

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicinsko laboratorijske dijagnostike

Saša Šterpin

**DIJAGNOSTIČKA VRIJEDNOST
MIOGLOBINA I SRČANOG PROTEINA
KOJI VEŽE MASNE KISELINE
(H-FABP) U AKUTNOM KORONARNOM
SINDROMU**

Diplomski rad

Osijek, 2017.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicinsko laboratorijske dijagnostike

Saša Šterpin

**DIJAGNOSTIČKA VRIJEDNOST
MIOGLOBINA I SRČANOG PROTEINA
KOJI VEŽE MASNE KISELINE
(H-FABP) U AKUTNOM KORONARNOM
SINDROMU**

Diplomski rad

Osijek, 2017.

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Osijek

Mentor rada: doc. dr. sc. Sanja Mandić, spec. med. biok. i lab. medicine

Rad ima 36 listova, 2 tablice i 6 slika.

PREDGOVOR

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Sanji Mandić na ukazanom povjerenju, dobroj volji, pruženoj pomoći te praćenju cjelokupnog procesa izrade diplomskog rada, čime je svojim nesebičnim pomaganjem, savjetima i entuzijazmom usmjeravala mene i moje postignuto znanje prema pravcu uspješnog prevladavanja problema i uspješnoj realizaciji ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem i djelatnicima Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, kao i djelatnicima Kliničkog bolničkog centra Osijek, kako na strpljenju tako na dostupnosti i nesebičnoj pomoći.

Hvala svim kolegama i prijateljima na pruženoj podršci tijekom fakultetskog obrazovanja i izrade diplomskog rada te se posebno zahvaljujem svojim roditeljima i sestri koji čine moj najveći oslonac, uz bezuvjetnu podršku, razumijevanje i ljubav.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Akutni koronarni sindrom	1
1.1.1. Etiologija i patofiziologija	1
1.1.2. Rizični čimbenici	2
1.2. Akutni koronarni sindrom s elevacijom ST-spojnice	2
1.3. Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-spojnice	3
1.3.1. NSTEMI infarkt miokarda	3
1.3.2. Nestabilna angina pectoris	3
1.4. Dijagnostički postupci pri sumnji na akutni koronarni sindrom	4
1.4.1. Klinički simptomi	4
1.4.2. EKG	5
1.4.3. Biokemijski biljezi srčanog oštećenja	5
2. HIPOTEZA	8
3. CILJEVI	9
4. ISPITANICI I METODE	10
4.1. Ustroj studije	10
4.2. Ispitanici	10
4.3. Metode	10
4.4. Statističke metode	12
5. REZULTATI	13
6. RASPRAVA	18
7. ZAKLJUČAK	20
8. SAŽETAK	21
9. SUMMARY	23
10. LITERATURA	25
11. ŽIVOTOPIS	28

I. POPIS KRATICA

AIM – akutni infarkt miokarda (engl. *acute myocardial infarction*)

AKS – akutni koronarni sindrom (engl. *acute coronary syndrome*)

BMI – indeks tjelesne težine (engl. *body mass index*)

CK-MB – kreatin kinaza srčani izoenzim (engl. *creatine kinase-myocardial band*)

CPR – crveni klorofenol (engl. *chlorophenol red*)

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

EKG – elektrokardiogram (engl. *electrocardiogram*)

H-FABP – srčani protein koji veže masne kiseline (engl. *heart-type fatty acid binding protein*)

LOCI – imunoanaliza prolaza luminiscentnog kisika (engl. *luminescent oxygen channeling immunoassay*)

MMP – matriks metaloproteinaza (engl. *matrix metalloproteinase*)

MPO – mijeloperoksidaza (engl. *myeloperoxidase*)

NA – nestabilna angina (engl. *unstable angina*)

NAP – nestabilna angina pektoris (engl. *unstable angina pectoris*)

NSTE-AKS – akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-spojnice (engl. *non-ST elevation acute coronary syndrome*)

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

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

1. UVOD

1.1. Akutni koronarni sindrom

Akutni koronarni sindrom (AKS) definira kliničko stanje koje se razvija kao posljedica naglog smanjenja koronarnog protoka krvi te opisuje raspon stanja ishemije miokarda koji uključuje nestabilnu anginu (NA), infarkt miokarda bez elevacije ST-spojnice (NSTEMI, engl. non-ST elevation myocardial infarction) i infarkt miokarda s elevacijom ST-spojnice (STEMI, engl. ST elevation myocardial infarction). Njihovo rano prepoznavanje i razlikovanje, kako međusobno tako i od ostalih stanja koja imaju slične simptome, izrazito je važno zbog toga što su terapijski zahtjevi i praćenje različiti (1 - 3).

AKS nastaje kao posljedica formiranja krvnog ugruška unutar koronarne arterije, uobičajeno zbog akutne ruptуре aterosklerotičnog plaka. Ruptura plaka se može pojaviti u bilo koje vrijeme, vrlo često bez upozorenja (4, 5).

1.1.1. Etiologija i patofiziologija

Glavni uzrok AKS-a je ateroskleroza. Ateroskleroza se može opisati kao niskogradijentno upalno stanje intime srednjih arterija koje je ubrzano poznatim čimbenicima rizika poput visokog krvnog tlaka, visokog kolesterola, pušenja, dijabetesa i genetike (6).

Ateroskleroza nastaje kao posljedica stvaranja plakova, nakupina lipida, upalnih stanica te stanica vezivnog i mišićnog tkiva u intimi koronarnih arterija uslijed čega nastaje zadebljanje stijenke te smanjena elastičnost. Proces ateroskleroze progredira sporo, a posredovan je limfocitima, monocitima, makrofagima i stanicama glatkog mišićja. U procesu dolazi do adhezije leukocita na oštećenu površinu endotela nakon čega slijedi degranulacija leukocita i oslobađanje mijeloperoksidaze (MPO, engl. myeloperoxidase). Upalni produkti unutar plaka oslobađaju spojeve koji uzrokuju stanjivanje kape plaka uslijed čega oni imaju tendenciju ruptуре i stvaranja tromba unutar krvne žile, nadalje smanjujući ili potpuno blokirajući krvni protok. U slučaju koronarne ateroskleroze, ta polagana progresija dovodi do postupnog zadebljanja unutrašnjeg sloja koronarnih arterija, koja s vremenom može suziti lumen arterije u različite stupnjeve. Ateroskleroza koja dovodi do akutnog infarkta miokarda (AIM, engl. acute myocardial infarction) ima sklonost za proksimalne segmente glavnih koronarnih arterija često na mjestima arterijske bifurkacije koje mijenjaju protok u arteriji. Ta spora aterosklerotička progresija može biti prekinuta s jednim ili više ciklusa brzog napredovanja

povezanog s jednim od dva procesa i to ili asimptomatskog poremećaja plaka s formiranjem ne-okluzivnog intraluminalnog tromba ili krvarenja plaka (4, 6, 7).

