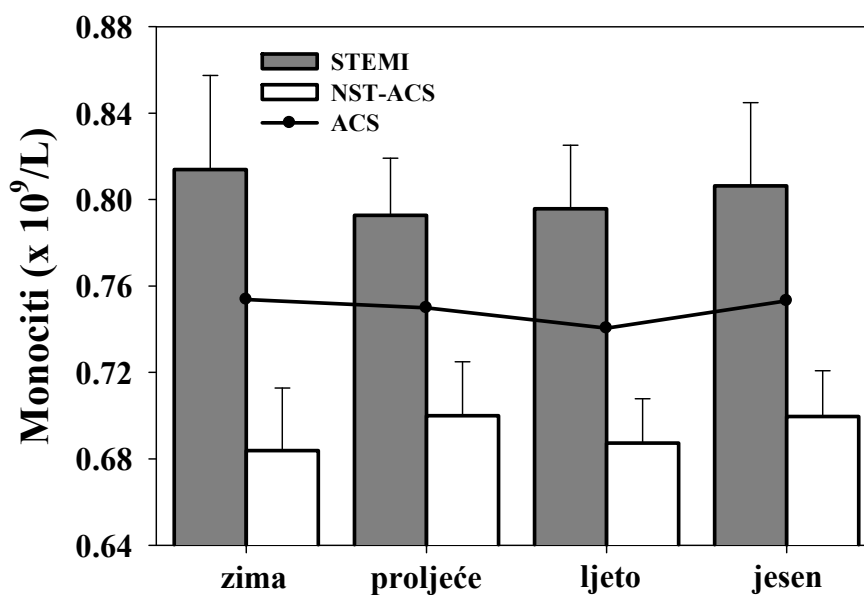
**Slika 20.** Sezonske promjene omjera neutrofila i limfocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI). STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno (\*  $p < 0,01$ ; #  $p < 0,05$  u odnosu na ljetno doba godine)



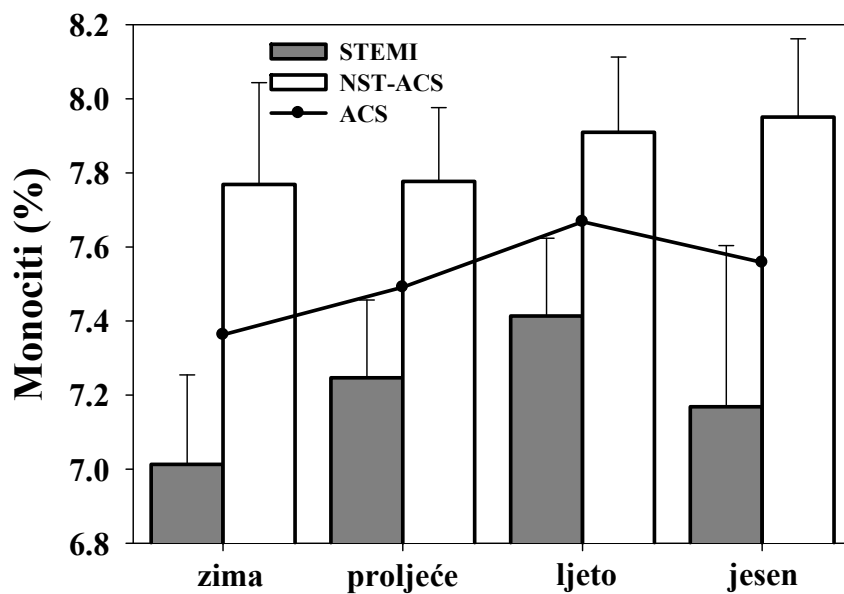
**Slika 21.** Sezonske promjene broja limfocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI). STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno (\*  $p < 0,01$  u odnosu na ljetno doba godine)



**Slika 22.** Sezonske promjene udjela limfocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI). STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno (\*  $p < 0,01$ ; #  $p < 0,05$  u odnosu na ljetno doba godine)



**Slika 23.** Sezonske promjene broja monocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI). STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno



**Slika 24.** Sezonske promjene udjela monocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI).  
STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije;  
ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno

**Tablica 9.** Multivarijatna analiza metodom logističke regresije s C-reaktivnim proteinom (CRP) kao zavisnom varijablom. Sezonske promjene CRP-a istražene su za sve akutne koronarne sindrome (ACS), te posebno za akutne koronarne sindrome sa (STEMI) i bez ST-elevacije (NST-ACS), a u odnosu na ljetno doba godine. Vrijednosti CRP-a dihotomizirane su na gornju kvartilu.

	<b>Omjer izgleda</b>	<b>95% interval pouzdanosti</b>	<b>p</b>
<b>ACS</b>			
<b>Dob</b>	2,109	1,554-2,865	<0,001
<b>Spol</b>	0,817	0,611-1,091	0,171
<b>Dijabetes</b>	1,628	1,217-2,178	0,001
<b>Hipertenzija</b>	0,915	0,681-1,228	0,553
<b>Hiperlipidemija</b>	0,407	0,304-0,545	<0,001
<b>Pušenje</b>	1,417	1,002-2,004	0,048
<b>Indeks tjelesne mase</b>	1,663	0,946-2,923	0,077
<b>Višežilna bolest</b>	1,593	1,037-2,448	0,033
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	1,224	0,827-1,813	0,311
<b>Zima</b>	1,710	1,145-2,553	0,008
<b>Proljeće</b>	1,693	1,132-2,533	0,010
<b>STEMI</b>			
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	1,208	0,732-1,990	0,458
<b>Zima</b>	1,772	1,054-2,982	0,030
<b>Proljeće</b>	1,761	1,052-2,947	0,031
<b>NST-ACS</b>			
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	1,343	0,799-2,255	0,264
<b>Zima</b>	1,876	1,083-3,252	0,024
<b>Proljeće</b>	1,757	1,051-2,939	0,031

**Tablica 10.** Multivarijatna analiza metodom logističke regresije s ukupnim brojem neutrofila kao zavisnom varijablom. Sezonske promjene neutrofila istražene su za sve akutne koronarne sindrome (ACS), te posebno za akutne koronarne sindrome sa (STEMI) i bez ST-elevacije (NST-ACS), a u odnosu na ljetno doba godine. Vrijednosti neutrofila dihotomizirane su na gornju kvartilu.

	<b>Omjer izgleda</b>	<b>95% interval pouzdanosti</b>	<b>p</b>
<b>ACS</b>			
<b>Dob</b>	1,544	1,143-2,086	0,004
<b>Spol</b>	0,978	0,732-1,307	0,880
<b>Dijabetes</b>	1,678	1,253-2,250	<0,001
<b>Hipertenzija</b>	0,752	0,560-1,009	0,06
<b>Hiperlipidemija</b>	0,622	0,369-1,048	0,07
<b>Pušenje</b>	1,588	1,134-2,226	0,007
<b>Indeks tjelesne mase</b>	1,160	0,768-1,752	0,479
<b>Višežilna bolest</b>	1,294	0,883-1,896	0,186
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	1,366	0,929-2,008	0,112
<b>Zima</b>	1,441	0,974-2,132	0,06
<b>Proljeće</b>	1,084	0,736-1,598	0,682
<b>STEMI</b>			
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	1,266	0,780-2,056	0,340
<b>Zima</b>	1,354	0,830-2,209	0,224
<b>Proljeće</b>	1,085	0,681-1,728	0,730
<b>NST-ACS</b>			
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	1,630	0,809-3,282	0,171
<b>Zima</b>	2,030	1,041-3,957	0,038
<b>Proljeće</b>	1,060	0,450-2,025	0,752

**Tablica 11.** Multivarijatna analiza metodom logističke regresije s udjelom neutrofila (Neu%) kao zavisnom varijablom. Sezonske promjene Neu% istražene su za sve akutne koronarne sindrome (ACS), te posebno za akutne koronarne sindrome sa (STEMI) i bez ST-elevacije (NST-ACS), a u odnosu na ljetno doba godine. Vrijednosti Neu% dihotomizirane su na gornju kvartilu.

	<b>Omjer izgleda</b>	<b>95% interval pouzdanosti</b>	<b>p</b>
<b>ACS</b>			
<b>Dob</b>	1,955	1,445-2,645	<0,001
<b>Spol</b>	1,165	0,876-1,548	0,292
<b>Dijabetes</b>	1,480	0,977-1,866	0,068
<b>Hipertenzija</b>	0,864	0,641-1,165	0,338
<b>Hiperlipidemija</b>	0,698	0,481-1,013	0,058
<b>Pušenje</b>	0,951	0,664-1,362	0,783
<b>Indeks tjelesne mase</b>	1,138	0,782-1,654	0,498
<b>Višežilna bolest</b>	1,271	0,871-1,857	0,214
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	1,528	1,034-2,257	0,033
<b>Zima</b>	1,551	1,052-2,288	0,026
<b>Proljeće</b>	1,483	0,993-2,214	0,054
<b>STEMI</b>			
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	1,398	0,866-2,254	0,169
<b>Zima</b>	1,507	1,026-2,212	0,036
<b>Proljeće</b>	1,381	0,839-2,276	0,204
<b>NST-ACS</b>			
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	1,793	1,018-3,159	0,043
<b>Zima</b>	2,150	1,193-3,876	0,010
<b>Proljeće</b>	1,512	0,858-2,665	0,152

**Tablica 12.** Multivarijatna analiza metodom logističke regresije s omjerom neutrofila i limfocita (neu/limf) kao zavisnom varijablom. Sezonske promjene omjera neu/limf istražene su za sve akutne koronarne sindrome (ACS), te posebno za akutne koronarne sindrome sa (STEMI) i bez ST-elevacije (NST-ACS), a u odnosu na ljetno doba godine. Vrijednosti omjera neu/limf dihotomizirane su na gornju kvartil.

	<b>Omjer izgleda</b>	<b>95% interval pouzdanosti</b>	<b>p</b>
<b>ACS</b>			
<b>Dob</b>	1,978	1,459-2,683	<0,001
<b>Spol</b>	1,016	0,761-1,355	0,916
<b>Dijabetes</b>	1,295	0,963-1,740	0,08
<b>Hipertenzija</b>	0,894	0,662-1,208	0,465
<b>Hiperlipidemija</b>	0,609	0,374-0,992	0,046
<b>Pušenje</b>	0,884	0,614-1,273	0,507
<b>Indeks tjelesne mase</b>	1,105	0,723-1,689	0,643
<b>Višežilna bolest</b>	1,192	0,820-1,738	0,362
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	1,454	0,975-2,168	0,06
<b>Zima</b>	1,715	1,167-2,520	0,006
<b>Proljeće</b>	1,557	1,038-2,334	0,032
<b>STEMI</b>			
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	1,055	0,637-1,750	0,833
<b>Zima</b>	1,367	0,851-2,195	0,196
<b>Proljeće</b>	1,290	0,852-1,953	0,228
<b>NST-ACS</b>			
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	2,748	1,322-5,714	0,007
<b>Zima</b>	3,494	1,679-7,273	<0,001
<b>Proljeće</b>	2,523	1,200-5,304	0,015

**Tablica 13.** Multivarijatna analiza metodom logističke regresije s brojem limfocita kao zavisnom varijablom. Sezonske promjene limfocita istražene su za akutne koronarne sindrome bez ST-elevacije (NST-ACS), a u odnosu na ljetno doba godine. Vrijednosti limfocita dihotomizirane su na gornju kvartil.

<b>NST-ACS</b>	<b>Omjer izgleda</b>	<b>95% interval pouzdanosti</b>	<b>p</b>
<b>Dob</b>	0,637	0,410-0,988	0,04
<b>Spol</b>	1,208	0,786-1,856	0,388
<b>Dijabetes</b>	1,178	0,751-1,847	0,475
<b>Hipertenzija</b>	1,533	0,926-2,535	0,09
<b>Hiperlipidemija</b>	0,881	0,576-1,347	0,560
<b>Pušenje</b>	1,559	0,922-2,637	0,09
<b>Indeks tjelesne mase</b>	0,958	0,633-1,451	0,840
<b>Višezilna bolest</b>	0,724	0,421-1,245	0,243
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	0,696	0,402-1,204	0,195
<b>Zima</b>	0,459	0,244-0,861	0,015
<b>Proljeće</b>	0,721	0,424-1,229	0,230



**Tablica 14.** Multivarijatna analiza metodom logističke regresije s udjelom limfocita (limf%) kao zavisnom varijablom. Sezonske promjene limf% istražene su za sve akutne koronarne sindrome (ACS), te posebno za akutne koronarne sindrome sa (STEMI) i bez ST-elevacije (NST-ACS), a u odnosu na ljetno doba godine. Vrijednosti limf% dihotomizirane su na gornju kvartilu.

	<b>Omjer izgleda</b>	<b>95% interval pouzdanosti</b>	<b>p</b>
<b>ACS</b>			
<b>Dob</b>	0,551	0,411-0,737	<0,001
<b>Spol</b>	1,220	0,915-1,628	0,175
<b>Dijabetes</b>	0,919	0,678-1,247	0,590
<b>Hipertenzija</b>	0,978	0,726-1,318	0,883
<b>Hiperlipidemija</b>	1,196	0,907-1,577	0,203
<b>Pušenje</b>	1,028	0,740-1,427	0,867
<b>Indeks tjelesne mase</b>	0,958	0,633-1,451	0,840
<b>Višežilna bolest</b>	0,692	0,445-1,077	0,103
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	0,593	0,407-0,864	0,006
<b>Zima</b>	0,549	0,372-0,810	0,002
<b>Proljeće</b>	0,687	0,484-0,975	0,036
<b>STEMI</b>			
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	0,669	0,383-1,165	0,156
<b>Zima</b>	0,526	0,296-0,936	0,028
<b>Proljeće</b>	0,725	0,434-1,211	0,210
<b>NST-ACS</b>			
<b>Ljeto</b>	1,000		
<b>Jesen</b>	0,634	0,383-1,049	0,076
<b>Zima</b>	0,478	0,276-0,827	0,008
<b>Proljeće</b>	0,685	0,422-1,110	0,125

#### **4.5. Povezanost mjesečne incidencije akutnih koronarnih sindroma s prosječnim mjesečnim vrijednostima meteoroloških parametara**

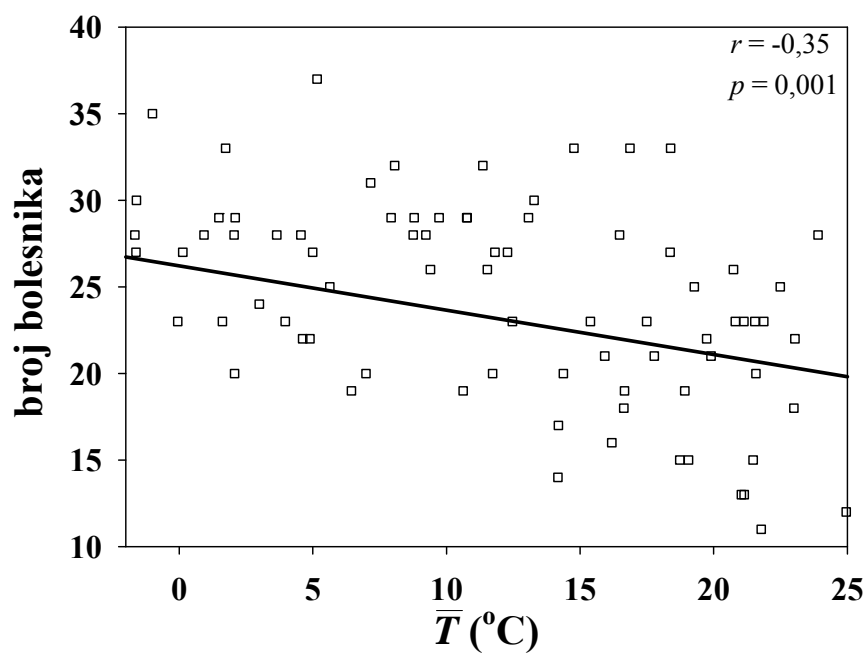
Tijekom šestogodišnjeg istraživanja, analizirana je povezanost mjesečne incidencije akutnih koronarnih sindroma s prosječnim mjesečnim vrijednostima temperature zraka, prosječnim mjesečnim vrijednostima atmosferskog tlaka zraka te intradiurnim promjenama tlaka zraka (amplituda), te prosječnom mjesečnom relativnom vlažnosti, količinom oborina, brojem kišnih dana, brzinom vjetra, stupnjem naoblake, te stabilnosti atmosfere.

Visoko signifikantna negativna korelacija dobivena je između mjesečnog broja hospitaliziranih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom i prosječne temperature zraka u istom vremenskom periodu ( $r=-0,35$ ;  $p=0,001$ , Slika 25).

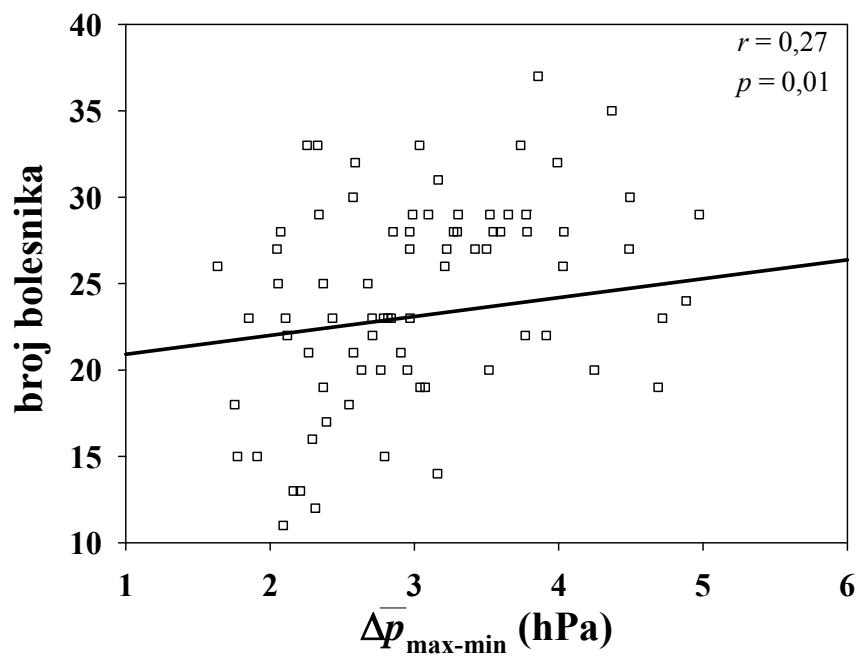
Mjesečni broj prijema pozitivno je korelirao s mjesečnim prosjekom dnevne amplitude tlaka zraka ( $r=0,27$ ;  $p=0,01$ , Slika 26) te s prosječnom relativnom vlažnosti zraka ( $r=0,26$ ;  $p=0,01$ , Slika 27).