Aterosklerotički plak povećava svoju nestabilnost akumulacijom pjenastih stanica, upalom, oksidativnim stresom i apoptozom stanica vaskularnog zida uključujući makrofage. Upala i oksidativni stres stimuliraju makrofage da proizvedu matriks metaloproteinazu (MMP, engl. matrix metalloproteinase) koja razgrađuje izvanstanične matriks proteine i uzrokuje stanjivanje fibrozne kape. Kada se fibrozna kapa plaka stanji i pukne, trombogena jezgra lipida izložena je krvi i dolazi do nakupljanja trombocita, što rezultira značajnom redukcijom koronarnog protoka krvi (6, 8).

1.1.2. Rizični čimbenici

Brojni su čimbenici koji povećavaju rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Nepromjenjivi čimbenici koji utječu na rizik razvoja bolesti koronarnih arterija uključuju stariju dob, muški spol, povijest bolesti obitelji te narodnost ili rasu. Promjenjivi čimbenici rizika su vezani uz životne navike. Njih čine povišene razine serumskog kolesterola i triglicerida, snižene razine lipoproteinskog kolesterola visoke gustoće, prisutnost dijabetesa tipa 2, pušenje cigareta, pretilost, sjedilački način života, hipertenzija i stres. Istodobnim prisustvom nekoliko čimbenika višestruko se povećava ukupni rizik (4, 8).

1.2. Akutni koronarni sindrom s elevacijom ST-spojnice

Klinički sindrom koji nastaje kao posljedica potpunog začepljenja koronarne arterije te posljedično nekroze, a karakterističan po povećanju ST-segmenta u elektrokardiogramu (EKG, engl. electrocardiogram) naziva se AIM s elevacijom ST-segmenta (STEMI). Uz povećanje ST-segmenta pacijenti mogu imati i Q-zubac na EKG-u. Ponekad se može naći inverzija T-vala, ali to nije specifična značajka. Potrebno je naglasiti i da prisutnost elevacije ST-spojnice ne mora nužno označavati infarkt miokarda. STEMI se uobičajeno razvija formiranjem okluzivnog tromba, odnosno krvnog ugruška, u glavnoj koronarnoj arteriji koja je prethodno pogođena aterosklerozom (5, 9).

1.3. Akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-spojnice

Klinički spektar akutnog koronarnog sindroma bez elevacije ST-spojnice (NSTE-AKS) može se javiti u rasponu od pacijenata bez simptoma do pojedinaca sa stalnom ishemijskom, električnom ili hemodinamskom nestabilnošću te srčanim zastojem. Patološka korelacija na razini miokarda je nekroza kardiomiocita (NSTEMI) ili rjeđe ishemija miokarda bez gubitka stanica (nestabilna angina). NSTE-AKS najčešće je uzrokovan prekidom protoka kroz koronarnu arteriju aterosklerotskim plakom, s ishemijskom miokarda i ozljedom često kao posljedicom djelomičnog ili naizmjeničnog začepljenja uz ishemijsku kaskadu (7, 9, 10).

1.3.1. NSTEMI infarkt miokarda

NSTEMI se može definirati kao razvoj nekroze srčanog mišića slabijeg intenziteta bez EKG promjena u vidu elevacije ST-spojnice, koji je rezultat djelomičnog začepljenja glavne koronarne arterije ili potpunog začepljenja manje koronarne arterije prethodno pogođene aterosklerozom. Odsustvo elevacije ST-spojnice u NSTEMI podrazumijeva tip srčanog udara koji je manje ozbiljan u odnosu na STEMI (4, 5).

1.3.2. Nestabilna angina pectoris

Nestabilna angina je oblik AKS-a te čini obrazac angine koja se javlja slučajno ili nepredvidivo i nije povezana s predvidivim uzrokom poput tjelesnog napora ili emocionalnog stresa. Nestabilna angina pectoris (NAP) posljedica je nedostatnog dotoka krvi u srčani mišić zbog spazma koronarne arterije. Poput drugih entiteta u okviru akutnog koronarnog sindroma, etiološki počiva na fisuri ili rupturi ateromatoznog plaka u zidu koronarne arterije, nakon čega slijedi aktivacija trombocita na mjestu povrede stijenke arterije i formiranje tromba. NA je oblik AKS-a koja se smatra nestabilnom kada više ne slijedi predvidive čimbenike tipične za stabilnu anginu. NA se često javlja u mirovanju i čak može probuditi ljude iz mirnog sna. Nadalje, u NA-u simptomi često traju dulje od nekoliko minuta i nitroglicerina često ne uspijeva olakšati bol. Prema tome, NA je nestabilna jer se simptomi mogu pojaviti češće nego uobičajeno, bez ikakvog vidljivog uzroka i oni mogu potrajati duže vrijeme. Što se tiče drugog i još važnijeg načina kategoriziranja NA, ona je nestabilna jer je najčešće uzrokovana stvarnim rupturama plaka u koronarnoj arteriji. Puknuti plak i krvni ugrušak koji je gotovo

uvijek povezan s pucanjem kod NA izaziva djelomično začepljenje arterije. Predstojeći rizik od potpunog infarkta miokarda vrlo je visok kod NA (4, 5, 7, 9, 11).

1.4. Dijagnostički postupci pri sumnji na akutni koronarni sindrom

Dijagnostički postupci pri obradi pacijenta sa sumnjom na AKS uključuju fizikalni pregled, EKG i mjerenje biokemijskih biljega. Budući da se kod pacijenata s AKS-om mogu razviti ozbiljne, ireverzibilne i po život opasne komplikacije ukoliko se na vrijeme ne poduzmu potrebni terapijski postupci, važno je što prije obraditi takvog pacijenta (10).

1.4.1. Klinički simptomi

Klinički znakovi i simptomi ishemije uključuju razne kombinacije boli u prsištu, gornjim ekstremitetima, mandibularnu ili epigastričnu nelagodnost, dispneju, pojačano znojenje, mučninu, umor ili sinkopu. Bol i nelagodnost koji su povezani sa AKS-om mogu se pojaviti s naporom ili u mirovanju i češće su prošireni, a manje lokalizirani. Bol koja se širi u lijevu ruku, desno rame, ili u objema rukama ukazuje na veću vjerojatnost od infarkta miokarda, kao i bol povezana sa znojenjem. Ti simptomi nisu specifični za infarkt miokarda i ne javljaju se u svih pacijenata koji dožive AKS. Atipični simptomi AKS-a mogu se pojaviti u određenim skupinama pacijenata kao što su žene, starije osobe, dijabetičari ili nakon operacije. U takvim situacijama, AKS je praćen lupanjem srca, srčanim zastojem ili s asimptomatskom kliničkom slikom (7, 10).

Stupanj u kojem je koronarna arterija začepljena obično korelira sa simptomima i varijacijama srčanih biljega i EKG nalaza. Angina, odnosno bol u prsima, i dalje je prepoznatljiva kao klasični simptom AKS-a. U NA bol u prsima se obično javlja ili u mirovanju ili pri naporu dovodeći do ograničenih aktivnosti. Bol u prsištu povezana s NSTEMI-em uobičajeno je duljeg trajanja i ozbiljnija je od boli u prsištu povezane s NA-om. U oba slučaja učestalost i intenzitet boli može se povećati ako se ne pokuša riješiti odmorom, nitroglicerinom ili zajedno, te može potrajati duže od 15 minuta. Bol se može pojaviti širenjem ili bez širenja u ruku, vrat, leđa ili epigastrično područje. Osim boli u prsima, kod pacijenata s AKS-om javljaju se i kratak dah, znojenje, mučnina i vrtoglavica. Prisutne mogu biti također promjene poput tahikardije, tahipneje, hipertenzije ili hipotenzije, smanjene zasićenosti kisikom ili abnormalnog srčanog ritma. Kod žena se često javljaju otežano disanje, umor, pospanost, probavne smetnje i anksioznost koja prethodi AIM-u. Populacija koja će vjerojatno doživjeti

tihi infarkt miokarda uključuje ljude sa dijabetesom, žensku populaciju, starije osobe i one sa obiteljskom anamnezom zatajenja srca. Kako učestalost dijabetesa raste, tiha ishemija može također postati sve uobičajenija (4, 11, 12).

1.4.2. EKG

Vrijednost EKG-a je dvostruka, odnosno da podrži kliničku dijagnozu AKS-a te kao pomoć u određivanju rizika. Međutim, EKG ima nekoliko ograničenja. Primjerice, ne pokazuje adekvatno stražnje, bočne i vršne stijenke lijeve klijetke. Također, normalni nalazi ne isključuju mogućnost AKS-a. Nalazi na EKG-u povezani s NA-om uključuju depresiju ST-spojnice, prolaznu elevaciju ST-spojnice, inverziju T-vala ili njihove kombinacije. Ovisno o težini kliničke slike, ti su nalazi prisutni u 30 % do 50 % pacijenata (5, 10).

1.4.3. Biokemijski biljezi srčanog oštećenja

Srčani biljezi su proteinske komponente staničnih struktura koje se oslobađaju u cirkulaciju pri ozljedi srčanog mišića. Međusobno se razlikuju prema smještaju, kinetici otpuštanja i klirensu iz cirkulacije. Imaju važnu ulogu u dijagnozi, procjeni rizika i terapiji pacijenta sa sumnjom na AKS. Uz neke dobro poznate, veliki je broj novih biljega kandidata čija se korisnost ispituje u brojnim istraživanjima, međutim samo nekolicina među njima pokazala se korisnim. Uz upalne biljege i biljege destabilizacije plaka, posebnu važnost imaju biljezi ishemije i nekroze miocita (13).

Biokemijski biljezi srčanog oštećenja s nekrozom

Biljezi nekroze oslobađaju se iz srčanog mišića kao posljedica dugotrajne ishemije i odumiranja stanica srčanog mišića. Najvažniji među njima su troponini, mioglobin i kreatin kinaza srčani izoenzim (CK-MB, engl. creatine kinase-myocardial band).

Troponini

Srčani troponini (cTn, engl. cardiac troponin) cTnI i cTnT su izraženi u srčanom mišiću, što ih čini visoko specifičnim za oštećenje miokarda. Troponin je inhibitorski protein i javlja se u tri izoforme. Dvije izoforme su izražene u skeletnim mišićima (skTnI), i to jedan koji je izražen u sporom, a jedan u brzom mišićnom tkivu kostura. Treća izoforma (cTnI) tipična je

za srčani mišić. Dok je cTnI prisutan isključivo u tkivu srca, cTnT je manje specifičan i može biti prolazno izražen u nekim oblicima bolesti skeletnih mišića (12,14).

Srčani oblik troponina I ima 31 aminokiselinski ostatak na njegovom N-završetku koji nisu prisutni u skeletnoj formi, što omogućuje specifični razvoj poliklonalnih i monoklonalnih antitijela. Srčana specifičnost te izoforme poboljšava točnost dijagnoze u pacijenata s akutnim ili kroničnim ozljedama skeletnih mišića i moguće istovremene ozljede miokarda. Troponin I jedini je troponin prisutan u miokardu i nije izražen tijekom razvojne faze u skeletnom mišiću. Može se detektirati 3 do 6 sati nakon početka boli u prsima s vršnom koncentracijom nakon 12 do 16 sati i ostaje povišen 5 do 9 dana (11, 15, 16).

Mioglobin

Mioglobin je niskomolekularni citoplazmatski protein (17kDa), a smješten je u srčanim i skeletnim mišićnim stanicama. U stanju je vezati kisik i služiti kao spremnik kisika za stanice mišića u slučajevima povećane potrošnje. Brzo se oslobađa u ekstracelularni prostor za vrijeme mišićnog oštećenja ili nekroze. Koncentracija mioglobina raste 1 do 3 sata nakon ozljede srčanog mišića, vršnu koncentraciju postiže unutar 6 do 9 sati te mu se vrijednosti normaliziraju unutar 24 sata. Međutim, iako je relativno osjetljiv, njegova je dijagnostička specifičnost ograničena jer raste uslijed različitih ozljeda skeletnih mišića, te je zbog toga njegova uporaba učinkovita uglavnom prilikom isključivanja akutnog infarkta miokarda, ali ne i u njegovoj potvrdi ili razlikovanju od nestabilne angine. Mioglobin ima ograničenu specifičnost za nekrozu miokarda u pacijenata koji imaju zatajenje bubrega i traumu skeletnih mišića. Osim toga, brz rast i normalizacija mioglobina nakon AIM-a može dovesti do normalnih vrijednosti kod pacijenata ukoliko se jave 24 sata nakon pojave simptoma. Mioglobin u usporedbi s CK-MB-om, cTnI-om ili cTnT-om može dati najbolju ukupnu dijagnostičku učinkovitost u procjeni rizika za AIM unutar 2 sata od zaprimanja u hitni odjel. Mioglobin može biti najkorisniji kada se koristi u kombinaciji s drugim srčanim markerima u brzom dijagnosticiranju AIM-a, osobito u bolesnika sa atipičnom boli u prsima ili nespecifičnim EKG promjenama (12, 13, 15, 16, 17).