Prosječni mjesečni stupanj naoblake bio je u pozitivnoj vezi s brojem prijema ( $r=0,27$ ;  $p=0,01$ , Slika 28) kao i prosječna mjesečna stabilnost atmosfere ( $r=0,40$ ;  $p<0,001$ , Slika 29).

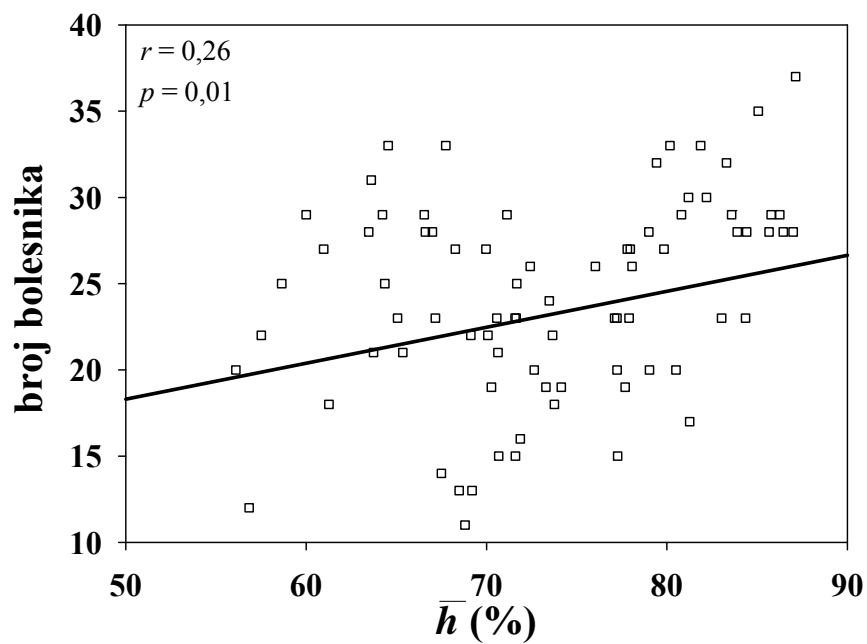
Zaključno, mjeseci u kojima je prevladavalo hladno vrijeme, uz veće intradiurne promjene tlaka zraka, veću relativnu vlažnost, s većim brojem oblačnih dana te s izrazitijom nestabilnosti prizemnog sloja atmosfere, bili su povezani s većim brojem hospitaliziranih bolesnika s dijagnozom akutnog koronarnog sindroma.



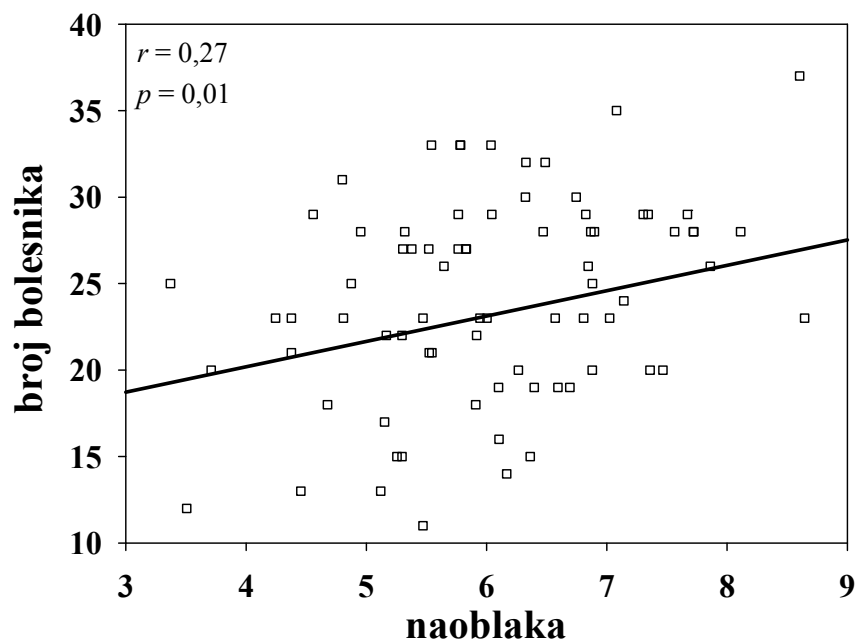
*Slika 25.* Povezanost mjesečne incidencije akutnih koronarnih sindroma s prosječnim mjesečnim vrijednostima temperature zraka.



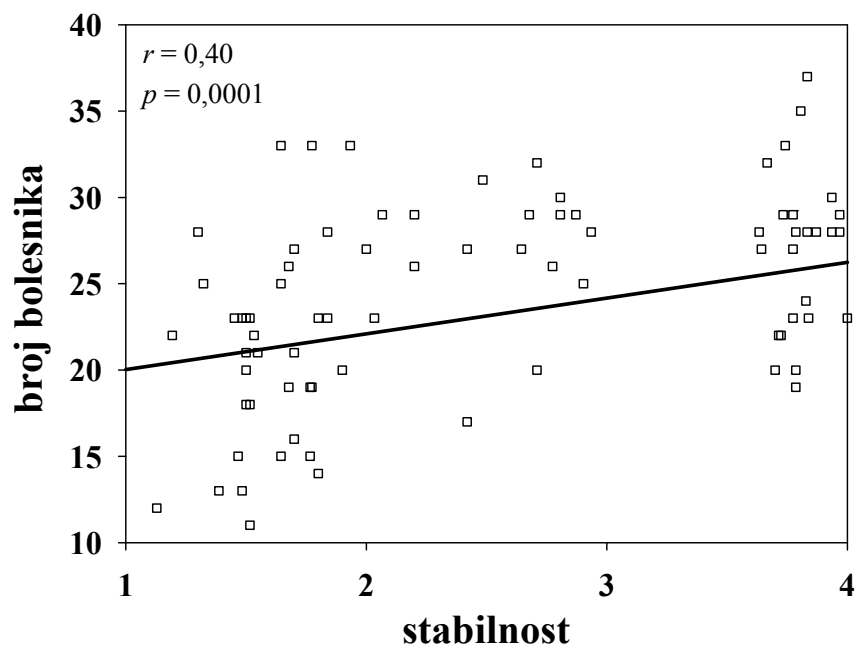
*Slika 26.* Povezanost mjesečne incidencije akutnih koronarnih sindroma s prosječnim intradiurnim promjenama tlaka zraka.



*Slika 27.* Povezanost mjesečne incidencije akutnih koronarnih sindroma s prosječnom mjesečnom relativnom vlažnosti zraka.



*Slika 28.* Povezanost mjesečne incidencije akutnih koronarnih sindroma s prosječnim mjesečnim stupnjem naoblake.



*Slika 29.* Povezanost mjesečne incidencije akutnih koronarnih sindroma s prosječnom mjesečnom stabilnosti atmosfere.

#### 4.6. Povezanost pokazatelja upale i hemostaze s meteorološkim parametrima u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

Povezanost klimatskih faktora s biljezima upale i hemostaze istražena je za sve akutne koronarne sindrome zajedno, potom odvojeno za akutne koronarne sindrome sa i bez ST-elevacije, za populaciju bolesnika starijih od 70 godina, te odvojeno za hladni (jesen/zima) i topli ( proljeće/ljeto) dio godine. Također, uz prosječne, minimalne i maksimalne dnevne vrijednosti klimatskih parametara, u analizu su uzete i promjene navedenih u odnosu na prethodne dane i tjedne (jedan, dva, tri i četiri tjedna), kao i njihove prosječne vrijednosti tijekom proteklih dana i tjedana, a zbog istraživanja kumulativnog učinka vremenskih varijabli na sustav upale i hemostaze.

##### 4.6.1. Povezanost pokazatelja upale i hemostaze s temperaturom zraka u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom zabilježena je signifikantna negativna korelacija između vrijednosti fibrinogena i promjene temperature u odnosu na prethodni dan, dva prethodna dana, te prethodna dva, tri i četiri tjedna. Najveći nivo značajnosti zabilježen je s promjenom temperature u odnosu na četiri prethodna tjedna ( $r=-0,13$ ,  $p=0,008$ ). U skupini akutnih koronarnih sindroma sa ST-elevacijom značajna negativna korelacija uočena je između fibrinogena i promjene temperature u odnosu na prethodni dan, dva prethodna dana, te jedan, dva, tri i četiri prethodna tjedna kada je i koeficijent korelacije bio najviši ( $r=-0,12$ ,  $p=0,0008$ ). U skupini akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije zabilježena je signifikantna negativna korelacija između fibrinogena i promjene temperature u odnosu na dva prethodna dana ( $r=-0,10$ ,  $p<0,05$ ). Bolesnici stariji od 70 godina pokazali su sličan trend kao i svi analizirani bolesnici s akutnim koronarnim sindromom, s tim da su u navedenoj podskupini bolesnika koeficijenti korelacije bili viši ( $r=-0,17$ ,  $p=0,001$ , Slika 30). U hladnom dijelu godine fibrinogen je pokazao signifikantnu negativnu korelaciju s promjenom temperature u odnosu na dva i tri prethodna tjedna, dočim je u toplom dijelu godine isto polučeno s promjenom temperature u odnosu na dva prethodna dana ( $r=-0,12$ ,  $p=0,006$ ).

Tijekom hladnog dijela godine broj trombocita i trombocitokrit pokazali su značajnu negativnu korelaciju s promjenama temperature u odnosu na tri i četiri prethodna tjedna, a

broj trombocita i negativnu korelaciju u odnosu na prosječnu temperaturu prethodna dva i tri tjedna. Navedena povezanost izostala je, međutim, tijekom toplog dijela godine.

U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom prosječan volumen trombocita pokazao je signifikantnu negativnu korelaciju s prosječnom temperaturom od protekla dva, tri i četiri tjedna, te s prosječnom minimalnom temperaturom u istom vremenskom razdoblju ( $r=-0,10$ ,  $p=0,02$ ). U skupini akutnih koronarnih sindroma sa ST-elevacijom pokazana je negativna korelacija između volumena trombocita i promjene temperature u odnosu na prethodan dan te prosječne temperature tijekom protekla četiri tjedna ( $r=-0,13$ ,  $p=0,002$ ). U bolesnika starije dobi visokosignifikantna negativna korelacija pokazana je između prosječnog volumena trombocita i promjene temperature u odnosu na prethodan dan te prosječne temperature tijekom protekla tri i četiri tjedna ( $r=-0,15$ ,  $p=0,003$ , Slika 31). Navedeni trend negativne korelacije između prosječnog volumena trombocita i temperature bio je prisutan tijekom toplog i hladnog dijela godine.

C-reaktivni protein pokazao je signifikantnu negativnu korelaciju s temperaturom zraka tekućeg dana te s prosječnom minimalnom temperaturom od protekla tri dana, te od proteklih jedan, dva, tri i četiri tjedna ( $r=-0,14$ ,  $p=0,0009$ , Slika 32). Navedeni trend bio je prisutan u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa i bez ST-elevacije, u skupini bolesnika iznad 70 godina te tijekom toplog dijela godine, dok je navedena povezanost tijekom hladnog dijela godine izostala.

U svih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom te u podskupini akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije broj leukocita, broj i udio neutrofila te omjer neutrofila i limfocita pokazali su signifikantnu negativnu korelaciju s minimalnom temperaturom zraka tekućeg dana, te s prosjekom minimalnih i srednjih temperatura prethodna tri dana, prethodnog tjedna te prethodnih dva, tri i četiri tjedna. Najviši koeficijenti korelacije uz najveći nivo značajnosti dobiveni su za udio neutrofila i omjer neutrofila i limfocita ( $r=-0,11$ ,  $p=0,006$ ). Korelacije sukladne prethodnima dobivene su i za podskupinu bolesnika iznad 70 godina, ali uz više koeficijente povezanosti ( $r=-0,12$ ,  $p=0,001$ , Slika 33 i 34). U skupini akutnih koronarnih sindroma sa ST-elevacijom zabilježena je značajna negativna korelacija između broja i udjela neutrofila, omjera neutrofila i limfocita i promjene temperature u odnosu na prethodni dan.

Udio limfocita u svih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom te u podskupini akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije i starijih bolesnika pokazao je značajnu pozitivnu korelaciju s minimalnom i srednjom temperaturom tekućeg dana, te s prosječnim, minimalnim i maksimalnim temperaturama od prethodna tri dana te jednog, dva, tri i četiri

prethodna tjedna ( $r=0,10$ ,  $p=0,01$ ). U skupini akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije prosječna i minimalna temperatura prethodnih jednog, dva, tri i četiri tjedna pokazala je značajnu pozitivnu korelaciju s brojem limfocita. U skupini sa ST-elevacijom udio limfocita bio je u pozitivnoj korelaciji s promjenom temperature zraka u odnosu na prethodni dan.

Udio monocita pokazao je značajnu pozitivnu korelaciju s minimalnom temperaturom tekućeg dana, te s prosječnim i minimalnim temperaturama od prethodna tri dana te jednog, dva, tri i četiri prethodna tjedna. U bolesnika starijih od 70 godina udio monocita pozitivno je korelirao s promjenom temperature u odnosu na tri prethodna dana.

Zaključno, u svim istraživanim podskupinama bolesnika zabilježena je signifikantna negativna korelacija između temperature zraka i parametara hemostaze, odnosno vrijednosti fibrinogena, aktivnosti trombocita (određene preko prosječnog volumena trombocita) te broja i mase trombocita (trombocitokrit), uz razlike obzirom na vremenski interval ostvarenog kumulativnog učinka. Značajna negativna korelacija zabilježena je, također, između upalnih biljega (C-reaktivni protein, broj leukocita, neutrofil i njihovi indeksi) i temperature zraka u podskupinama bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa i bez ST-elevacije (dakle, pad temperature imao je za posljedicu porast upalnih pokazatelja u istraživanoj skupini bolesnika). U skupini bolesnika starije životne dobi (iznad 70 godina) zabilježeni su viši koeficijenti korelacije, što implicira izrazitiji učinak temperature zraka na sustav upale i hemostaze u navedenoj dobnoj skupini.

#### 4.6.2. Povezanost pokazatelja upale i hemostaze s atmosferskim tlakom zraka u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

U svih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, podskupinama akutnih koronarnih sindroma sa i bez ST-elevacije, starijih bolesnika, kao i u hladnom odnosno toplom dijelu godine, zabilježena je signifikantna pozitivna korelacija između vrijednosti fibrinogena i atmosferskog tlaka zraka tekućeg dana, te s prosječnim, srednjim, minimalnim i maksimalnim tlakom zraka od prethodna tri dana te jednog, dva, tri i četiri prethodna tjedna ( $r=0,17-0,20$ ,  $p<0,0001$ , Slika 35).

Broj trombocita bio je u pozitivnoj korelaciji s promjenom srednjeg atmosferskog tlaka u odnosu na prethodna tri i dva dana, te prethodna tri i dva tjedna kada je ostvaren i najviši nivo značajnosti ( $r=0,10$ ,  $p=0,007$ ). U skupini akutnih koronarnih sindroma sa ST-elevacijom pozitivna korelacija broja trombocita dobivena je sa srednjim, minimalnim i



maksimalnim atmosferskim tlakom tekućeg dana, te u odnosu na promjenu tlaka zraka prema prosječna dva tjedna ( $r=0,13$ ,  $p=0,006$ ), kada je pozitivna korelacija registrirana i u skupini akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije. U skupini bolesnika iznad 70 godina pozitivna korelacija ostvarena je u odnosu na promjene tlaka zraka prema prethodnom danu, te dva prethodna dana. Suprotno gore navedenom, kada su analizirani odvojeno topli i hladni dio godine, tijekom hladnog dijela godine broj trombocita bio je u negativnoj korelaciji s prosječnim vrijednostima tlaka zraka proteklih tjedana (jedan, dva, tri i četiri prethodna tjedna,  $r=-0,12$ ,  $p=0,001$ , Slika 37), a tijekom toplog dijela godine u pozitivnoj korelaciji ( $r=0,10$ ,  $p=0,01$ ) što ukazuje na različite kumulativne učinke tlaka zraka na broj trombocita ovisno o dijelovima godine (sezonama).

U svih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, te u podskupini sa ST-elevacijom prosječan volumen trombocita bio je u pozitivnoj korelaciji s amplitudom tlaka zraka (razlika maksimalnih i minimalnih vrijednosti tlaka,  $r=0,12$ ,  $p=0,001$ , Slika 36), uz negativnu korelaciju prema promjenama tlaka zraka u odnosu na prethodna tri dana, a tijekom hladnog dijela godine u odnosu na prethodna četiri tjedna.

Trombocitokrit je u skupini bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bio u pozitivnoj korelaciji s promjenom atmosferskog tlaka zraka u odnosu na prethodna dva dana te prethodna dva i tri tjedna, kada je zabilježena i pozitivna korelacija u skupini bolesnika iznad 70 godina te sa ST-elevacijom ( $r=0,11-0,15$ ,  $p=0,01$ ). U skupini akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije zabilježena je pozitivna korelacija trombocitokrita i promjena atmosferskog tlaka zraka u kraćem vremenskom intervalu (prethodan dan, te prethodna dva i tri dana,  $r=0,12$ ,  $p=0,002$ ). Slično kao i za broj trombocita, tijekom hladnog dijela godine trombocitokrit je bio u negativnoj korelaciji s prosječnim vrijednostima tlaka zraka proteklih tjedana (jedan, dva, tri i četiri prethodna tjedna,  $r=-0,13$ ,  $p=0,0007$ ), a tijekom toplog dijela godine u pozitivnoj korelaciji s vrijednostima prosječna tri dana i tjedan dana ( $r=0,11$ ,  $p=0,004$ ) što ukazuje na različite kumulativne učinke tlaka zraka na trombocitokrit ovisno o godišnjim dobima.

U svih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, te u skupini akutnih koronarnih sindroma sa ST-elevacijom zabilježena je signifikantna negativna korelacija između C-reaktivnog proteina i atmosferskog tlaka zraka tekućeg dana (srednji, minimalni i maksimalni), promjenama u odnosu na prethodna tri dana, te s prosječnim (srednjim, minimalnim i maksimalnim) tlakom zraka od prethodna tri dana te jednog, dva, tri i četiri prethodna tjedna ( $r=-0,10$ ,  $p=0,002$ ). Navedena povezanost pokazana je u starijoj dobnoj

skupini te tijekom hladnog dijela godine ( $r=-0,13$ ,  $p=0,001$ , Slika 38), ali je izostala (odnosno bila granično signifikantna) tijekom toplog dijela godine.

U skupini akutnih koronarnih sindroma sa ST-elevacijom, te tijekom toplog dijela godine, značajna negativna korelacija zabilježena je između broja leukocita i neutrofila i promjene tlaka zraka u odnosu na prethodan dan, te dva prethodna dana ( $r=-0,11$ ,  $p=0,004$ ), a tijekom hladnog dijela godine negativna povezanost ostvarena je s promjenom tlaka u odnosu na prethodni tjedan. Nije registrirana povezanost leukocita i njihovih subpopulacija s tlakom zraka u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST-elevacije.