Biokemijski biljezi ishemije

Biokemijski se biljezi ishemije oslobađaju u ranoj fazi kao posljedica uvjeta koji nastaju uslijed smanjene opskrbe kisikom. Ishemijom modificirani albumin, BB izoenzim glikogen fosforilaze, slobodne masne kiseline, kolin i srčani protein koji veže masne kiseline (H-FABP,

engl. heart-type fatty acid binding protein) samo su neki od njih. Svrha tih dijagnostičkih biljega je otkrivanje bolesnika sa AKS-om prije pojave nekroze miocita. Iako biljezi ishemije nisu dovoljno specifični, daljnja klinička ispitivanja daju jamstvo za njihovo korištenje pri rutinskom otkrivanju infarkta miokarda prije nekroze miokarda. Ipak, za sada je njihov značaj uglavnom ograničen na isključivanje AIM-a, a ne na dijagnosticiranje (13, 15).

Srčani protein koji veže masne kiseline

H-FABP pripada porodici proteina koji veže masne kiseline te se sastoji od 132 aminokiseline. Topljiv je protein s općim karakteristikama nalik mioglobinu. Relativno je mali citoplazmatski protein (15kDa) koji je primarno lokaliziran u srčanom mišiću, čineći 5 do 15 % ukupnih citoplazmatskih proteina. Niske koncentracije tog proteina prisutne su i u cirkulaciji te u drugim tkivima, čime nije apsolutno specifičan za tkivo miokarda, već je također prisutan i u skeletnim mišićima, bubregu i mozgu. H-FABP ima ulogu u transportu masnih kiselina u mitohondrije za beta oksidaciju i trošenje energije. Zbog svoje male molekularne mase, oslobađa se u cirkulaciju iz srčanih miocita ubrzo nakon ishemije (8, 12, 15, 17).

Mnoge studije ukazuju na to da su dijagnostička svojstva H-FABP-a usporediva sa konvencionalnim cTn testovima. H-FABP pokazuje vrlo rani porast nakon AIM-a. Nedavna istraživanja su pokazala da se u krvotoku pojavljuje već 1 do 3 sata nakon infarkta, vršnu koncentraciju postiže otprilike nakon 6 do 8 sati, a unutar približno 24 sata vraća se na početnu vrijednost. U usporedbi s mioglobinom, ima 15 do 20 puta veću specifičnost za srčani mišić. Uglavnom se izlučuje bubrezima, zbog čega se kod smanjene bubrežne funkcije mogu naći povećane vrijednosti u cirkulaciji. Neprikladan je kao test kod pacijenata čiji se simptomi javljaju nakon 6 sati zbog ubrzanog bubrežnog klirensa. Danas, uz troponin i mioglobin, srčani protein koji veže masne kiseline ima sve važniju ulogu u dijagnostici AKS-a (3, 9, 12, 17, 18).

2. HIPOTEZA

Hipoteza je ovog istraživanja da je srčani protein koji veže masne kiseline (H-FABP) osjetljiviji i specifičniji biljeg ishemije miokarda u odnosu na mioglobin te da kao takav može biti bolji dijagnostički biljeg akutnog koronarnog sindroma.

3. CILJEVI

Cilj je ovog istraživanja usporediti dijagnostički značaj konvencionalnog biljega mioglobina i novijeg biljega H-FABP-a u AKS-u.

Specifični ciljevi:

1. Ispitati postoji li razlika u vrijednostima mioglobina i H-FABP-a u pacijenata s NSTEMI AIM-om i nestabilnom anginom u odnosu na kontrolnu skupinu;
2. Ispitati i usporediti dijagnostičku osjetljivost i specifičnost mioglobina i H-FABP-a u dijagnostici NSTEMI AIM-a i nestabilne angine.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Ustroj studije čini presječno istraživanje, odnosno prospektivno istraživanje parova.

4.2. Ispitanici

Ispitanici, odnosno pacijenti, podijeljeni su u tri skupine, od kojih su prvu činili pacijenti s NSTEMI AIM-om, drugu su skupinu činili pacijenti s nestabilnom anginom, a treću kontrolni ispitanici. U istraživanje su uključeni ispitanici sa simptomima AKS-a (prvenstveno bol u prsištu) koji su zaprimljeni tijekom tri mjeseca u Centralni objedinjeni hitni prijem KBC-a Osijek. Iz istraživanja su isključeni pacijenti kojima su simptomi koji ukazuju na mogući AIM trajali dulje od tri sata, zatim pacijenti koji su tijekom prijema imali elevaciju ST segmenta na EKG-u i/ili povišene vrijednosti koncentracija TnI-a, pacijenti koji su preboljeli AIM ili su prethodno bili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji te pacijenti sa smanjenom funkcijom bubrega.

4.3. Metode

Uzorci venske krvi prikupljeni su venepunkcijom u epruvetu s aktivatorom zgrušavanja (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA). TnI se rutinski mjerio u sklopu obrade takvih pacijenata, a u ostatnom uzorku su se naknadno izmjerile koncentracije mioglobina i H-FABP-a.

Uzorci venske krvi dobiveni venepunkcijom su centrifugirani 10 minuta na 3500 rpm. Tim se postupkom odvojio serum od stanica, koji je poslužio za mjerenje koncentracija TnI-a, mioglobina i H-FABP-a. Budući da su se mioglobin i H-FABP mjerili naknadno, ostatni uzorci seruma su se nakon analiziranja TnI-a pohranili u hladnjak na -20°C do analize.

Mjerenje koncentracije TnI

Koncentracije TnI-a su izmjerene na imunokemijskom analizatoru Dimension EXL s LM (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, USA). Dimension TnI metoda je homogena, sendvič kemiluminiscentna imunoanaliza temeljena na tehnologiji imunoanalize prolaza luminiscentnog kisika (LOCI, engl. luminescent oxygen channeling immunoassay). LOCI

reagensi uključuju dva sintetska kuglična reagensa i biotinom obilježeni anti-srčani troponin I monoklono protutijelo. U prvom reagensu su kuglice (Sensibeads) obložene streptavidinom i reagens sadrži boju za fotosenzibilizaciju. U drugom je reagensu kuglica (Chemibeads) obložena drugim anti-srčanim troponin I monoklono protutijelom i sadrži kemiluminiscentnu boju. Uzorak se inkubira s Chemibeadsom i biotinom obloženim protutijelom kako bi se stvorili „sendvič“ kompleksi kuglice - srčani TnI-biotinom obilježeno protutijelo. Potom se dodaju Sensibeadsi koji se vežu na biotin kako bi se formirali imunokompleksi s kugličnim parom. Osvjetljenje kompleksa na 680 nm rezultira kemiluminiscentnom reakcijom. Rezultirajući signal mjeri se na 612 nm i izravna je funkcija koncentracije srčanog troponina I u uzorku.

Mjerenje koncentracije mioglobina

Koncentracije mioglobina su izmjerene na imunokemijskom analizatoru Dimension EXL s LM (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, USA). Dimension MYO metoda je enzimski imunoanaliza u dva koraka temeljena na principu „sendviča“. Uzorak je inkubiran s česticama krom dioksida obloženim monoklono protutijelima specifičnim za mioglobin kako bi se formirala čestica/MYO kompleks. Čestice su magnetski odvojene i supernatant je uklonjen. Tijekom drugog koraka, čestica/MYO kompleks je inkubiran s konjugiranim reagensom (β -galaktozidazom obilježena monoklono protutijela specifična za mioglobin) da se formira čestica/MYO/konjugirani kompleks. Nevezani konjugat je uklonjen magnetskim odvajanjem i ispiranjem. Koncentracija MYO prisutna u uzorku izravno je proporcionalna intenzitetu promjene boje uslijed formiranja crvenog klorofenola (CPR, engl. chlorophenol red) izmjerenog na 577 nm.

Mjerenje koncentracije H-FABP-a

Mjerenje H-FABP-a je provedeno na Beckman Coulter AU 680 analizatoru (Beckman Coulter Inc., Brea, USA) imunoturbidimetrijskom metodom (Randox Laboratories Ltd.). Randox H-FABP test je lateks imunoturbidimetrijska analiza pogodna za potpuno kvantitativno mjerenje H-FABP-a u serumu i plazmi. Metoda se temelji na principu da H-FABP prisutan u uzorku reagira s puferom i lateksom obloženim anti-H-FABP-om. Stvaranje kompleksa antigen-antitijelo tijekom reakcije rezultira povećanjem zamućenosti koja se mjeri kao količina svjetlosti apsorbirane na 700 nm. Izradom standardne krivulje iz apsorbancije standarda moguće je odrediti koncentraciju H-FABP-a u uzorku. Test se može koristiti pri

širokom rasponu proizvođača analizatora kliničke kemije i ne trebaju nikakvu posebnu opremu ili softver.

4.4. Statističke metode

Rezultati su obrađeni statističkim programom MedCalc, verzija 12.4.0.0.0. (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). Za prikaz podataka koristila se deskriptivna statistika. Kolmogorov-Smirnovljevim testom ispitana je raspodjela podataka. Ovisno o normalnosti raspodjele, razlika se među grupama testirala odgovarajućim parametrijskim ili neparametrijskim testom (jednosmjerna analiza varijance; ANOVA za normalnu raspodjelu i Kruskal-Wallis test za nenormalnu raspodjelu). Post-hoc testiranje prema Conoveru ili pomoću Newman-Keuls testa napravljeno je u svrhu otkrivanja skupina među kojima postoji razlika. Učinjena je i ROC analiza za mioglobin i H-FABP kako bi se utvrdila dijagnostička točnost te specifičnost i osjetljivost biljega u otkrivanju AKS-a. $P < 0,05$ predstavlja razinu značajnosti koja se koristila za ocjenu značajnosti dobivenih rezultata.

5. REZULTATI

Rezultati obrađeni statističkim programom MedCalc (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) predloženi su u tabličnim i slikovnim prikazima.

U Tablici 1. prikazani su demografski i klinički parametri ispitivanih skupina pacijenata.

Tablica 1. Vrijednosti demografskih i kliničkih parametara ispitivanih skupina pacijenata

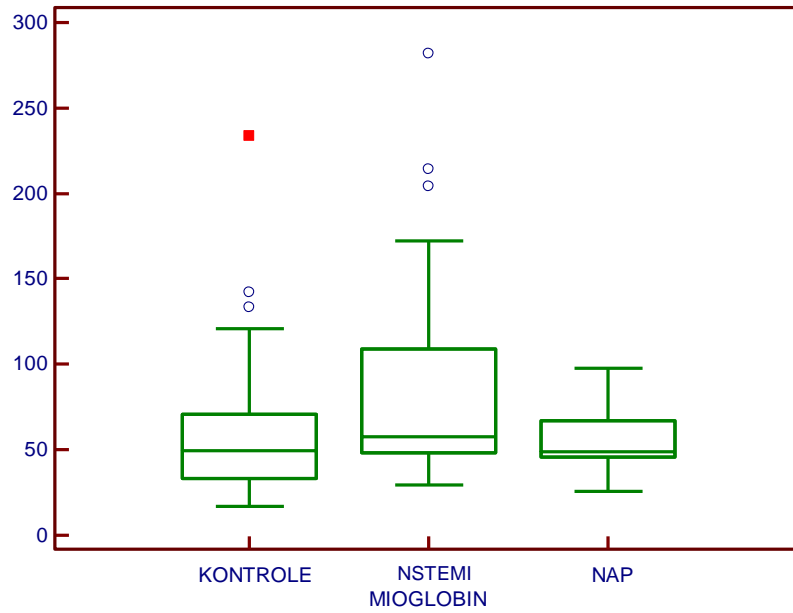
	Ispitanici s NSTEMI AIM medijan; IQ (N=37)	Ispitanici s NAP medijan; IQ (N=15)	Kontrolni ispitanici medijan; IQ (N=42)	P-vrijednost
Dob (\bar{x} , raspon)	66 (24-83)	63 (48-82)	55 (23-82)	0,003*
Žene (N/ukupno)	16/37	7/15	22/42	0,084 [†]
TnI ($\mu\text{g/L}$)	0,037 (0,010-0,064)	0,032 (0,009-0,063)	0,000 (0,000-0,004)	<0,001 [‡]
Mioglobin (ng/ml)	57,8 (18,8-48,3)	48,8 (46,0-66,8)	49,8 (33,3-71,0)	0,047* [‡]
H-FABP ($\mu\text{g/L}$)	8,66 (6,28-13,05)	5,41 (3,98-9,50)	5,66 (3,98-8,50)	0,005* [‡]