Zaključno, u svim istraživanim podskupinama bolesnika zabilježena je signifikantna pozitivna korelacija između tlaka zraka i vrijednosti fibrinogena. Broj trombocita i trombocitokrit tijekom hladnog dijela godine (jesen/zima) bili su u negativnoj korelaciji s tlakom zraka, a tijekom toplog dijela godine (proljeće/ljeto) uočena je pozitivna korelacija između navedenih parametara. Aktivnost trombocita određena preko prosječnog volumena trombocita pozitivno je korelirala s amplitudom (intradiurnom promjenom) tlaka zraka uz negativnu korelaciju prema promjenama tlaka zraka u odnosu na prethodna tri dana, a tijekom hladnog dijela godine u odnosu na prethodna četiri tjedna. Stoga, tijekom hladnog dijela godine u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, pad atmosferskog tlaka zraka ima za posljedicu porast broja i aktivnosti trombocita.

Pad tlaka zraka uvjetovao je i porast upalnih pokazatelja u istraživanoj skupini bolesnika uz najznačajniju povezanost s C-reaktivnim proteinom tijekom hladnog dijela godine u skupini bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa ST-elevacijom.

Učinci atmosferskog tlaka zraka na parametre hemostaze i upale bili su izrazitiji tijekom hladnog dijela godine (jesen/zima), u starijih bolesnika te u skupini akutnog koronarnog sindroma sa ST-elevacijom.

#### 4.6.3. Povezanost pokazatelja upale i hemostaze s relativnom vlažnosti zraka u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, podskupini akutnih koronarnih sindroma sa ST-elevacijom, starijih bolesnika, kao i u hladnom odnosno toplom dijelu godine, zabilježena je signifikantna pozitivna korelacija između vrijednosti fibrinogena i prosječne relativne vlažnosti zraka prethodnog tjedna te prethodna dva, tri i četiri tjedna ( $r=0,12$ ,  $p=0,0007$ , Slika 39).

Prosječan volumen trombocita pozitivno je korelirao s prosječnom relativnom vlažnosti prethodna dva, tri i četiri tjedna, a u skupini akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije s prosječnom dnevnom vlažnosti zraka, prosjekom od prethodna tri dana, prethodnog tjedna te prethodna dva tjedna ( $r=0,10$ ,  $p=0,02$ ).

C-reaktivni protein bio je u negativnoj korelaciji s prosječnom dnevnom vlažnosti zraka, kao i s prosjekom prethodna tri dana te prethodnog tjedna, a u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa ST-elevacijom i s prosječnom vlažnosti prethodna dva, tri i četiri tjedna ( $r=-0,10$ ,  $p=0,01$ ).

Udio neutrofila i omjer neutrofila i limfocita bili su u pozitivnoj korelaciji s promjenom relativne vlažnosti u odnosu na prethodni dan, uz negativnu korelaciju između broja i udjela limfocita s prosječnom relativnom vlažnosti unazad četiri tjedna. Ukupan broj leukocita u bolesnika starijih od 70 godina pozitivno je korelirao s prosječnom relativnom vlažnosti prethodna tri i četiri tjedna.

Zaključno, uočen je pozitivan kumulativan učinak relativne vlažnosti zraka na pojačanu aktivnost trombocita kao i na porast vrijednosti fibrinogena u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. C-reaktivni protein pokazao je negativnu korelaciju dok je broj neutrofila i leukocita pozitivno korelirao s relativnom vlažnosti zraka u koronarnih bolesnika.

#### 4.6.4. Povezanost pokazatelja upale i hemostaze sa stabilnosti atmosfere u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

Stabilnost atmosfere praćena preko dnevnog vertikalnog gradijenta temperature zraka može biti pogodan parametar za reprezentaciju kompleksnog stanja atmosfere. U analizu je uzet vertikalni gradijent temperature u uskom prizemnom sloju atmosfere debljine 100 m (prosječna dnevna vrijednost), budući je on izrazito pod djelovanjem tla, a to je sloj u kojem čovjek živi te svi događaji u tom sloju mogu imati direktno djelovanje na zdravstveno stanje vulnerabilnog/osjetljivog pojedinca (Pleško i sur, Rasprave 1986).

Stanje atmosfere okarakterizirano je kao:

- vrlo stabilno: 1, 2, 3; inverzija temperature zraka  $dt/dz$  ( $^{\circ}C/100$  m): 1.6, 1.5-1.1, 1.0-0.6,
- umjereno stabilno: 4, 5, 6; inverzija temperature zraka  $dt/dz$  ( $^{\circ}C/100$  m): 0.5 - -0.1, 0.0 - -0.5, -0.6 - -1.0,
- labilno: 7; inverzija temperature zraka  $dt/dz$  ( $^{\circ}C/100$  m): -1.1.

U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, podskupini akutnih koronarnih sindroma sa i bez ST-elevacije, zabilježena je signifikantna pozitivna korelacija između vrijednosti fibrinogena i promjene stabilnosti atmosfere u odnosu na prethodna tri i četiri tjedna, te u odnosu na prosječne vrijednosti prethodnog tjedna ( $r=0,10-0,13$ ,  $p=0,001$ ).

Prosječni volumen trombocita pozitivno je korelirao s prosjekom stabilnosti atmosfere od prethodna dva, tri i četiri tjedna ( $r=0,10$ ,  $p<0,01$ ).

Zabilježena je pozitivna korelacija između prosječne stabilnosti atmosfere od prethodna tri i četiri tjedna i vrijednosti C-reaktivnog proteina ( $r=0,10$ ,  $p=0,01$ ), dok su ukupan broj i udio neutrofila, te omjer neutrofila i limfocita bili u pozitivnoj vezi s prosjekom stabilnosti atmosfere prethodna tri dana te prethodnih jedan, dva, tri i četiri tjedna ( $r=0,10-0,13$ ,  $p=0,002$ ). Viši koeficijenti korelacije zabilježeni su između navedenih pokazatelja upale i stanja stabilnosti atmosfere u starijih bolesnika (iznad 70 godina).

Suprotno navedenom, udio limfocita bio je u negativnoj korelaciji s prosjekom stabilnosti atmosfere od prethodna tri dana do četiri tjedna ( $r=-0,12$ ,  $p=0,006$ ).

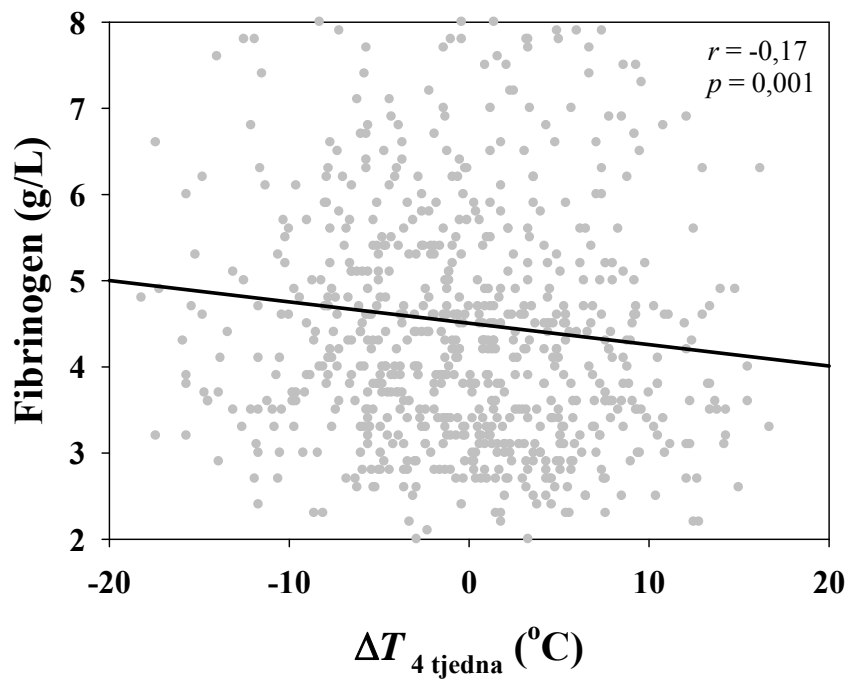
Zaključno, nestabilnost prizemnog sloja atmosfere ima pozitivan kumulativan učinak na porast upalnih pokazatelja, vrijednosti fibrinogena i na funkciju odnosno aktivnost trombocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, s izrazitijim učinkom u starijoj dobnoj skupini.

#### 4.6.5. Povezanost pokazatelja upale i hemostaze sa stupnjem naoblake u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

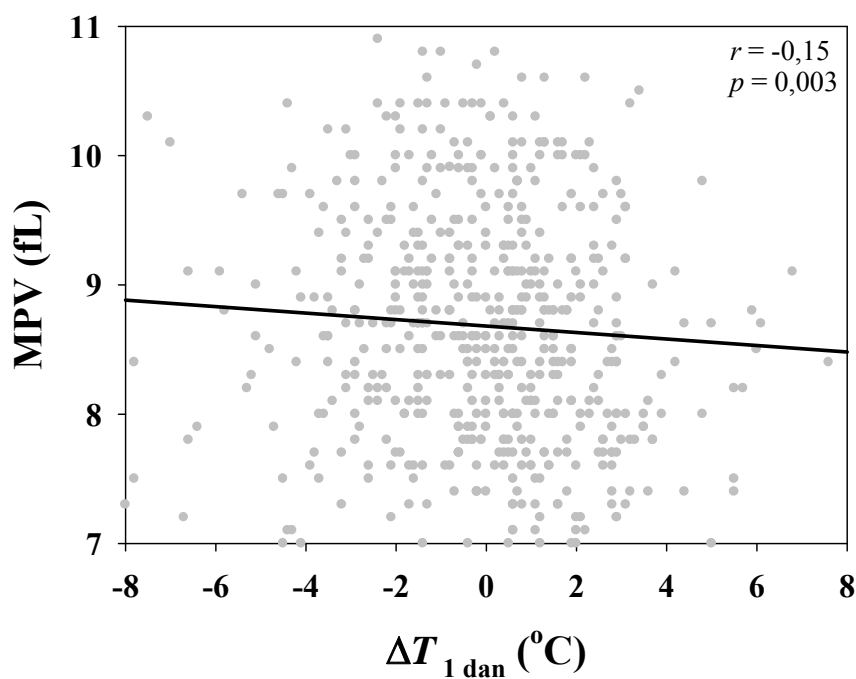
U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, podskupini akutnih koronarnih sindroma sa i bez ST-elevacije, zabilježena je signifikantna pozitivna korelacija između vrijednosti fibrinogena i prosječnog stupnja naoblake prethodnih jedan, dva, tri i četiri tjedna ( $r=0,10-0,11$ ,  $p=0,01$ ).

Promjena stupnja naoblake u odnosu na prethodna tri dana i jedan tjedan pozitivno je korelirala s brojem i udjelom neutrofila te ukupnim brojem leukocita ( $r=0,11-0,12$ ,  $p=0,002$ ). Navedene povezanosti bile su izrazitije u starijih bolesnika, te u skupini bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa ST-elevacijom.

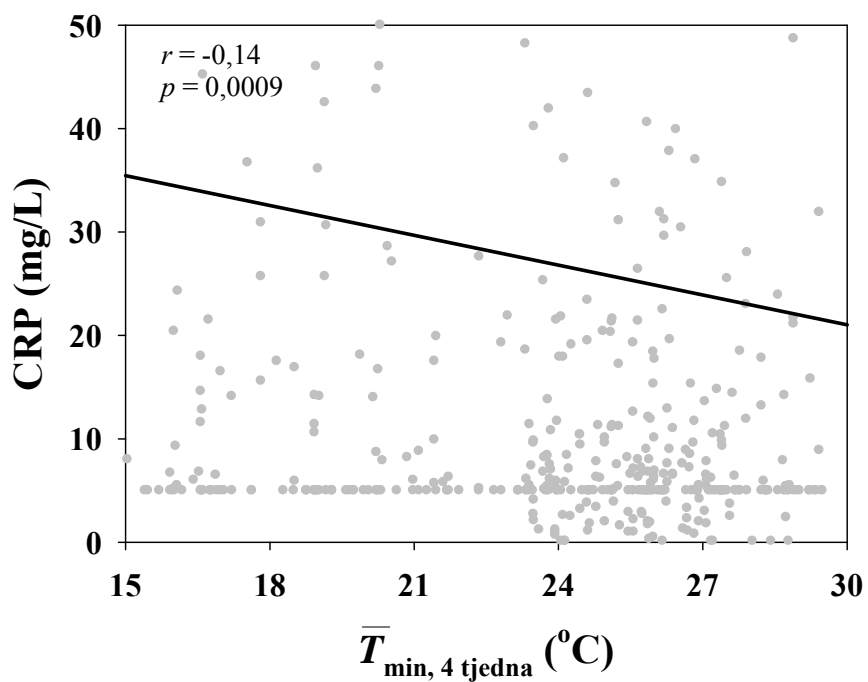
Zaključno, oblačno vrijeme pokazalo je pozitivan prokoagulantni kumulativni učinak (pozitivno korelirajući s vrijednostima fibrinogena), te u kraćem vremenskom intervalu i modulirajući učinak na upalne pokazatelje u koronarnih bolesnika.



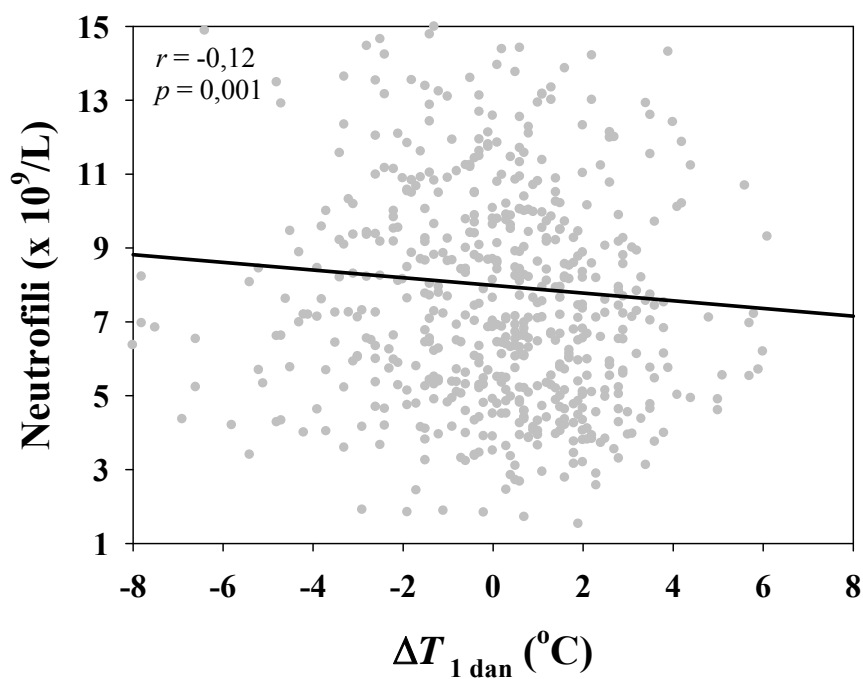
**Slika 30.** Linearna korelacija između vrijednosti fibrinogena i promjene temperature zraka u odnosu na prethodna četiri tjedna u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa ST-elevacijom.



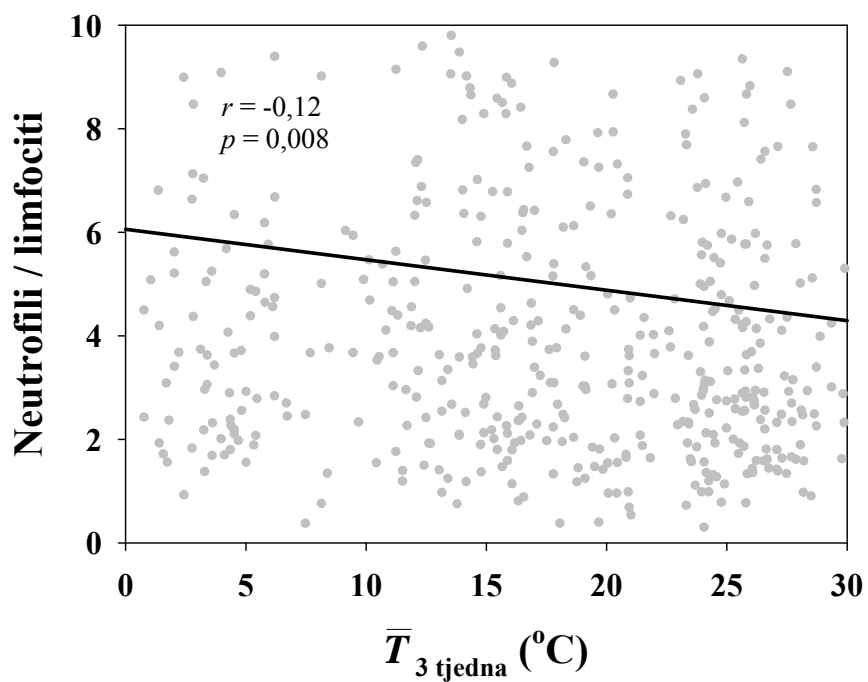
**Slika 31.** Linearna korelacija između prosječnog volumena trombocita (MPV) i promjene temperature zraka u odnosu na prethodni dan (interdiurna promjena temperature) u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom starijih od 70 godina.



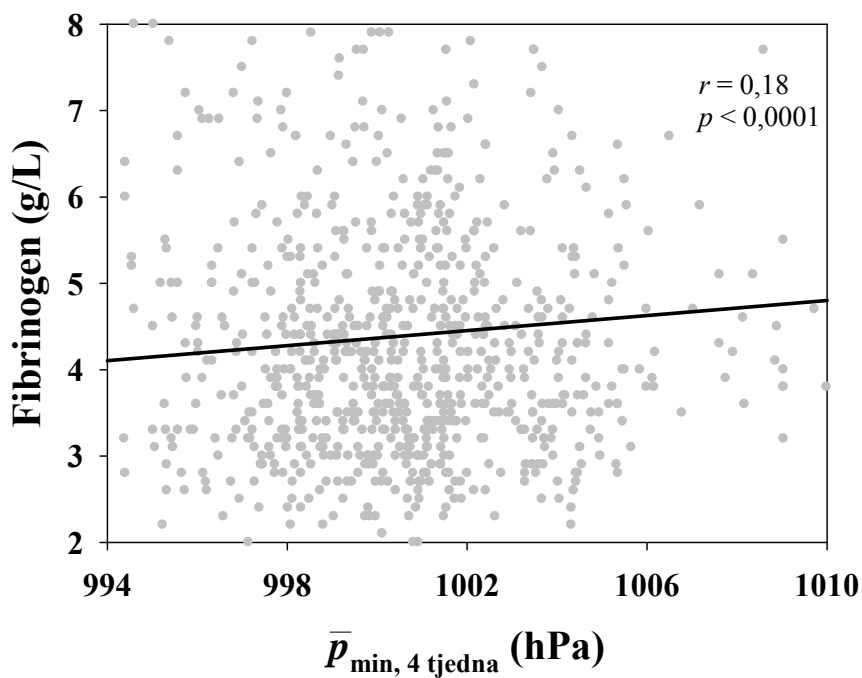
**Slika 32.** Linearna korelacija između vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i prosječne minimalne temperature zraka prethodna četiri tjedna (proljeće/ljeto) u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.