*ANOVA; [†] χ^2 test; [‡]Kruskal-Wallis test

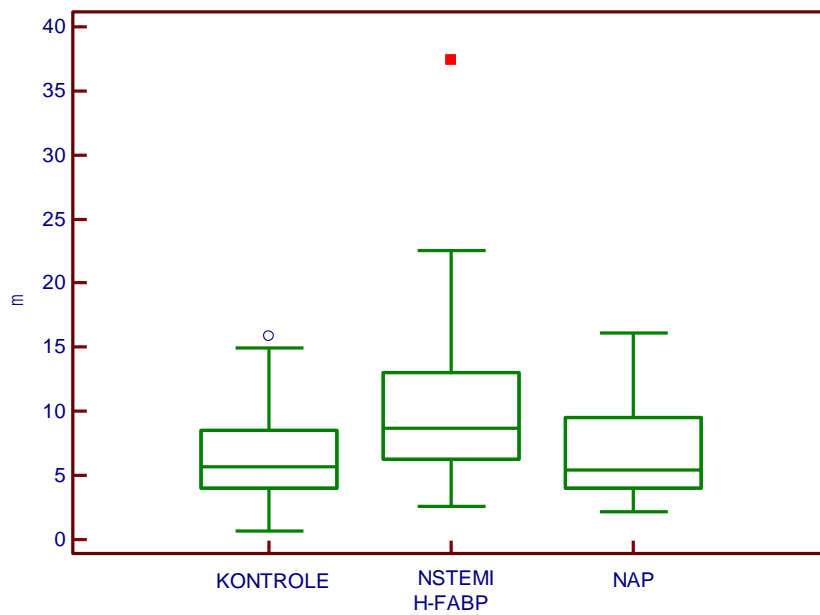
Skupina pacijenata s NSTEMI AIM-om i NAP-om starije je životne dobi u odnosu na kontrolne ispitanike što je potvrđeno Newman-Keuls testom višestruke usporedbe.

Usporedbom koncentracija mioglobina, H-FABP-a i TnI-a među kontrolnim ispitanicima, ispitanicima s NSTEMI AIM-om te s NAP-om, utvrđeno je kako postoji statistički značajna razlika u njihovim vrijednostima među pojedinim skupinama. Usporedba koncentracija grafički je prikazana za mioglobin Slikom 1., H-FABP Slikom 2. te TnI Slikom 3.

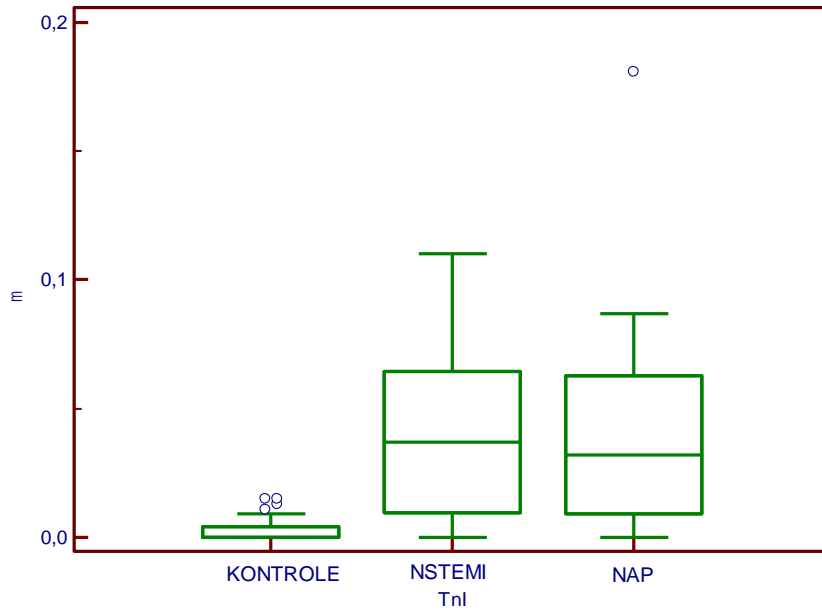
Post-hoc testiranjem prema Conoveru utvrđeno je da su koncentracije H-FABP-a i mioglobina statistički značajno više kod pacijenata s NSTEMI AIM-om, dok te razlike nije bilo među kontrolnim ispitanicima i ispitanicima s NAP-om. Istim testiranjem dobivena je statistički značajna razlika za TnI usporedbom kontrolnih ispitanika s pacijentima s NSTEMI AIM-om i NAP-om.



Slika 1. Usporedba koncentracije mioglobina među kontrolnim ispitanicima, ispitanicima s NSTEMI AIM-om i NAP-om



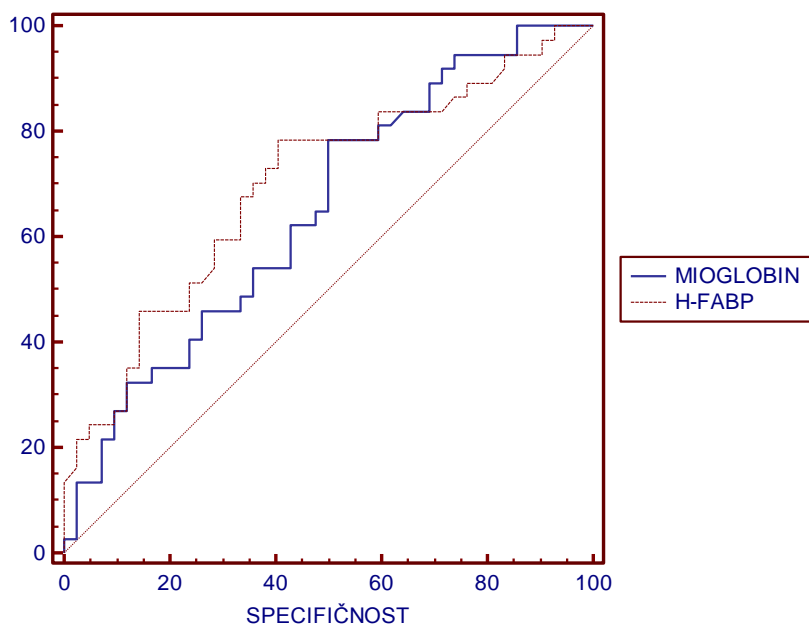
Slika 2. Usporedba koncentracije H-FABP-a među kontrolnim ispitanicima, ispitanicima s NSTEMI-em i NAP-om