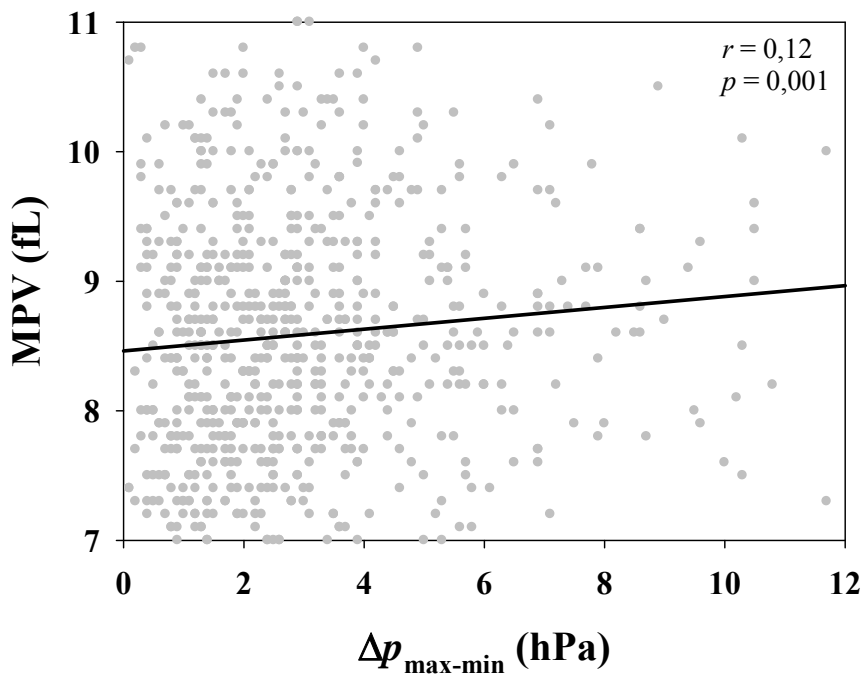
**Slika 33.** Linearna korelacija između broja neutrofila i promjene temperature zraka u odnosu na prethodni dan u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa ST-elevacijom.



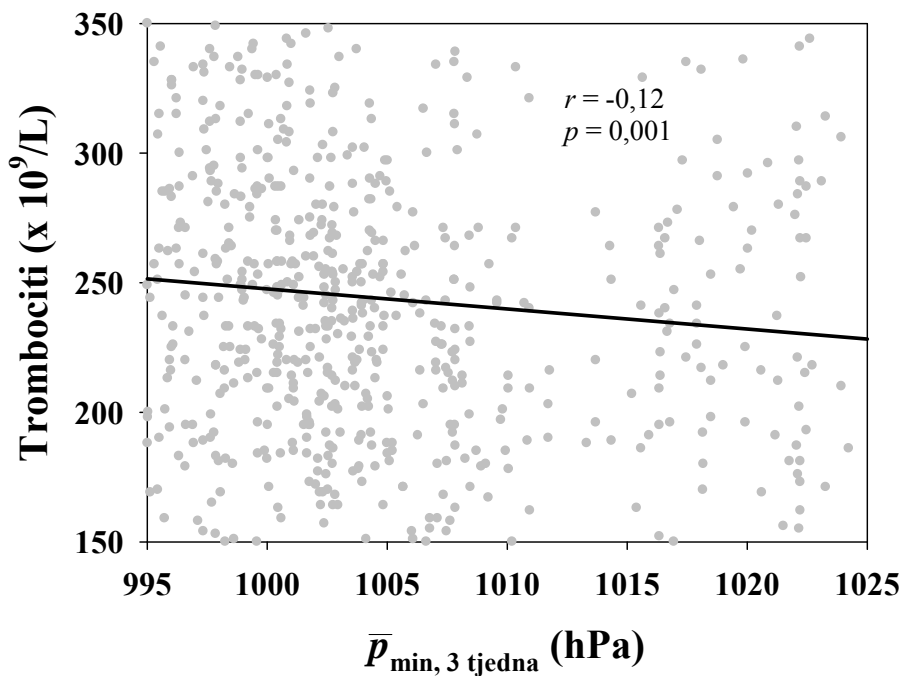
**Slika 34.** Linearna korelacija između omjera neutrofila i limfocita i prosječne temperature zraka prethodna tri tjedna u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom starijih od 70 godina.



**Slika 35.** Linearna korelacija između vrijednosti fibrinogena i prosječnog tlaka zraka prethodna četiri tjedna u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.

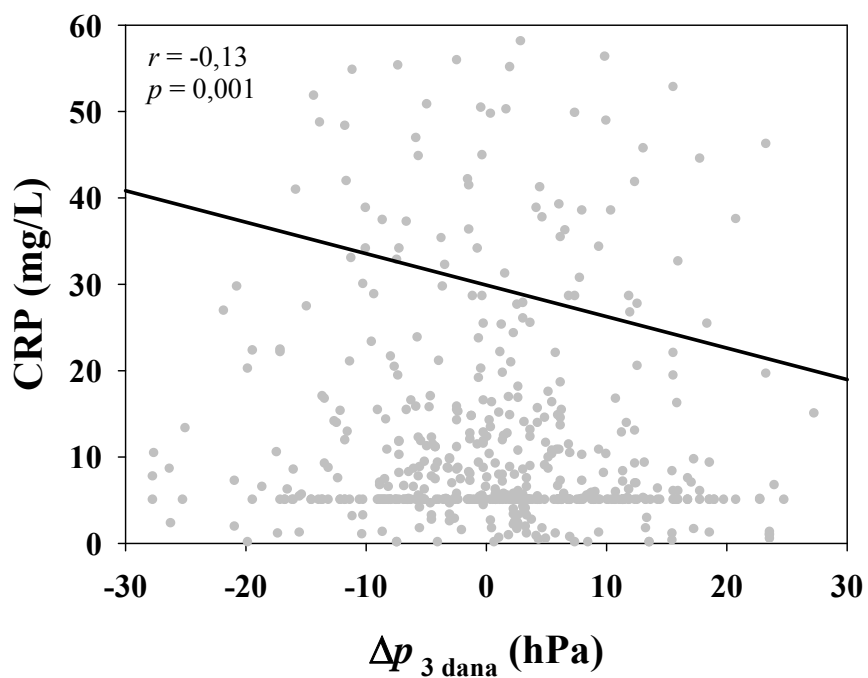


**Slika 36.** Linearna korelacija između prosječnog volumena trombocita (MPV) i amplitude tlaka zraka u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa ST-elevacijom.

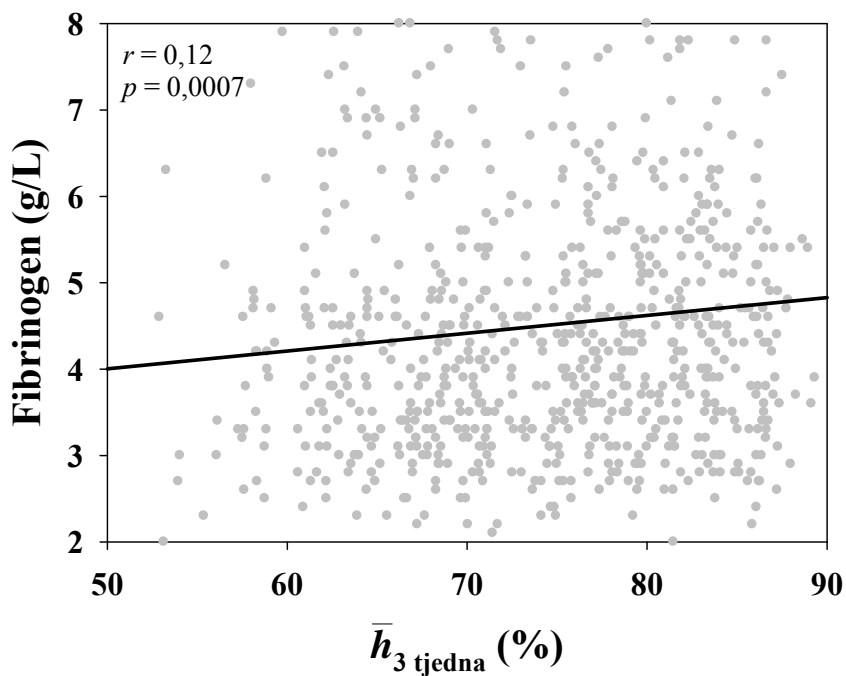


**Slika 37.** Linearna korelacija između broja trombocita i prosječnog minimalnog tlaka zraka prethodna tri tjedna (jesen/zima) u bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom.





**Slika 38.** Linearna korelacija između vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i promjene tlaka zraka u odnosu na prethodna tri dana (jesen/zima) u bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom.



**Slika 39.** Linearna korelacija između vrijednosti fibrinogena i prosječne relativne vlažnosti zraka prethodna tri tjedna u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa ST-elevacijom.

#### **4.7. Ovisnost upalnih i hemostatskih pokazatelja o dobi u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom**

##### 4.7.1. Ovisnost hemostatskih pokazatelja o dobi u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

Prosječne vrijednosti fibrinogena istraživane populacije bolesnika s akutnim koronarnim sindromom tijekom šestogodišnjeg praćenja po dobnim skupinama iznosile su, redom, 4,18 (1,43) g/L, 4,39 (1,46) g/L, 4,76 (1,57) g/L i 4,80 (1,62) g/L za skupine <55 godina (A), 55-64 godine (B), 65-74 godine (C) i >75 godina (D). U univarijantnoj analizi zabilježen je značajan porast vrijednosti fibrinogena s dobi u skupini akutnih koronarnih sindroma sa i bez ST-elevacije (Slika 40), uz statistički značajnu pozitivnu korelaciju fibrinogena s dobi ( $r=0,25$ ,  $p<0,001$ ).

Multivarijantnom analizom metodom logističke regresije, uzimajući u obzir spol, tradicionalne čimbenike rizika, indeks tjelesne mase i proširenost koronarne bolesti, omjeri izgleda za povišene vrijednosti fibrinogena za dobne skupine C i D iznosili su, redom, 1,645 (95% interval pouzdanosti 1,008-2,761,  $p=0,048$ ) i 1,952 (95% interval pouzdanosti 1,046-3,645,  $p=0,03$ ) za sve akutne koronarne sindrome, a u odnosu na dobnu skupinu A.

Prosječni volumeni trombocita bolesnika s akutnim koronarnim sindromom iznosili su, redom, 8,39 (0,05) fL, 8,52 (0,05) fL, 8,68 (0,05) fL i 8,74 (0,06) fL za dobne skupine A, B, C i D. U univarijantnoj analizi zabilježen je signifikantan porast prosječnog volumena trombocita s dobi u skupini akutnih koronarnih sindroma sa i bez ST-elevacije (Slika 41), uz statistički značajnu pozitivnu korelaciju s dobi ( $r=0,18$ ,  $p<0,001$ ).

Multivarijantnom analizom metodom logističke regresije, uzimajući u obzir spol, tradicionalne čimbenike rizika, indeks tjelesne mase i proširenost koronarne bolesti, omjeri izgleda za povišene vrijednosti prosječnog volumena trombocita za dobne skupine C i D iznosili su, redom, 1,504 (95% interval pouzdanosti 1,018-2,223,  $p=0,04$ ) i 1,602 (95% interval pouzdanosti 1,055-2,562,  $p=0,03$ ) za sve akutne koronarne sindrome, a u odnosu na dobnu skupinu A.

Nije bilo statistički značajne razlike u broju trombocita ovisno o dobnim skupinama u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST-elevacije. Broj trombocita u skupini akutnih koronarnih sindroma sa ST-elevacijom pokazao je signifikantan pad vrijednosti s dobi

i iznosio je, redom,  $264 \times 10^9/L$ ,  $245 \times 10^9/L$ ,  $245 \times 10^9/L$  i  $238 \times 10^9/L$  za dobne skupine A, B, C i D (Slika 42) uz značajnu negativnu korelaciju s dobi ( $r=-0,12$ ,  $p<0,001$ ).

Multivarijatnom analizom metodom logističke regresije, uzimajući u obzir spol, tradicionalne čimbenike rizika, indeks tjelesne mase i proširenost koronarne bolesti, omjeri izgleda za broj trombocita za dobne skupine B, C i D u odnosu na skupinu A iznosili su, redom, 0,590 (95% interval pouzdanosti 0,360-0,968,  $p=0,036$ ), 0,461 (95% interval pouzdanosti 0,289-0,753,  $p=0,003$ ) i 0,440 (95% interval pouzdanosti 0,257-0,734,  $p=0,001$ ) za akutne koronarne sindrome sa ST-elevacijom.

Trombocitokrit se nije statistički značajno razlikovao ovisno o dobnim skupinama u bolesnika s akutnim koronarnim sindromima sa i bez ST-elevacije (Slika 43).

#### 4.7.2. Ovisnost upalnih pokazatelja o dobi u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

Prosječne vrijednosti C-reaktivnog proteina istraživane populacije bolesnika s akutnim koronarnim sindromom po dobnim skupinama iznosile su, redom, 17,01 (2,12) g/L, 23,66 (2,41) g/L, 30,73 (3,11) g/L i 39,94 (3,22) g/L za skupine <55 godina (A), 55-64 godine (B), 65-74 godine (C) i >75 godina (D). U univarijatnoj analizi zabilježen je značajan porast vrijednosti CRP-a s dobi u skupini akutnih koronarnih sindroma sa i bez ST-elevacije (Slika 44), uz statistički značajnu pozitivnu korelaciju CRP-a s dobi ( $r=0,20$ ,  $p<0,001$ ).

Multivarijatnom analizom metodom logističke regresije, uzimajući u obzir spol, tradicionalne čimbenike rizika, indeks tjelesne mase i proširenost koronarne bolesti, omjeri izgleda za povišene vrijednosti CRP-a za dobne skupine B, C i D odnosu na skupinu A iznosili su, redom, 1,644 (95% interval pouzdanosti 1,024-2,638,  $p=0,039$ ), 2,233 (95% interval pouzdanosti 1,400-3,559,  $p<0,001$ ) i 5,838 (95% interval pouzdanosti 3,211-10,611,  $p<0,001$ ) za sve akutne koronarne sindrome.

Nije bilo statistički značajne razlike u broju leukocita i neutrofila ovisno o dobnim skupinama u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa ST-elevacijom. Broj leukocita, a osobito broj neutrofila, u skupini akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije pokazao je signifikantan porast s dobi (Slika 45 i 46) uz značajnu pozitivnu korelaciju neutrofila s dobi ( $r=0,11$ ,  $p<0,001$ ).

Multivarijatnom analizom metodom logističke regresije omjeri izgleda za akutne koronarne sindrome bez ST-elevacije iznosili su: za broj leukocita za dobne skupine C i D, redom, 2,168 (95% interval pouzdanosti 1,064-4,416,  $p=0,033$ ) i 4,186 (95% interval pouzdanosti 1,730-

10,130,  $p=0,001$ ) u odnosu na dobnu skupinu B, a za broj neutrofila za dobne skupine C i D, redom, 1,950 (95% interval pouzdanosti 0,941-4,041,  $p=0,06$ ) i 2,907 (95% interval pouzdanosti 1,156-7,308,  $p=0,02$ ) u odnosu na dobnu skupinu A.

Prosječne vrijednosti udjela neutrofila bolesnika s akutnim koronarnim sindromom iznosile su, redom, 63,0 %, 65,4 %, 68,0 % i 69,6 % za dobne skupine A, B, C i D. U univarijantnoj analizi zabilježen je signifikantan porast udjela neutrofila s dobi u skupini akutnih koronarnih sindroma sa i bez ST-elevacije (Slika 47), uz statistički značajnu pozitivnu korelaciju s dobi ( $r=0,22$ ,  $p<0,001$ ).

Multivarijantnom analizom metodom logističke regresije, uzimajući u obzir spol, tradicionalne čimbenike rizika, indeks tjelesne mase i proširenost koronarne bolesti, omjeri izgleda za povišene vrijednosti udjela neutrofila za dobne skupine B, C i D u odnosu na skupinu A iznosili su, redom, 1,466 (95% interval pouzdanosti 0,933-2,304,  $p=0,08$ ), 2,217 (95% interval pouzdanosti 1,394-3,525,  $p<0,001$ ) i 2,662 (95% interval pouzdanosti 1,546-4,586,  $p<0,001$ ) za sve akutne koronarne sindrome.

Rezultati slični prethodnim dobiveni su i za omjer neutrofila i limfocita. Prosječne vrijednosti omjera neutrofila i limfocita bolesnika s akutnim koronarnim sindromom iznosile su, redom, 3,18 (0,17), 3,73 (0,21), 4,41 (0,21) i 5,39 (0,30), za dobne skupine A, B, C i D. U univarijantnoj analizi zabilježen je značajan porast navedenog omjera s dobi u skupini akutnih koronarnih sindroma sa i bez ST-elevacije (Slika 48), uz signifikantnu pozitivnu korelaciju s dobi ( $r=0,23$ ,  $p<0,001$ ).

Multivarijantnom analizom metodom logističke regresije omjeri izgleda za povišene vrijednosti omjera neutrofila i limfocita za dobne skupine C i D u odnosu na skupinu A iznosili su, redom, 1,811 (95% interval pouzdanosti 1,144-2,866,  $p=0,01$ ) i 2,554 (95% interval pouzdanosti 1,499-4,351,  $p<0,001$ ) za sve akutne koronarne sindrome.