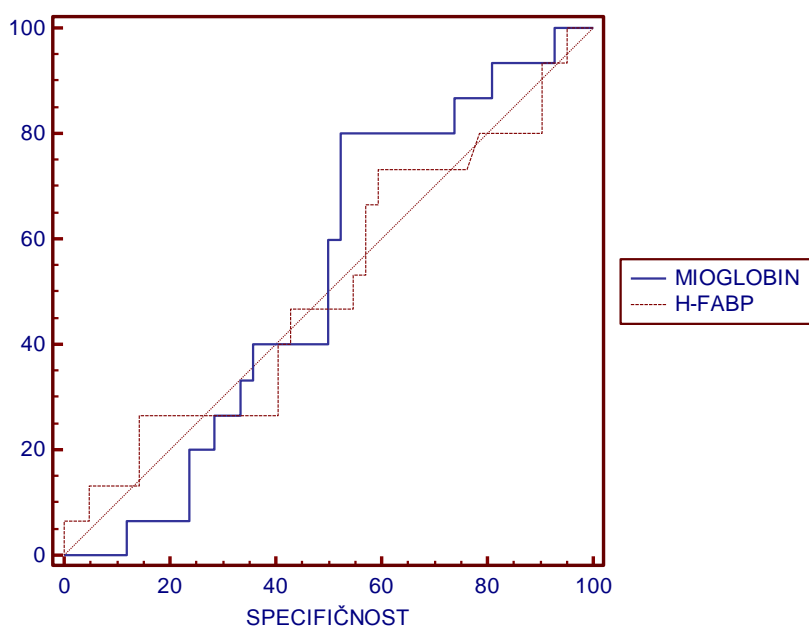
Slika 3. Usporedba koncentracije TnI-a među kontrolnim ispitanicima, ispitanicima s NSTEMI-em i NAP-om

Usporedba ROC krivulja za mioglobin i H-FABP među kontrolnim skupinama i pacijentima s NSTEMI-em prikazana je Slikom 4. Slikom 5. prikazana je usporedba ROC krivulja za iste parametre među kontrolnim ispitanicima i pacijentima s NAP-om, dok je usporedba među pacijentima s NSTEMI-em i pacijentima s NAP-om prikazana Slikom 6.

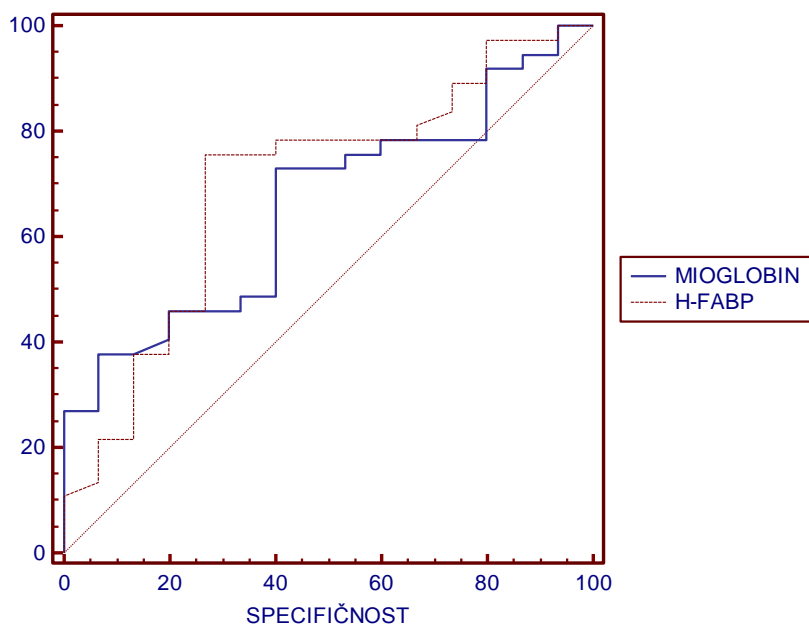
Izračunate vrijednosti za osjetljivost i specifičnost mioglobina i H-FABP-a te vrijednosti AUC-a pri optimalnim graničnim vrijednostima prikazane su u Tablici 2.



Slika 4. Usporedba ROC krivulja za mioglobin i H-FABP među kontrolnim ispitanicima i ispitanicima s NSTEMI-em



Slika 5. Usporedba ROC krivulja za mioglobin i H-FABP među kontrolnim ispitanicima i ispitanicima s NAP-om



Slika 6. Usporedba ROC krivulja za mioglobin i H-FABP među ispitanicima s NSTEMI-em i NAP-om

Tablica 2. Osjetljivost, specifičnost, vrijednosti AUC-a te granična i P-vrijednost za mioglobin i H-FABP

	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	Granična vrijednost	P-vrijednost
Kontrole vs. NSTEMI					
Mioglobin (ng/mL)	78,4	50,0	0,649	>47,8	0,016
H-FABP (µg/L)	78,4	59,5	0,698	>5,86	0,001
Kontrole vs. NAP					
Mioglobin (ng/mL)	80,0	47,6	0,525	>45,7	0,753
H-FABP (µg/L)	26,7	59,5	0,507	>6,27	0,938
NAP vs. NSTEMI					
Mioglobin (ng/mL)	73,0	60,0	0,659	>49,4	0,046
H-FABP (µg/L)	75,7	73,3	0,699	>6,27	0,017

6. RASPRAVA

U ovome je istraživanju ispitivana dijagnostička značajnost H-FABP-a u pacijenata koji su zaprimljeni u hitni prijem unutar tri sata od pojave simptoma AIM-a, a pritom nisu pokazali jasne promjene na EKG-u u vidu elevacije ST-segmenta, niti su imali povišene vrijednosti TnI-a u krvi. Uz TnI i H-FABP provedeno je i mjerenje koncentracije mioglobina. Rana potvrda ili isključivanje AIM-a još uvijek predstavlja dijagnostički izazov. Simptomi AIM-a mogu biti vrlo nespecifični i slični onima koji se javljaju u drugim bolestima, a EKG promjene ne moraju nužno biti prisutne. Srčano specifični biljeg TnI također može biti nizak ukoliko se pacijent javi rano nakon pojave simptoma, ali i umjereno povećan u nekim drugim stanjima kod kojih dolazi do opterećenja srca (19, 20). Navedeno rezultira velikim financijskim troškovima za zdravstveni sustav s jedne strane i odgađanjem terapijskih postupaka kod ugroženih pacijenata s druge strane. Upravo se zbog toga brojna istraživanja temelje na traženju biljega koji će uspjeti ispuniti potrebne zahtjeve i omogućiti ranu dijagnostiku AIM-a. Danas se još uvijek u tu svrhu često koristi mioglobin, no dijagnostička ograničenja tog biljega rezultirala su njegovom sve manjom primjenom.

H-FABP je pokazao izvjesni potencijal u stratifikaciji pacijenata sa simptomima AIM-a. U ovom istraživanju H-FABP je bio viši kod pacijenata s NSTEMI AIM-om, dok se vrijednosti koncentracija tog biljega nisu razlikovale među kontrolnom skupinom i skupinom s NAP-om. Isti su rezultati dobiveni s mioglobinom. Iako NAP predstavlja stanje koje brzo i iznenada može progredirati u AIM, dobiveni su rezultati pokazali da temeljem mioglobina i H-FABP-a nije moguće razlikovati ta dva entiteta. Rezultati usporedne analize H-FABP-a i mioglobina djelomično su dali očekivane rezultate: H-FABP se pokazao specifičnijim biljekom AIM-a, dok mu je osjetljivost bila slična mioglobinu i kao takav se pokazao boljim dijagnostičkim biljekom od mioglobina u ranoj dijagnostici NSTEMI AIM-a.