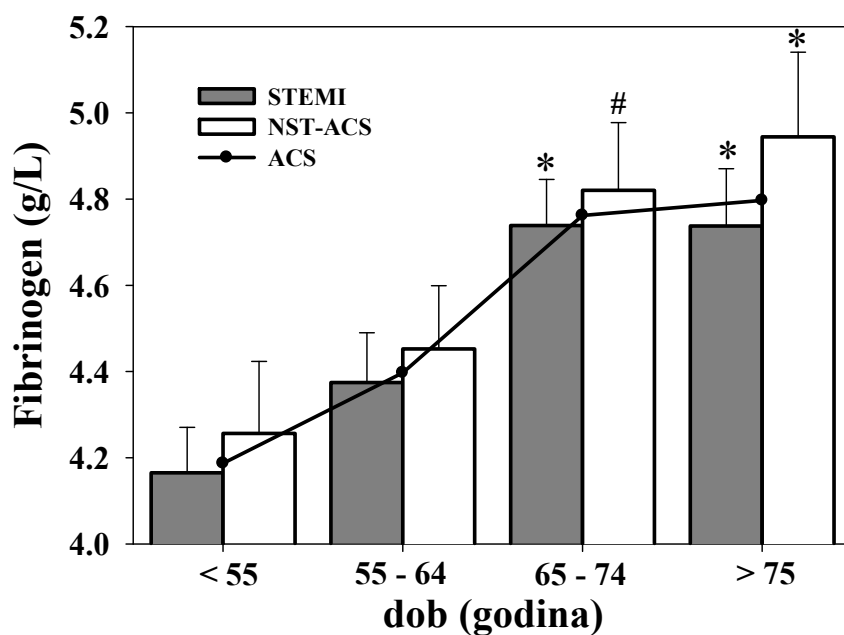
Prosječne vrijednosti broja i udjela limfocita istraživane populacije bolesnika s akutnim koronarnim sindromom po dobnim skupinama iznosile su, redom,  $2,69 \times 10^9/L$ ,  $2,34 \times 10^9/L$ ,  $2,17 \times 10^9/L$  i  $2,05 \times 10^9/L$ , odnosno 26,9%, 24,7%, 22,5% i 20,3% za dobne skupine A, B, C i D.

U univarijantnoj analizi zabilježen je značajan pad vrijednosti broja i udjela limfocita s dobi u skupini akutnih koronarnih sindroma sa i bez ST-elevacije (Slika 49 i 50), uz statistički značajnu negativnu korelaciju s dobi ( $r=-0,25$ ,  $p<0,001$ ;  $r=-0,24$ ,  $p<0,001$  za broj i udio limfocita).

Multivarijantnom analizom metodom logističke regresije omjeri izgleda za akutne koronarne sindrome za broj limfocita za dobne skupine B, C i D iznosili su, redom, 0,717 (95% interval

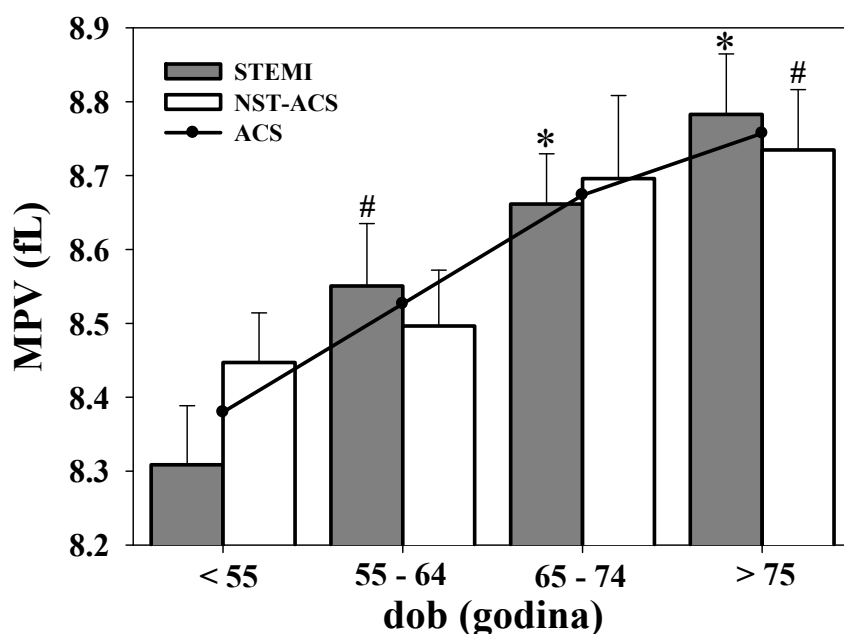
pouzdanosti 0,497-1,035,  $p=0,07$ ), 0,574 (95% interval pouzdanosti 0,338-0,972,  $p=0,03$ ) i 0,547 (95% interval pouzdanosti 0,363-0,823,  $p=0,003$ ), a za udio limfocita za dobne skupine B, C i D u odnosu na skupinu A iznosili su, redom,; 0,641 (95% interval pouzdanosti 0,435-0,945,  $p=0,02$ ), 0,505 (95% interval pouzdanosti 0,338-0,756,  $p<0,001$ ) i 0,354 (95% interval pouzdanosti 0,210-0,597,  $p<0,001$ ) u odnosu na dobnu skupinu A.

Nije bilo statistički značajnih razlika u broju niti udjelu monocita ovisno o dobnim skupinama u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa i bez ST-elevacije (Slika 51 i 52).



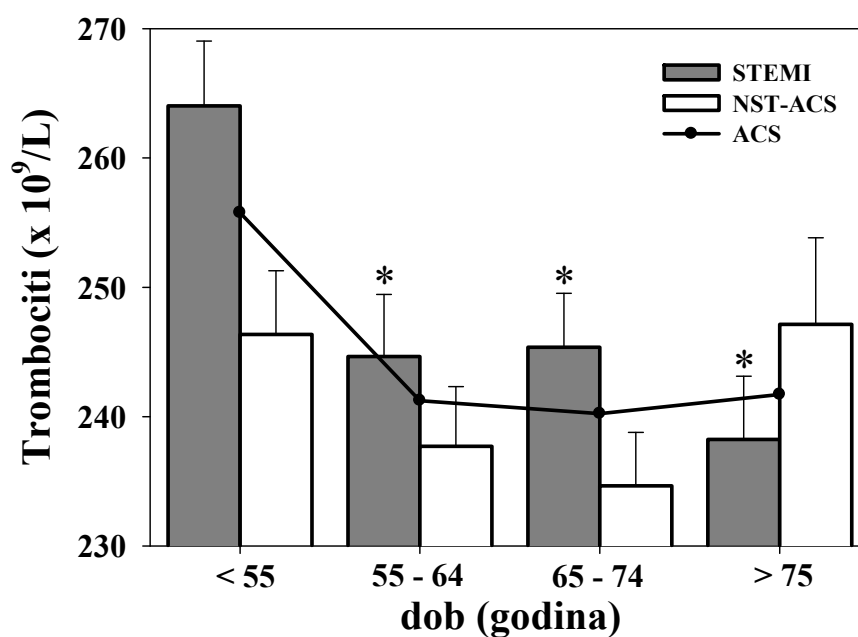
**Slika 40.** Utjecaj dobi na vrijednosti fibrinogena u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI).

STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno (\*  $p < 0,01$ ; #  $p < 0,05$  u odnosu na dobnu skupinu <55 godina)



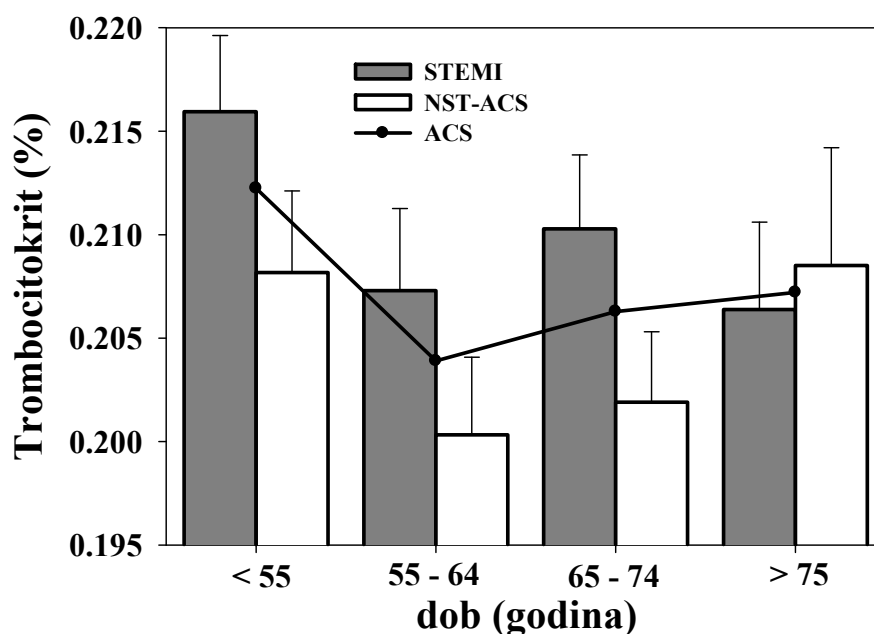
**Slika 41.** Utjecaj dobi na prosječan volumen trombocita (MPV) u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI).

STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno (\*  $p < 0,01$ ; #  $p < 0,05$  u odnosu na dobnu skupinu <55 godina)



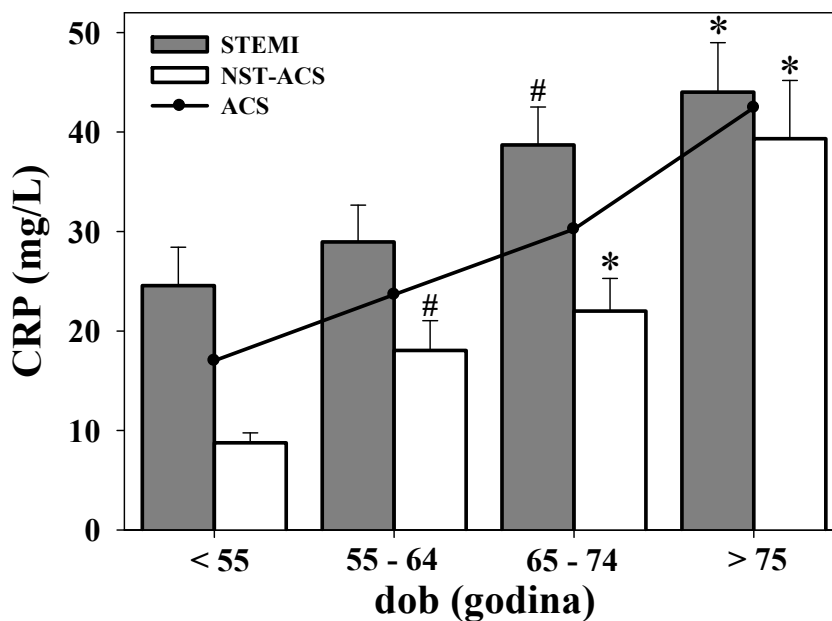
**Slika 42.** Utjecaj dobi na broj trombocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI).

STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno (\* p<0,01 u odnosu na dobnu skupinu <55 godina)

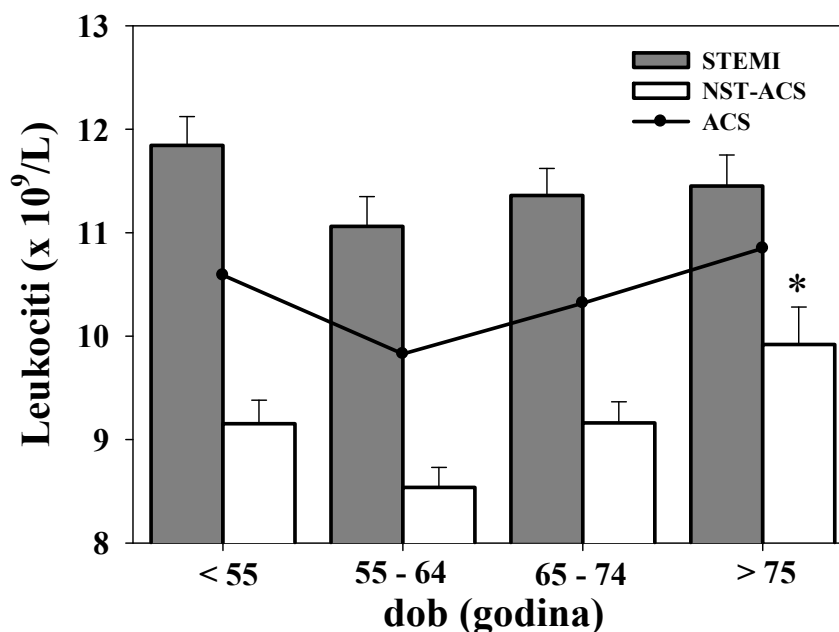


**Slika 43.** Utjecaj dobi na vrijednosti trombocitokrita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI).

STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno

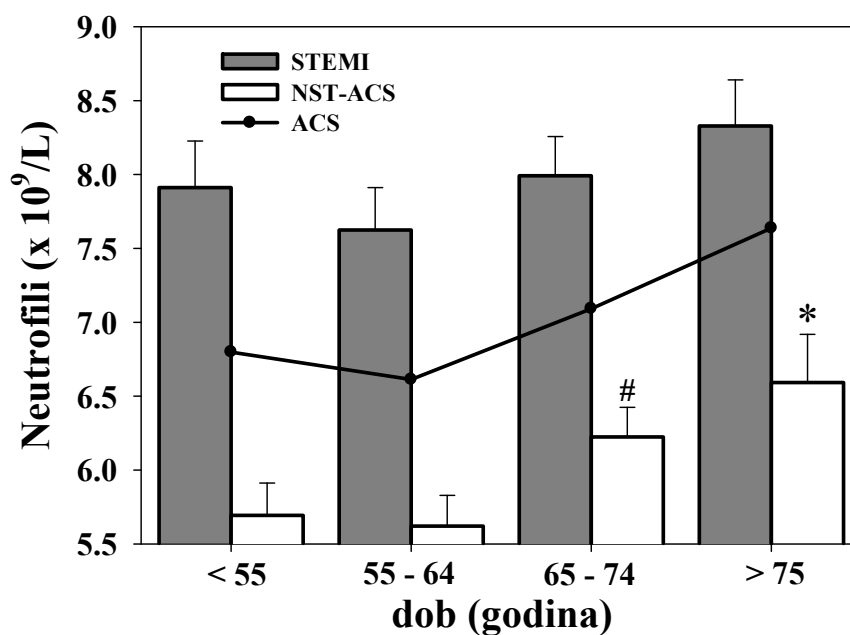


**Slika 44.** Utjecaj dobi na vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI). STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno (\*  $p < 0,01$ ; #  $p < 0,05$  u odnosu na dobnu skupinu <55 godina)



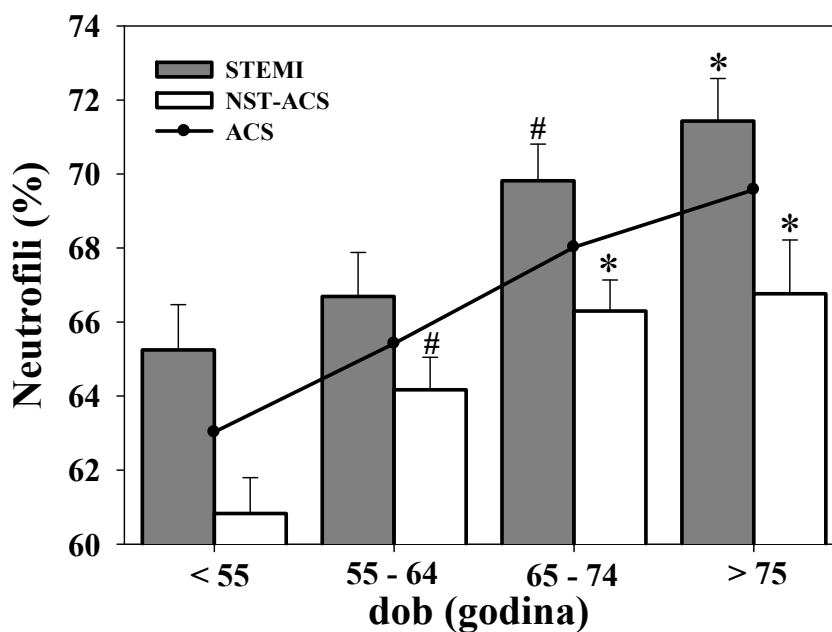
**Slika 45.** Utjecaj dobi na broj leukocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI). STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno (\*  $p < 0,01$  u odnosu na dobnu skupinu 55-64 godina)





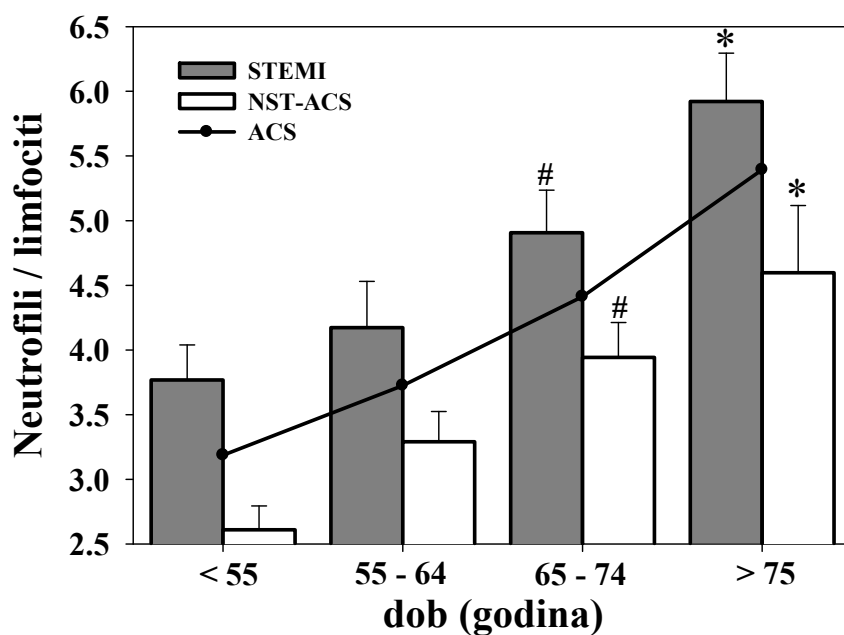
**Slika 46.** Utjecaj dobi na broj neutrofila u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI).

STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno (\* p<0,01; # p<0,05 u odnosu na dobnu skupinu <55 godina)



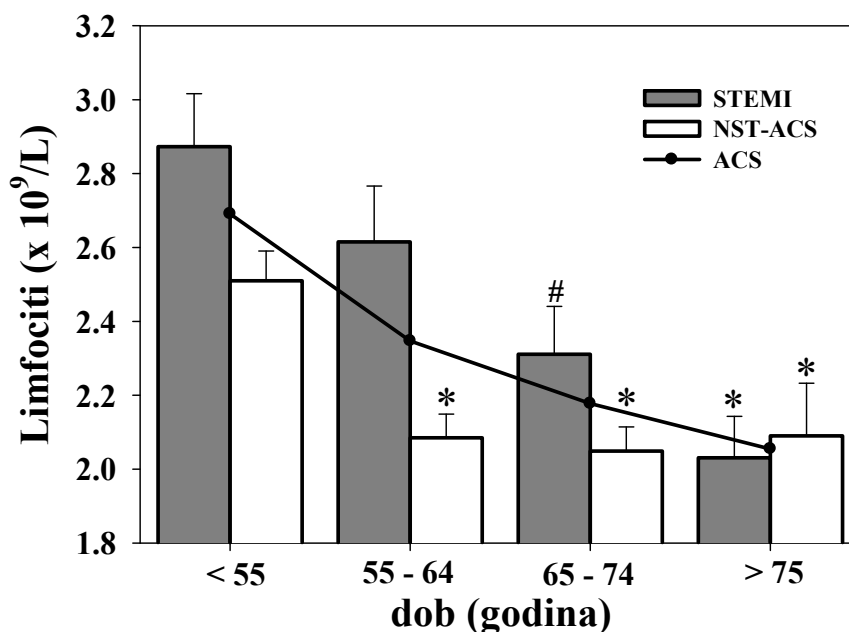
**Slika 47.** Utjecaj dobi na udio neutrofila u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI).

STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno (\* p<0,001; # p<0,01 u odnosu na dobnu skupinu <55 godina)



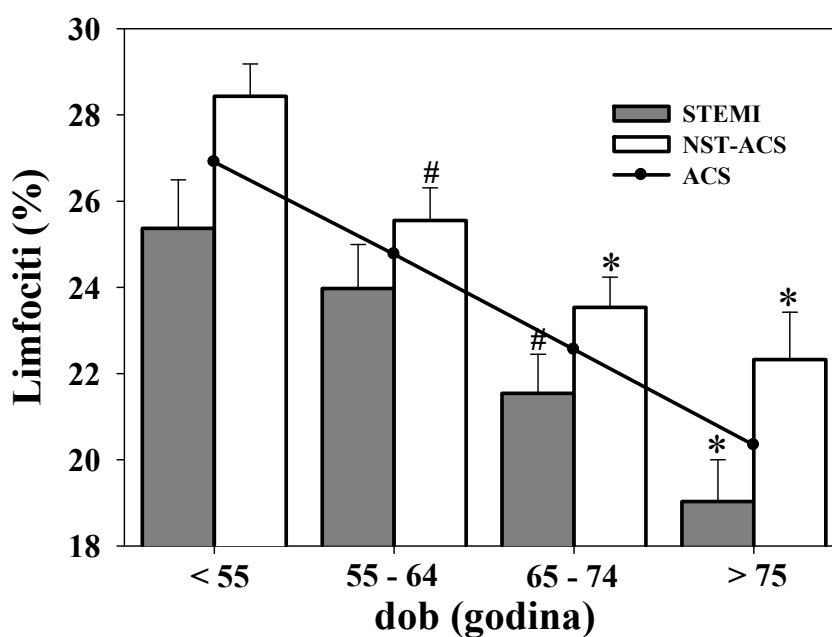
**Slika 48.** Utjecaj dobi na omjer neutrofila i limfocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI).

STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno (\*  $p < 0,001$ ; #  $p < 0,01$  u odnosu na dobnu skupinu <55 godina)



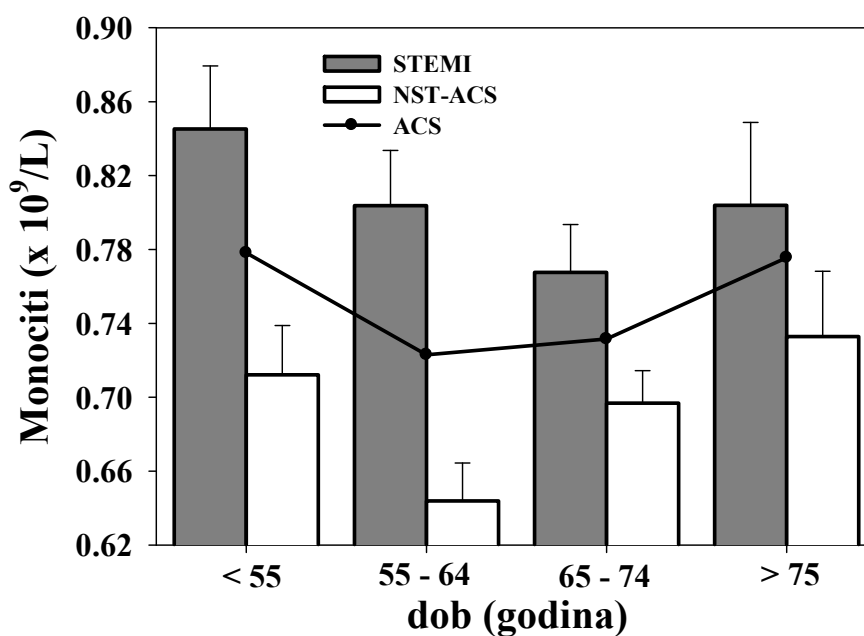
**Slika 49.** Utjecaj dobi na broj limfocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI).

STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno (\*  $p < 0,001$ ; #  $p < 0,01$  u odnosu na dobnu skupinu <55 godina)



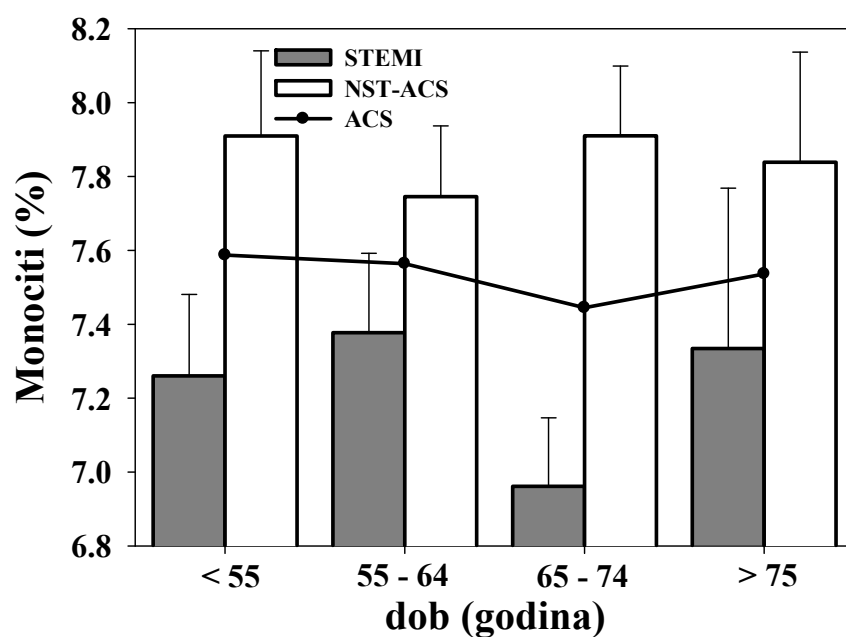
**Slika 50.** Utjecaj dobi na udio limfocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI).

STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno (\*  $p < 0,001$ ; #  $p < 0,01$  u odnosu na dobnu skupinu <55 godina)



**Slika 51.** Utjecaj dobi na broj monocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI).

STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno



**Slika 52.** Utjecaj dobi na udio monocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna pogreška (n=2223, 51% STEMI).

STEMI – akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom; NST-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije; ACS – svi akutni koronarni sindromi zajedno

## 5. RASPRAVA

U radu su istražene sezonske promjene upalnih i hemostatskih pokazatelja te njihova povezanost s klimatskim faktorima u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Istraživanjem je obuhvaćeno dugo vremensko razdoblje (šest godina) i velik broj bolesnika, uključivši one s oba tipa akutnih koronarnih sindroma (sa i bez ST-elevacije). Istraženo je postojanje podudarnosti između broja hospitalizacija zbog akutnog koronarnog sindroma i njihovih komplikacija po godišnjim dobima i sezonskih kolebanja, kao i mogućih grupiranja (eng. „clustering“), pokazatelja upale i hemostaze.

Također, istražena je povezanost broja hospitalizacija zbog akutnog koronarnog sindroma s meteorološkim faktorima kao i korelacije biljege upale i hemostaze s klimatskim faktorima. U potonju analizu uzete su vrijednosti meteoroloških parametara tekućeg dana, te njihove promjene u odnosu na prethodan dan, tri prethodna dana te jedan, dva, tri i četiri prethodna tjedna kao i prosječne vrijednosti navedenih parametara u istom vremenskom razdoblju. Na taj način istražio se mogući kumulativni učinak vremenskih varijabli na upalne i hemostatske parametre, kao i njihova povezanost s promjenom klimatskih faktora, i to u oba tipa akutnih koronarnih sindroma, tijekom hladnog (jesen/zima) i toplog (proljeće/ljeto) dijela godine, te u populaciji bolesnika starije životne dobi (iznad 70 godina).

Konačno, istražen je učinak dobi na biljege upale i hemostaze, obzirom na starenje kao poznati čimbenik rizika koronarne bolesti srca.

U istraživanom šestogodišnjem periodu (od siječnja 2000. do prosinca 2005. godine) distribucija bolesnika s akutnim infarktom miokarda pokazala je jasan sezonski uzorak s najvećom incidencijom akutnog infarkta tijekom zimskog, a najnižom u ljetno doba godine.

Najveća incidencija akutnih koronarnih sindroma sa ST-elevacijom zabilježena je u zimskom, a najniža tijekom ljetnog doba godine dok je u skupini akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije najmanje hospitaliziranih zabilježeno također u ljetnom dobu godine, ali uz najviše vrijednosti u jesen, te nešto niže tijekom zimskih mjeseci.

Veći broj studija zabilježio je sezonske varijacije u incidenciji i mortalitetu od akutnog infarkta s vršnim vrijednostima tijekom zimskih mjeseci. Kloner i sur. pokazali su 33% veću smrtnost od koronarne bolesti tijekom zime, a van Rossum i sur. zabilježili su 27% razliku u smrtnosti od ishemijske bolesti srca između siječnja i srpnja [37]. Istraživanje NRMI-2 (drugi nacionalni registar infarkta miokarda SAD-a) izvijestilo je o 28-43% većoj incidenciji akutnog infarkta tijekom zimskih mjeseci, ovisno o geografskom položaju istraživanog

područja [32], a Dilaveris i sur. pokazali su da je srednja dnevna smrtnost od akutnog infarkta za područje Atene u zimskim mjesecima viša za 31,8% u odnosu na ljetne mjesece [36].

No samo je jedna studija istražila postojanje sezonskog uzorka odvojeno za akutne koronarne sindrome sa (STEMI) i bez ST-elevacije (NST-ACS). Leibowitz i sur. pokazali su jasne sezonske varijacije, s najvišim vrijednostima tijekom zimskog doba godine za STEMI, ali ne i za NST-ACS [129]. Nedostatak je navedene studije relativno mali broj uključenih bolesnika sa NST-ACS (ukupno 235), dok su u našem istraživanju na značajno većem broju bolesnika te u relativno dugom vremenskom periodu pokazane jasne sezonske varijacije i za NST-ACS.

Bolnički mortalitet u našoj populaciji bolesnika pokazao je sezonski uzorak s najvišim zabilježenim vrijednostima u zimskim mjesecima, dok je broj bolesnika s kardijalnom dekompenzacijom također imao tendenciju ka najvišim vrijednostima tijekom zimskog dijela godine.

Sukladno sezonskim varijacijama u incidenciji akutnih koronarnih sindroma, u našem istraživanju zabilježena su i godišnja kolebanja pokazatelja upale i hemostaze, što je potvrđeno i multivarijatnom analizom metodom logističke regresije, uzimajući u obzir dob, spol, tradicionalne čimbenike rizika, indeks tjelesne mase, proširenost koronarne bolesti i tip akutnog koronarnog sindroma.

U skupini bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa ST-elevacijom, vršne vrijednosti prosječnog volumena trombocita (kao mjere njihove aktivnosti), C-reaktivnog proteina i udjela neutrofila zabilježene su u zimskim mjesecima, a najniže tijekom ljetnog dijela godine. Navedeno „grupiranje“ upalnih i hemostatskih pokazatelja koincidira s distribucijom sezonske incidencije akutnih koronarnih sindroma sa ST-elevacijom, te njihovim komplikacijama (broj hospitalizacija, bolnički mortalitet te broj bolesnika sa srčanom dekompenzacijom najviši je tijekom zime).

U skupini bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST-elevacije, vršne vrijednosti prosječnog volumena trombocita i fibrinogena zabilježene su tijekom jeseni, kada je i najveća incidencija akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije, a najniže tijekom ljeta. Broj i masa trombocita (trombocitokrit), vrijednosti C-reaktivnog proteina, broj i udio neutrofila, te omjer neutrofila i limfocita postigli su maksimalne vrijednosti u zimskom dijelu godine, a najniže tijekom ljetnih mjeseci.

Sinteza CRP-a u jetri uglavnom je pod kontrolom IL-6, koji također inducira hepatalnu sintezu fibrinogena te stimulira megakariocitopoezu i utječe na ploidnost megakariocita, uz posljedično stvaranje većih i reaktivnijih trombocita [50].

Obzirom da su u zdravih dragovoljaca vršne vrijednosti IL-6 uočene u zimskim mjesecima, a najniže tijekom ljeta [113], to bi upućivalo na protrombotsko i proupalno stanje tijekom zimskog dijela godine.

Populacijske studije u zdravih dragovoljaca pokazale su značajne sezonske varijacije fibrinogena, s vršnim vrijednostima u zimskim mjesecima, što se nije moglo dovesti u vezu s infekcijama u istom vremenskom intervalu [115]. Studija Crawforda i sur. pokazala je koincidenciju vršnih vrijednosti fibrinogena i prosječnog volumena trombocita, a Mavri i sur. pokazali su koincidenciju vršnih vrijednosti fibrinogena i broja trombocita tijekom hladnog dijela godine u zdravih dragovoljaca i u bolesnika s poznatom koronarnom bolesti, što odgovara našim rezultatima u podskupini bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST-elevacije [114,130]. Uočene su i značajne sezonske promjene ukupnog broja leukocita i trombocita u zdravih ispitanika, s vršnim vrijednostima obaju parametara tijekom zime, dok su najniže vrijednosti leukocita zabilježene u ljetnim mjesecima [118].

Sung je u istraživanju kojim je obuhvaćeno 18 445 zdravih ispitanika pokazao značajne sezonske varijacije u vrijednostima CRP-a, s najvišim vrijednostima u zimu i proljeće, a najnižim tijekom ljetnih mjeseci, što je doveo u vezu s povećanim rizikom od kardiovaskularnih događaja tijekom zimskog doba godine [116]. Vršne vrijednosti CRP-a u našem istraživanju registrirane su također tijekom zimskog i proljetnog dijela godine u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa i bez ST-elevacije. Woodhouse i sur. također su pokazali više vrijednosti CRP-a tijekom zimskih mjeseci, s vršnim vrijednostima u ožujku, a Crawford i sur. pokazali su značajne sezonske varijacije CRP-a, s najvišim vrijednostima krajem veljače [114,117].

Sezonski ritmovi upalnih i hemostatskih pokazatelja u zdravih dragovoljaca sukladni su našim podacima u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.

Navedeno bi, uz grupiranje većeg broja upalnih i hemostatskih pokazatelja, barem dijelom moglo razjasniti sezonski uzorak incidencije i komplikacija akutnih koronarnih sindroma, s vršnim vrijednostima tijekom zime, a najnižim u ljetnim mjesecima.

U većem broju studija potvrđeno je da je srednja mjesečna minimalna temperatura bila u negativnoj korelaciji s mortalitetom od srčanog infarkta. Povezanost koronarne bolesti i temperature obično je tzv. U- ili V-oblika, gdje je mortalitet najniži pri 15-20°C (za umjerenu klimu), a raste pri nižim i višim temperaturama [35].

U istraživanju Dilaveris i sur. pokazana je ovisnost u obliku U-krivulje između temperature i smrtnosti od akutnog infarkta, odnosno s rastom temperature smanjivala se dnevna smrtnost, dosežući minimum pri 23,3°C, te je potom opet rasla s porastom temperature [36]. U istom radu uočena je najbolja povezanost između prosječnih vrijednosti srednjih dnevnih temperatura zraka u prethodnih tjedan dana i dnevnog mortaliteta, a što ukazuje na kumulativni fiziološki učinak temperature zraka, odnosno da slijed hladnih ili toplih dana ima izrazitiji učinak na smrtnost od srednje temperature pojedinog dana.

Povezanost relativne vlažnosti s kardiovaskularnim morbiditetom nije sasvim jasna. Schwartz i sur. u istraživanju kojim je obuhvaćeno 12 gradova SAD-a, nisu pronašli konzistentnu povezanost između vlažnosti i broja hospitalizacija zbog kardiovaskularnih bolesti dok su Panagiotakos i sur. u istraživanju kojim su obuhvatili bolesnike s dijagnozom nefatalnog akutnog koronarnog sindroma na području grada Atene, pokazali pozitivnu korelaciju između broja prijema i relativne vlažnosti zraka, a u istom istraživanju sniženje prosječne temperature zraka za 1°C polučilo je 5% porast broja hospitalizacija zbog akutnog koronarnog sindroma [38,39]. Dilaveris i sur. su za područje grada Atene opisali linearnu povezanost između srednje mjesečne relativne vlažnosti i mjesečne smrtnosti od akutnog infarkta, uz visok koeficijent korelacije ( $r=0,764$ ), dočim povezanost s atmosferskim tlakom nije nađena.

Što se atmosferskog tlaka tiče, u studiji Svjetske zdravstvene organizacije (MONICA) opisana je ovisnost U-oblika između atmosferskog tlaka i pojavnosti odnosno mortaliteta od akutnog infarkta miokarda s minimalnim brojem incidenata pri tlaku od 1016 mbar [40]. Pad tlaka za 10 mbar ili porast za 10 mbar u odnosu na navedenu vrijednost uzrokovao je porast koronarnih incidenata za 12% odnosno 11%. U istoj studiji sniženje temperature za 10°C uzrokovalo je porast navedenih događaja za 13%. Učinak atmosferskog tlaka i temperature bio je izrazitiji u starijim dobnim skupinama, što je objašnjeno slabljenjem regulacijskih mehanizama vezanim uz starenje

Studija Pleška i sur. 1980-ih godina pokazala je da je najveća incidencija infarkta miokarda za područje grada Zagreba bila upravo u zimskim mjesecima, kada je područje Zagreba bilo obuhvaćeno niskim atmosferskim tlakom ili tipom vremena s južnim strujanjem uz česte prolaze fronti [41]. Atmosfera je tada bila nestabilna, a prevladavalo je oblačno, često vjetrovito, snježno ili kišovito i vrlo hladno vrijeme.



Sukladno navedenom, u našem istraživanju mjesečna razdoblja u kojima je prevladavalo hladno i vjetrovito vrijeme, uz veće intradiurne promjene tlaka zraka, veću relativnu vlažnost, s većim brojem oblačnih dana te s poremećenom stabilnosti uskog prizemnog sloja atmosfere uz tlo, bila su povezana s većim brojem hospitaliziranih bolesnika s dijagnozom akutnog koronarnog sindroma.

Prema dostupnoj literaturi, ovisnost upalnih i hemostatskih pokazatelja o klimatskim faktorima u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom nisu do sada detaljnije istraživane.

Maes i sur. istraživali su učinak klimatskih faktora na više imunoloških i hematoloških varijabli u zdravih dragovoljaca [119]. Pokazali su signifikantnu ovisnost broja i udjela neutrofila, limfocita, broja i prosječnog volumena trombocita te fibrinogena o temperaturi zraka, stupnju naoblake, tlaku zraka, brzini vjetra, relativnoj vlažnosti i količini oborina te su zaključili da kratkotrajne promjene atmosferske aktivnosti moduliraju upalne i hemostatske parametre u zdravih ispitanika.

Schneider i sur. istražili su učinak promjene temperature zraka na pokazatelje upale u bolesnika s anamnezom preboljelog infarkta miokarda. Zaključili su da je pad temperature zraka, osobito prosječne temperature zraka prethodnih pet dana, bio povezan s porastom C-reaktivnog proteina i interleukina-6, dok je fibrinogen reagirao na temperaturne promjene sa zaostatkom od tri dana [131].

U našem istraživanju, u svim podskupinama bolesnika zabilježena je signifikantna negativna korelacija između temperature zraka i parametara upale (C-reaktivni protein, broj leukocita, neutrofil i njihovi indeksi) i hemostaze (fibrinogen, aktivnost trombocita, broj trombocita, trombocitokrit) uz razlike obzirom na vremenski interval ostvarenog kumulativnog učinka.

U skupini bolesnika starije životne dobi (iznad 70 godina) zabilježeni su viši koeficijenti korelacije, što implicira izrazitiji učinak temperature zraka na upalni i hemostatski sustav u navedenoj dobnoj skupini.

Tijekom hladnog dijela godine u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, pad atmosferskog tlaka zraka imao je za posljedicu porast broja i aktivnosti trombocita.

Pad tlaka zraka uvjetovao je i porast upalnih pokazatelja u istraživanoj skupini bolesnika uz najznačajniju povezanost s C-reaktivnim proteinom tijekom hladnog dijela godine u skupini bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa ST-elevacijom.

Učinci atmosferskog tlaka zraka na parametre hemostaze i upale bili su izrazitiji tijekom hladnog dijela godine (jesen/zima), u starijih bolesnika te u skupini akutnog koronarnog sindroma sa ST-elevacijom.

Pokazan je pozitivan kumulativni učinak relativne vlažnosti zraka na pojačanu aktivnost trombocita kao i na porast vrijednosti fibrinogena u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. C-reaktivni protein pokazao je negativnu korelaciju dok je broj neutrofila i leukocita pozitivno korelirao s relativnom vlažnosti zraka u koronarnih bolesnika.

Nestabilnost prizemnog sloja atmosfere imala je pozitivan kumulativni učinak na porast upalnih pokazatelja, vrijednosti fibrinogena i na funkciju odnosno aktivnost trombocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, s izrazitijim učinkom u starijoj dobnoj skupini.

Oblačno vrijeme pokazalo je pozitivan prokoagulantni kumulativni učinak (pozitivno korelirajući s vrijednostima fibrinogena), te u kraćem vremenskom intervalu i modulirajući učinak na upalne pokazatelje u koronarnih bolesnika.

Zaključno, hladno vrijeme, uz veće intradiurne promjene tlaka zraka, pad atmosferskog tlaka zraka (tijekom hladnog dijela godine), veća relativna vlažnost, te oblačno vrijeme s poremećenom stabilnosti uskog prizemnog sloja atmosfere uz tlo, bilo je povezano s proupalnim i prokoagulantnim okruženjem u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. U isto vrijeme, navedene karakteristike atmosfere bile su povezane s većim brojem hospitalizacija s dijagnozom akutnog koronarnog sindroma.

Zabilježen je porast vrijednosti fibrinogena, C-reaktivnog proteina i prosječnog volumena trombocita s dobi (u skupini bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa i bez ST-elevacije), što je potvrđeno i multivarijatom analizom metodom logističke regresije, uzimajući u obzir dob, spol, tradicionalne čimbenike rizika, indeks tjelesne mase i proširenost koronarne bolesti. Sinteza CRP-a u jetri uglavnom je pod kontrolom IL-6, koji također inducira hepatalnu sintezu fibrinogena te, stimulirajući megakariocitopoezu, ostvaruje prokoagulacijski učinak na trombocite [108]. Tome u prilog govore i značajne pozitivne korelacije između vrijednosti fibrinogena, C-reaktivnog proteina i prosječnog volumena trombocita u naših bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.

Starenje je povezano s povišenim vrijednostima IL-6, vjerojatno kao posljedice lošije regulacije njegove endogene sinteze, a navedeno ima za posljedicu proupalno i prokoagulantno stanje povezano s dobi [111,112].

Povišeni broj neutrofilnih leukocita znači i povišeni kardiovaskularni rizik. U studiji Horna i suradnika pokazano je da je relativna neutrofilija zajedno s limfopenijom povezana s povišenim kardiovaskularnim rizikom [94]. Povećani izražaj neutrofilnih i monocitnih adhezijskih molekula i ostalih biljega njihove aktivnosti nađen je u perifernoj krvi bolesnika s

akutnim koronarnim sindromom. Neutrofili mogu imati odlučujuću ulogu u rupturi samog plaka oslobađajući superoksidne radikale, proteolitičke enzime i metabolite arahidonske kiseline.

Najvažnije obilježje leukocitoze u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom je povećani broj neutrofila, a njihova aktivacija jedna je od značajki navedenog događaja. U patološkim studijama dokazana je višestruko veća infiltracija makrofaga i neutrofila u nestabilnim, za razliku od stabilnih plakova, uz njihovu dominaciju u područjima rupturiranja plaka [95,96]. Povećani broj neutrofila pri dolasku u bolesnika s akutnim infarktom miokarda povezan je s ranim razvojem kongestivne srčane insuficijencije, a apsolutna i relativna neutrofilija bili su pretkazatelji lošije reperfuzije nakon primarne koronarne angioplastike te trombolitičke terapije u bolesnika s akutnim infarktom sa ST-elevacijom. Kao posebno osjetljiv i pouzdan parametar pokazao se omjer neutrofila i limfocita. Taj je omjer bio povezan s povećanim dugoročnim mortalitetom u bolesnika podvrgnutih perkutanom koronarnim intervencijama te kao nezavisni pretkazatelj smrtnog ishoda ili infarkta miokarda u visokorizičnih bolesnika [98,99,123].

Stoga, u našem istraživanju uočeni porast broja i udjela neutrofila, kao i povišene vrijednosti omjera neutrofila i limfocita uz pad broja i udjela limfocita s dobi upućuje na starenje kao dodatni rizik za nastanak akutnog koronarnog sindroma i za češće komplikacije povezane s dobi.

Navedeno govori u prilog protrombotskom i proupalnom stanju povezanom s dobi, kao potencijalnom uzroku češćih trombotskih vaskularnih događaja i komplikacija koronarne bolesti vezanim uz starenje.

Zaključno, rezultati istraživanja predstavljaju doprinos razumijevanju utjecaja sezonskih i atmosferskih promjena na pojavnost i komplikacije akutnih koronarnih sindroma, kao i na uzroke povećane incidencije i češćih komplikacija kardiovaskularnih događaja u starijoj dobi, ukazujući na biološke mehanizme odgovorne za njihov nastanak.

## 6. ZAKLJUČAK

1. U istraživanom šestogodišnjem razdoblju (od siječnja 2000. do prosinca 2005. godine) distribucija bolesnika s akutnim infarktom miokarda pokazala je jasan sezonski uzorak, s najvećom incidencijom tijekom zimskog, a najnižom u ljetno doba godine.
2. Najveća incidencija akutnih koronarnih sindroma sa ST-elevacijom zabilježena je u zimskom, a najniža tijekom ljetnog doba godine, dok je u skupini akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije najmanje hospitaliziranih zabilježeno u ljetnom dobu godine, ali uz najviše vrijednosti u jesen, te nešto niže tijekom zimskih mjeseci.
3. Bolnički mortalitet u našoj populaciji bolesnika pokazao je sezonski uzorak s najvišim zabilježenim vrijednostima u zimskim mjesecima, dok je broj bolesnika s kardijalnom dekompenzacijom također imao tendenciju ka najvišim vrijednostima tijekom zimskog dijela godine.
4. U skupini bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa ST-elevacijom, vršne vrijednosti prosječnog volumena trombocita, C-reaktivnog proteina i udjela neutrofila zabilježene su u zimskim mjesecima, a najniže tijekom ljetnog dijela godine. Navedeno grupiranje upalnih i hemostatskih pokazatelja koincidiralo je sa sezonskom distribucijom akutnih koronarnih sindroma sa ST-elevacijom, te njihovim komplikacijama.
5. U skupini bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST-elevacije, vršne vrijednosti prosječnog volumena trombocita i fibrinogena zabilježene su tijekom jeseni, kada je i najveća incidencija akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije, a najniže tijekom ljeta.
6. Broj trombocita, trombocitokrit, vrijednosti C-reaktivnog proteina, broj i udio neutrofila, te omjer neutrofila i limfocita, u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST-elevacije, postigli su maksimalne vrijednosti u zimskom dijelu godine, a najniže tijekom ljetnih mjeseci.

7. Uočeni sezonski ritmovi upalnih i hemostatskih pokazatelja uz njihovo grupiranje s vršnim vrijednostima tijekom zime, a najnižim u ljetnim mjesecima, dijelom bi mogli razjasniti sezonski uzorak incidencije i komplikacija akutnih koronarnih sindroma.
8. Mjesečna razdoblja u kojima je prevladavalo hladno i vjetrovito vrijeme, uz veće intradiurne promjene tlaka zraka, veću relativnu vlažnost, s većim brojem oblačnih dana te s poremećenom stabilnosti uskog prizemnog sloja atmosfere, bila su povezana s većim brojem hospitalizacija s dijagnozom akutnog koronarnog sindroma.
9. U svim podskupinama bolesnika zabilježena je signifikantna negativna korelacija između temperature zraka i parametara upale i hemostaze, uz razlike obzirom na vremenski interval ostvarenog kumulativnog učinka. U skupini bolesnika starije životne dobi zabilježeni su viši koeficijenti korelacije, što implicira izrazitiji učinak temperature zraka na upalni i hemostatski sustav vezano uz starenje.
10. Tijekom hladnog dijela godine u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom pad atmosferskog tlaka zraka imao je za posljedicu porast broja i aktivnosti trombocita te porast upalnih pokazatelja uz najznačajniju povezanost s C-reaktivnim proteinom. Učinci atmosferskog tlaka zraka na parametre upale i hemostaze bili su izrazitiji tijekom hladnog dijela godine, u starijih bolesnika te u skupini akutnog koronarnog sindroma sa ST-elevacijom.
11. Pokazan je pozitivan kumulativan učinak relativne vlažnosti zraka na pojačanu aktivnost trombocita te na porast vrijednosti fibrinogena kao i na broj neutrofilnih leukocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.
12. Poremećena stabilnost uskog prizemnog sloja atmosfere imala je pozitivan kumulativan učinak na porast upalnih pokazatelja, vrijednost fibrinogena te na funkciju odnosno aktivnost trombocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, s izrazitijim učinkom u starijoj dobnoj skupini.
13. Oblačno vrijeme pokazalo je kumulativni prokoagulantni učinak (pozitivno korelirajući s vrijednostima fibrinogena), te u kraćem vremenskom intervalu i modulirajući učinak na upalne pokazatelje u koronarnih bolesnika.

14. Hladno vrijeme, uz veće intradiurne promjene tlaka zraka, pad atmosferskog tlaka zraka (tijekom hladnog dijela godine), veća relativna vlažnost, te oblačno vrijeme s poremećenom stabilnosti uskog prizemnog sloja atmosfere uz tlo, bilo je povezano s proupalnim i prokoagulantnim okruženjem u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Navedene karakteristike atmosfere, u našem istraživanju, bile su povezane s većim brojem hospitalizacija s dijagnozom akutnog koronarnog sindroma.
15. Multivarijantnom analizom metodom logističke regresije zabilježen je porast vrijednosti fibrinogena, C-reaktivnog proteina i prosječnog volumena trombocita s dobi u skupini bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa i bez ST-elevacije.
16. Uočen je porast broja i udjela neutrofilnih leukocita te povišene vrijednosti omjera neutrofila i limfocita s dobi, uz pad broja i udjela limfocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa i bez ST-elevacije.
17. Navedeni rezultati govore u prilog protrombotskom i proupalnom stanju vezanom uz starenje, što upućuje na mehanizme odgovorne za nastanak i češće komplikacije kardiovaskularnih događaja u starijoj populaciji.
18. Rezultati istraživanja predstavljaju doprinos razumijevanju utjecaja sezonskih i atmosferskih promjena na pojavnost i komplikacije akutnih koronarnih sindroma, kao i na uzroke povećane incidencije i češćih komplikacija kardiovaskularnih događaja u starijoj dobi, ukazujući na biološke mehanizme odgovorne za njihov nastanak.

## 7. SAŽETAK

### **SEZONSKE PROMJENE POJEDINIH UPALNIH I HEMOSTATSKIH POKAZATELJA I NJIHOVA POVEZANOST S KLIMATSKIM FAKTORIMA U BOLESNIKA S AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM**

Studije su pokazale sezonski uzorak incidencije i mortaliteta od akutnog infarkta miokarda s vršnim vrijednostima u zimskim mjesecima te najnižim tijekom ljeta, ali patofiziološki mehanizmi navedenog nisu jasno rasvijetljeni.

Stoga su ciljevi istraživanja bili: 1) pokazati sezonske varijacije u incidenciji akutnih koronarnih sindroma (ACS) i njihovim komplikacijama; 2) u bolesnika s ACS istražiti sezonske promjene upalnih i hemostatskih parametara; 3) istražiti ovisnost upalnih i hemostatskih parametara o meteorološkim čimbenicima koji karakteriziraju stanje atmosfere na dan prijema te u odnosu na prethodne dane i tjedne; 4) istražiti ovisnost upalnih i hemostatskih parametara o dobi. U istraživanje je uključeno 2223 bolesnika s ACS: 1123 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa ST-elevacijom (STEMI) te 1100 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST-elevacije (NST-ACS), a koji su hospitalizirani unutar 24 sata od početka simptoma bolesti. Pri dolasku određeni su sljedeći parametri: C-reaktivni protein (CRP), fibrinogen, broj leukocita, broj i udio neutrofila, omjer neutrofila i limfocita, broj i udio monocita i limfocita, ukupan broj trombocita, prosječan volumen trombocita (MPV) i trombocitokrit.

Najveća incidencija STEMI zabilježena je u zimskom, a najniža tijekom ljetnog doba godine, dok je u skupini NST-ACS najmanje hospitaliziranih zabilježeno u ljetnom dobu godine, uz najviše vrijednosti u jesen. U skupini STEMI vršne vrijednosti MPV-a, CRP-a i udjela neutrofila zabilježene su u zimskim mjesecima, a najniže tijekom ljetnog dijela godine. U skupini NST-ACS, vršne vrijednosti MPV-a i fibrinogena zabilježene su tijekom jeseni, a najniže tijekom ljeta. Navedeno grupiranje upalnih i hemostatskih pokazatelja koincidiralo je sa sezonskom distribucijom ACS te njihovim komplikacijama.

Mjesečna razdoblja u kojima je prevladavalo hladno i vjetrovito vrijeme, uz veće intradiurne promjene tlaka zraka, veću relativnu vlažnost, s većim brojem oblačnih dana te s poremećenom stabilnosti uskog prizemnog sloja atmosfere, bila su povezana s većim brojem hospitalizacija zbog akutnog koronarnog sindroma. Navedene karakteristike atmosfere bile su

povezane s povišenim vrijednostima pokazatelja upale i hemostaze u obje skupine ACS, a učinak je bio izrazitiji u starijih bolesnika.

Uočen je porast vrijednosti fibrinogena, CRP-a i MPV-a te broja i udjela neutrofila s dobi u skupini STEMI i NST-ACS što govori u prilog protrombotskom i proupalnom stanju vezanom uz starenje.



## 8. SUMMARY

### SEASONAL VARIATIONS OF SOME INFLAMMATORY AND HAEMOSTATIC MARKERS AND THEIR ASSOCIATION WITH CLIMATIC DATA IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROMES

Acute myocardial infarction occurs more frequently in certain seasons of the year but the mechanisms that cause seasonal distribution have not been fully understood. Since low-grade systemic inflammation plays an essential role in the atherosclerotic process leading to plaque rupture, seasonal changes of inflammatory markers might be responsible for the increased frequency in cardiovascular events.

Aims of the study were to investigate: seasonal variations of acute coronary syndromes (ACS) incidence and their complications (in-hospital mortality rate, heart failure), whether ST-elevation (STEMI) and non-ST-elevation acute coronary syndromes (NST-ACS) exhibit similar changes, seasonal variations of inflammatory and haemostatic markers in patients (pts) with ACS, their relation to meteorological parameters (air temperature, barometric pressure, relative humidity, wind speed, rainfall, cloudiness, atmosphere stability) and their association with age. The study included 2223 pts with ACS (51% STEMI) admitted to the University hospital from January 2000 to December 2005 (only pts with < 24 h after the onset of symptoms were included). The following parameters were obtained at the time of admission: fibrinogen, platelet count, plateletcrit, mean platelet volume (MPV), C-reactive protein (CRP), leukocyte count, absolute and relative neutrophil, monocyte and lymphocyte count and neutrophil to lymphocyte ratio.

A seasonal pattern in the occurrence and complications of AMI was obtained with an increase in cases during the winter months. Both STEMI and NST-ACS exhibit significant seasonal variations. STEMI is characterized by a marked peak of cases in the winter months and a nadir in the summer months, while for NST-ACS the rates were greatest in fall and lowest in summer. After multivariate adjustment, CRP, MPV and relative neutrophil count showed significant seasonal variations, with highest levels recorded in winter and lowest in the summer in STEMI group of pts. Significant difference between seasons was obtained regarding fibrinogen and MPV in NSTEMI group, with peak values during the fall and trough in summer. The observed seasonal variations of inflammatory and haemostatic markers as

well as clustering of their peak values might clarify etiologic mechanisms that cause seasonality of ACS.

The greatest frequency of ACS pts was obtained in periods with marked daily pressure changes (i.e. large intradiurnal air pressure fluctuations), when the atmosphere was unstable with humid, cloudy, often windy and very cold weather prevailing. Aforementioned weather conditions were associated with higher values of inflammatory and haemostatic markers in both STEMI and NST-ACS group, effects being more pronounced at older age.

In pts with ACS advanced age was associated with higher levels of fibrinogen, MPV, CRP, absolute and relative neutrophil count and neutrophil to lymphocyte ratio, partly explaining the elevated incidence and more common complications of cardiovascular disease in the elderly.

## 9. LITERATURA

1. Ross R. Mechanisms of disease: atherosclerosis, an inflammatory disease (review article). *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
2. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
3. Tiong AY, Brieger D. Inflammation and coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;150:11-18.
4. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
5. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function. A critical determinant in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109(Suppl III):III27-III33.
6. Schachinger V, Britten MB, Elsner M, Walter DH, Scharrer I, Zeiher AM. A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium-dependent coronary blood flow regulation. *Circulation* 1999;100:1502-08.
7. Teplyakov AI. Endothelin-1 involved in systemic cytokine network inflammatory response at atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44(Suppl 1):S274-S275.
8. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001;107:1255-62.
9. Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, Dewey Jr CF, Gimbrone Jr MA. Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1994;94:885-891.
10. Mach F, Sauty A, Iarossi A, Sukhova GK, Neote K, Libby P et al. Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells. *J Clin Invest* 1999;104:1041-50.
11. Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, Cai Y, Tripathi S, Wang XP et al. Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice. *Am J Pathol* 1997;150:1687-99.
12. Lefkowitz RJ, Willerson JT. Prospects for cardiovascular research. *JAMA* 2001;285:581-587.

13. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentrations of soluble intercellular adhesion molecule-1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351:88–92.
14. Davies MJ. Coronary disease: the pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361–366.
15. Casscells W, Hathorn B, David M, Krabach T, Vaughn WK, McAllister HA et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet* 1996;347:1447–49.
16. Fabunmi RP et al. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vascular smooth muscle cells by T lymphocytes: a role for CD40 signaling in plaque rupture? *Circ Res* 1997;81:448–454.
17. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365–372.
18. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;90:2126–46.
19. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
20. Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, Hagl S, Libby P, Kubler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1623–29.
21. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359: 995–1003.
22. Du X, Matsumura D, Edelstein D, Rossetti L, Zsengeller Z, Szabo C et al. Inhibition of GADPH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest* 2003;112:1049–57.
23. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, Csako G, Epstein SE. Cytomegalovirus in the pathogenesis of atherosclerosis: the role of inflammation, as reflected by elevated C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1738–43.
24. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, Csako G, Epstein SE. Cytomegalovirus in the pathogenesis of atherosclerosis: the role of inflammation, as reflected by elevated C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1738–43.

25. Singh RK, Mac Mahon AD, Patel H, Packard CJ, Rathbone BJ, Samani NJ. Prospective analysis of the association of infection with CagA bearing strains of *Helicobacter pylori* and coronary heart disease. *Heart* 2002;88:43–46.
26. Vink A, Poppen M, Schoneveld AH, Roholl PJ, de Kleijn DP, Borst C et al. Distribution of *Chlamydia pneumoniae* in the human arterial system and its relation to the local amount of atherosclerosis within the individual. *Circulation* 2001;103:1613–17.
27. Fahdi IE, Gaddam V, Garza L, Romeo F, Mehta JL. Inflammation infection and atherosclerosis. *Brain Behav Immun* 2003;17:238–244.
28. Zhu J, Quyyumi AA, Rott D, Csako G, Wu H, Halcox J et al. Antibodies to human heat-shock protein 60 are associated with the presence and severity of coronary artery disease: evidence for an autoimmune component of atherogenesis. *Circulation* 2001;103:1071–75.
29. Douglas AS, Dunnigan MG, Allan TM, Rawles JM. Seasonal variation in coronary heart disease in Scotland. *J Epidemiol Community Health* 1995;49:575-582.
30. Enquesslassie F, Dobson AJ, Alexander HM, Steele PL. Seasons, Temperature and Coronary Disease. *Int J Epidemiol* 1993;22:632-636.
31. Crawford VLS, McCann M, Stout RW. Changes in seasonal deaths from myocardial infarction. *Q J Med* 2003;96: 45-52.
32. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal Distribution of Acute Myocardial Infarction in the Second National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1226-33.
33. Fischer T, Lundbye-Christensen S, Johnsen SP, Schönheyder HC, Sørensen HT. Secular trends and seasonality in first-time hospitalization for acute myocardial infarction-a Danish population-based study. *Int J Cardiol* 2004;97:425-431.
34. Moschos N, Christoforaki M, Antonatos P. Seasonal distribution of acute myocardial infarction and its relation to acute infections in a mild climate. *Int J Cardiol*. 2004 Jan;93(1):39-44.
35. Näyhä S. Cold and the risk of cardiovascular diseases. A review. *Int J Circumpolar Health* 2002;61:373-380.
36. Dilaveris P, Synetos A, Giannopoulos G, Gialafos E, Pantazis A, Stefanadis C. CLimate Impacts on Myocardial infarction deaths in the Athens Territory: the CLIMATE study. *Heart*. 2006 Dec;92(12):1747-51.

37. Kloner RA, Poole WK, Perritt RL. When throughout the year is coronary death most likely to occur? A 12-year population-based analysis of more than 220,000 cases. *Circulation* 1999; 100:1630-4
38. Schwartz J, Samet JM, Patz JA. Hospital Admissions for Heart Disease. The Effects of Temperature and Humidity. *Epidemiology* 2004;15:755-761.
39. Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Nastos P, Anadiotis A, Tentolouris C, Stefanadis C, Toutouzas P, Paliatsos A. Climatological variations in daily hospital admissions for acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2004 Apr;94(2-3):229-33.
40. Danet S, Richard F, Montaye M, Beauchant S, Lemaire B, Graux C, Cottel D, Marécaux N, Amouyel P. Unhealthy Effects of Atmospheric Temperature and Pressure on the Occurrence of Myocardial Infarction and Coronary Deaths. A 10-Year Survey: The Lille-World Health Organization MONICA Project (Monitoring trends and Determinants in Cardiovascular Disease). *Circulation* 1999;100:e1-e7.
41. Pleško N, Goldner V, Rezaković Dž, Zaninović K, Zečević D. Karakteristike vremenskih prilika u sedmodnevnim razdobljima s velikim brojem infarkta miokarda u Zagrebu. *Acta Med Iug* 1983;37:3-17.
42. Brydon L, Magid K, Steptoe A. Platelets, coronary artery disease, and stress. *Brain Behav Immun* 2006;20:113-119.
43. Massberg S, Schulz C, Gawaz M. Role of platelets in the pathophysiology of acute coronary syndrome. *Semin Vasc Med.* 2003 May;3(2):147-62.
44. Massberg, S., Brand, K., Gruner, S., Page, S., Muller, E., Muller, I., Bergmeier, W., Richter, T., Lorenz, M., Konrad, I., Nieswandt, B., Gawaz, M. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J. Exp. Med.* 2002; 196:887–896.
45. Merten, M., Thiagarajan, P. P-selectin in arterial thrombosis. *Z. Kardiol.* 2004; 93:855–863.
46. Nijm, J., Wikby, A., Tompa, A., Olsson, A.G., Jonasson, L. Circulating levels of proinflammatory cytokines and neutrophil–platelet aggregates in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95:452–456.
47. Huo, Y., Ley, K.F. Role of platelets in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc. Med.* 2004; 14:18–22.
48. Freedman, J.E., Loscalzo, J. Platelet–monocyte aggregates: bridging thrombosis and inflammation. *Circulation* 2002; 105:2130–32.

49. Monaco, C., Mathur, A., Martin, J.F. What causes acute coronary syndromes? Applying Koch's postulates. *Atherosclerosis* 2005; 179:1–15.
50. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schollinger M, Exner M, Mannhalter C, Jordanova N, Christ G, Thalhammer R, Huber K, Sunder-Plassmann R. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002;117:399-404.
51. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991;338:1409-11.
52. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, Kakrani AL, Katdare AD, Inamdar AK. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J Clin Pathol* 2006;59:146-149.
53. Tavit Y, Sen N, Yazici HU, Hizal F, Abaci A, Cengel A. Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease. *Thromb Res* 2007;120:245:250.
54. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, Horszcaruk GJ, Grabowski M, Piatkowski R, Wilczynska J, Zielinski A, Meier B, Opolski G. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:284-290.
55. Kiliçli-Çamur, Demirtunç R, Konuralp C, Eskiser A, Başaran Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Med Sci Monit* 2005;11:CR387-392.
56. Pizzuli L, Yang A, Martin JF, Lüderitz. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J* 1998;19:80-84.
57. Koenig W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost.* 2003 Apr;89(4):601-9.
58. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease. *J Am Med Assoc* 1998; 279:1477-82.
59. Rosenson RS. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 933-40.
60. Becker RC, Cannon CP, Bovill EG, Tracy RP, Thompson B, Knatterud GL, Randall A, Braunwald B. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with

- unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI IIIB Trial). *Am J Cardiol* 1996;78:142-7.
61. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96:4204-10.
  62. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L, for the FRISC Study Group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139-47.
  63. Scarabin PY, Aillaud MF, Amouyel P, Evans A, Luc G, Ferrieres J, Arveiler D, Juhan Vague I. Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10,500 male participants in a prospective study of myocardial infarction. The Prime Study. *Thromb Haemost* 1998; 80: 749-56.
  64. Hicks RC, Golledge J, Mir-Hasseine R, Powell JT. Vasoactive effects of fibrinogen on saphenous vein. *Nature* 1996; 79: 818-20.
  65. Retzinger GS, DeAnglis AP, Patuto SJ. Adsorption of fibrinogen to droplets of liquid hydrophobic Phases. Functionality of the bound protein and biological implications *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1948-57.
  66. Rabbani LE, Loscalzo J. Recent observations on the role of hemostatic determinants in the development of the atherothrombotic plaque. *Atherosclerosis* 1994; 105: 1-7.
  67. McDonagh J, Lee MH. How does hyperfibrinogenemia lead to thrombosis? *Fibrinolysis & Proteolysis* 1997; 11 (Suppl 1): 13-7.
  68. Koenig W, Ernst E. The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis. *Atherosclerosis* 1992; 94: 93-107.
  69. Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *Int J Cardiol.* 2006 Jan 26;106(3):291-7.
  70. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 2094– 9.
  71. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1386– 92.



72. Li L, Roumeliotis N, Sawamura T, Renier G. C-reactive protein enhances lox-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of lox-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction. *Circ Res* 2004;95:877–83.
73. Danenberg HD, Szalai AJ, Swaminathan RV, et al. Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice. *Circulation* 2003;108:512–5.
74. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836–43.
75. Burnett JR, Watts GF, Vasikaran SD. C-reactive protein: a new cardiovascular risk factor? *Med J Aust* 2000;173:117–8.
76. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557–65.
77. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107: 363–9.
78. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11a Substudy. *Thrombolysis in myocardial infarction. J Am Coll Cardiol* 1998;31: 1460–5.
79. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Frisc Study Group. Fragmin during instability in coronary artery disease. Circulation* 1997;96:4204–10.
80. James SK, Armstrong P, Barnathan E, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a Gusto-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:916–24.
81. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001;286:2107–13.
82. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002;105:1412–5.

83. Balk EM, Lau J, Goudas LC, et al. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003;139:670–82.
84. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20–8.
85. Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells SW. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov 16;44(10):1945-56
86. Zalokar JB, Richard JL, Claude JR. Leukocyte count, smoking, and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:465–8.
87. Grimm RH Jr., Neaton JD, Ludwig W. Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and all-cause mortality. *JAMA* 1985;254:1932–7.
88. Phillips AN, Neaton JD, Cook DG, Grimm RH, Shaper AG. Leukocyte count and risk of major coronary heart disease events. *Am J Epidemiol* 1992;136:59–70.
89. Kannel WB, Anderson K, Wilson PW. White blood cell count and cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *JAMA* 1992;267:1253–6
90. Furman MI, Becker RC, Yarzebski J, Savegeau J, Gore JM, Goldberg RJ. Effect of elevated leukocyte count on in-hospital mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:945–8.
91. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, Braunwald E, the OPUS-TIMI 16 Investigators. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001;87:636
92. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy–Thrombolysis In Myocardial Infarction 18 trial) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1761–8.
93. Mueller C, Neumann FJ, Perruchoud AP, Buettner HJ. White blood cell count and long term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with very early revascularisation. *Heart* 2003;89:389–92.
94. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638-43.

95. Naruko T, Ueda M, Haze K, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndrome. *Circulation* 2002;106:2894-900.
96. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994;90:775-8.
97. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5-12.
98. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:532-536.
99. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis S, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006;97:993-996.
100. Mehta J, Dinerman J, Mehta P, et al. Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation* 1989;79:549-56.
101. Weissmann G, Smolen JE, Korchak HM. Release of inflammatory mediators from stimulated neutrophils. *N Engl J Med* 1980;303:27-34.
102. Arai M, Lefter DJ, So T, DiPaula A, Aversano T, Becker LC. An anti-CD18 antibody limits infarct size and preserves left ventricular function in dogs with ischemia and 48-hour reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1278-85.
103. Simpson PJ, Todd RF 3rd, Fantone JC, Mickelson JK, Griffin JD, Lucchesi BR. Reduction of experimental canine myocardial reperfusion injury by a monoclonal antibody (anti-Mo1, anti-CD11b) that inhibits leukocyte adhesion. *J Clin Invest* 1988;81:624-9.
104. Diacovo TG, Roth SJ, Buccola JM, Bainton DF, Springer TA. Neutrophil rolling, arrest, and transmigration across activated, surface-adherent platelets via sequential action of P-selectin and the beta2-integrin CD11b/CD18. *Blood* 1996;88:146-57.
105. Maisel AS, LeWinter M, Henning H, Ross J, Engler R. Initial leukocyte count during acute myocardial infarction independently predicts early ventricular fibrillation. *Circulation* 1985;72 Suppl III:III414.
106. Nieto FJ, Szklo M, Folsom AR, Rock R, Mercuri M. Leukocyte count correlates in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 1992;136:525-37.

107. Capuano V, Lamaida N, De Martino M, Mazzotta G. Association between white blood cell count and risk factors of coronary artery disease. *G Ital Cardiol* 1995;25:1145-52.
108. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148:209-214.
109. Saadeddin SA, Habbab MA, Ferns GA. Markers of inflammation and coronary artery disease. *Med Sci Monit* 2002;8:RA5-12.
110. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003;169:203-214.
111. Wei J, Xu H, Davies JL, Hemmings GP. Increase of plasma IL-6 concentration with age in healthy subjects. *Life Sci.* 1992;51(25):1953-6.
112. Daynes RA, Araneo BA, Ershler WB, Maloney C, Li GZ, Ryu SY. Altered regulation of IL-6 production with normal aging. *J Immunol.* 1993 Jun 15;150(12):5219-30.
113. Maes M, Stevens W, Scharpé S, Bosmans E, De Meyer F, D'Hondt P, Peeters D, Thompson P, Cosyns P, De Clerck L, Bridts C, Neels H, Wauters A, Cooreman W. seasonal variation in peripheral blood leukocyte subsets and in serum interleukin-6, and soluble interleukin-2 and -6 receptor concentrations in normal volunteers. *Experientia* 1994;50:821-829.
114. Crawford VLS, McNerlan SE, Stout R. Seasonal changes in platelets, fibrinogen and factor VII in elderly people. *Age Ageing* 2003;32:661-665.
115. van der Bom JG, de Maat MPM, Bots ML, Hofman A, Kluft C, Grabbee DE. Seasonal variation in fibrinogen in the Rotterdam Study. *Thromb Haemost* 1997;78:1059-1062.
116. Sung KC. Seasonal variation of C-reactive protein in apparently healthy Koreans. *Int J Cardiol.* 2006 Mar 8;107(3):338-42.
117. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, Foley A, Meade TW. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet* 1994;343:435-439.
118. Maes M, Scharpé S, Cooreman W, Wauters A, Neels H, Verkerk R, De Meyer F, D'Hondt P, Peeters D, Cosyns P. Components of biological, including seasonal, variation in hematological measurements and plasma fibrinogen concentrations in normal humans. *Experientia* 1995;51:141-149.

119. Maes M, De Meyer F. Relationship of climatic data to immune and hematologic variables in normal humans. *Neuroendocrinol Letters* 2000;21:127-136.
120. Pleško N, Klein-Pudar M, Znaninović K. Veza meteoroloških faktora i parametara koagulacije krvi kod cerebrovaskularnih bolesnika. *Hrv Meteorol Časopis* 1991;26:65-76.
121. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000;102:118-122.
122. Clauss A. Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen. *Acta Haematol.* 1957 Apr;17(4):237-46.
123. Shinozaki K, Tamura A, Watanabe T, Nakaishi T, Nagase K, Yufu F, Nasu M. Significance of neutrophil counts after reperfusion therapy in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction. *Circ J* 2005;69:526-529.
124. Lindhal B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during instability in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-47.
125. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzylo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
126. Alpert JS, Thygesen K, Antman EM, Bassand JP. 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.
127. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(13):1598-660.

128. 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 Oct;28(20):2525-38.
129. Leibowitz D, Planer D, Weiss T, Rott D. Seasonal variation in myocardial infarction is limited to patients with ST-elevations on admission. *Chronobiol Int*. 2007;24(6):1241-7.
130. Mavri A, Guzic-Salobir B, Salobir-Pajnic B, Keber I, Stare J, Stegnar M. Seasonal variation of some metabolic and haemostatic risk factors in subjects with and without coronary artery disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001 Jul;12(5):359-65.
131. Schneider A, Panagiotakos D, Picciotto S, Katsouyanni K, Löwel H, Jacquemin B, Lanki T, Stafoggia M, Bellander T, Koenig W, Peters A; AIRGENE Study Group. Air temperature and inflammatory responses in myocardial infarction survivors. *Epidemiology*. 2008 May;19(3):391-400.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 1973. godine u Splitu, gdje sam završio osnovno i srednjoškolsko obrazovanje. Diplomirao sam na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1997. godine s prosječnom ocjenom 4,82. Tijekom studija bio sam nositelj stipendije za najbolje studente Sveučilišta u Zagrebu. Godine 2003. obranio sam magistarski rad pod naslovom "Utjecaj etanola i acetaldehida na fagocitne funkcije ljudskih neutrofilnih granulocita i monocita *in vitro*" iz znanstvenog polja temeljne medicinske znanosti. Godine 2004. položio sam specijalistički ispit iz interne medicine, a 2007. godine subspecijalistički ispit iz kardiologije. Zaposlen sam u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“. Od 2002. godine aktivno sudjelujem u dodiplomskoj nastavi Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u okviru modula Hitna stanja i Racionalna primjena lijekova. Sudjelovao sam u realizaciji projekta MZOŠ br. 134011 "Biološki biljezi tumora debelog crijeva" (2001-2006), te sudjelujem u realizaciji projekta MZOŠ br. 134-1342428-2427 "Cirkulirajuće tumorske stanice u bolesnika sa solidnim tumorima" (2007 - ), koji se provodi u Odjelu za onkološku laboratorijsku dijagnostiku Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“. Također sam aktivno, putem sažetaka ili usmenih priopćenja, sudjelovao u većem broju domaćih i inozemnih kongresa i simpozija iz područja interne medicine i kardiologije. Autor sam ili suautor ukupno šest izvornih znanstvenih radova, od kojih su četiri referirani u *Current Contents*, te autor jednog poglavlja u knjizi. Član sam Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog kardiološkog društva, Hrvatskog imunološkog društva, Hrvatskog društva za štitnjaču i Hrvatske liječničke komore.