Dobiveni rezultati u skladu su sa prethodnim istraživanjima. Ipak, u ovom istraživanju dobivene su nešto niže vrijednosti specifičnosti (59,5 %) i osjetljivosti (78,4 %) za H-FABP pri graničnoj koncentraciji od 5,86 µg/L u dijagnosticiranju AIM-a u odnosu na većinu drugih istraživanja. Primjerice, Pyati i suradnici (21) su dobili čak 94,1 % osjetljivosti i 88,2 % specifičnosti pri ispitivanju dijagnostičke točnosti H-FABP-a u AIM-u. Slični rezultati objavljeni su i u drugim istraživanjima (22, 23). U navedena istraživanja bili su uključeni pacijenti kojima su simptomi trajali manje od 3 sata, ali nisu bili stratificirani ovisno o EKG promjenama i vrijednostima koncentracija TnI-a. Za očekivati je da su zbog toga u istraživanja bili uključeni i pacijenti s većim srčanim oštećenjem kakvo se uglavnom javlja u

STEMI AIM-u. Budući da su tijekom probira naših pacijenata bili isključeni pacijenti s koncentracijama TnI-a iznad referentnog intervala i/ili s elevacijom ST-segmenta u EKG-u, vjerojatno su imali i manji stupanj srčanog oštećenja koje posljedično otpušta manju količinu H-FABP-a u cirkulaciju, a uslijed čega pada osjetljivost testa. U usporedbi s mioglobinom, H-FABP je pokazao veću specifičnost u svim ispitivanim skupinama, a osjetljivost u dijagnozi pacijenata s NSTEMI AIM-om ostala je jednaka, dok je za skupinu s NAP-om osjetljivost bila manja.

Dijagnostička točnost mioglobina i H-FABP-a ispitana je analizom ROC krivulje među pojedinim skupinama. U odnosu na mioglobin, H-FABP je pokazao veću površinu ispod krivulje kod usporedbe kontrolne skupine i pacijenata s NSTEMI-em, te pacijenata s NSTEMI-em i pacijenata s NAP-om. Ti su rezultati slični rezultatima ostalih istraživanja (21, 22).

Pojedina odstupanja rezultata posljedica su različitih ustroja studija. Kao izrazito važan uzrok odstupanja rezultata u istraživanjima koja su se koristila kvalitativnim tehnikama, smatra se niska granična vrijednost (1).

Najvažnije ograničenje ovog istraživanja je mali broj pacijenata uključenih u istraživanje. Ishemijski tip boli u prsima bio je korišten za odabir pacijenata, što je činilo ograničenje u smislu homogenizacije. U ovom je istraživanju potvrđeno da određivanje koncentracije H-FABP-a unutar tri sata od pojave simptoma može biti vrijedan dijagnostički biljeg rane stratifikacije pacijenata s boli u prsištu i ostalim simptomima koji upućuju na AIM. Također je potvrđena njegova superiornost kao pomoćnog biljega u odnosu na mioglobin. Nedostatak podataka poput indeksa tjelesne težine (BMI, engl. body mass index), obiteljske anamneze, komorbiditeta, statusa pušenja i drugih parametara koji doprinose riziku nastanka AKS-a dodatni je ograničavajući čimbenik ovog istraživanja. Vjerojatno bi uključivanje tih parametara zajedno s vrijednostima TnI-a u model s H-FABP-om rezultiralo povećanjem ukupne specifičnosti i osjetljivosti u dijagnosticiranju AIM-a.

7. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- vrijednosti koncentracija H-FABP-a i mioglobina višlje su kod pacijenata koji su razvili NSTEMI AIM u odnosu na kontrolne ispitanike i ispitanike s NAP-om,
- H-FABP je specifičniji i jednako osjetljiv dijagnostički biljeg NSTEMI AIM u usporedbi s mioglobinom, što znači da je njegova primjena u stratifikaciji suspektnih pacijenata superiornija u odnosu na mioglobin,
- H-FABP i mioglobin nisu se pokazali korisnim biljezima u otkrivanju pacijenata s NAP-om.

Posljednjih je desetljeća veliki napredak učinjen u razumijevanju patofiziologije i dijagnostike AKS-a. Točna dijagnoza AKS-a ima izuzetno važnu ulogu u spašavanju života te zahtijeva pažljivu pozornost i na povijest bolesnika i rezultate fizikalnog pregleda, 12-kanalnog EKG-a i testove srčanih biomarkera. Srčani biomarkeri dokazali su se izuzetno korisnim za dijagnozu, procijenu rizika i liječenje pacijenata pri hitnim slučajevima. EKG čini i dalje test prvog reda kod infarkta miokarda, zajedno sa TnI-om. U odnosu na mioglobin, H-FABP se pokazao specifičnijim i jednako osjetljivim srčanim biomarkerom u ranoj stratifikaciji pacijenata sa sumnjom na NSTEMI AIM te se kao takav može smatrati obećavajućim srčanim biomarkerom koji se u današnjici može koristiti uz TnI, a umjesto mioglobina.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj je ovog istraživanja usporediti dijagnostički značaj konvencionalnog biljega mioglobina i novijeg biljega, srčanog proteina koji veže masne kiseline u AKS.

Nacrt studije

Nacrt studije čini presječno istraživanje (prospektivno istraživanje parova).

Ispitanici i metode

Ispitanici su (N = 94) bili podijeljeni u tri skupine: pacijenti s NSTEMI AIM-om (N = 37), pacijenti s NAP-om (N = 15) te kontrolni ispitanici (N = 42). Ispitanicima je uzeta anamneza te im je napravljen EKG. Koncentracije TnI-a izmjerene su kemiluminiscentnom imunoanalizom baziranoj na LOCI tehnologiji, a koncentracije mioglobina heterogenom imunoanalizom na Dimension EXL s LM analizatoru (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, USA). Mjerenje H-FABP-a je provedeno na Beckman Coulter AU 680 analizatoru (Beckman Coulter Inc., Brea, USA) imunoturbidimetrijskom metodom. Rezultati su obrađeni statističkim programom MedCalc (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

Rezultati

Vrijednosti medijana za H-FABP i mioglobin bile su više kod pacijenata s NSTEMI AIM-om u odnosu na pacijente s NAP-om i kontrolne ispitanike; H-FABP: 8,66 vs. 5,41 vs. 5,66 (P = 0,005); mioglobin: 57,8 vs. 48,8 vs. 49,8 (P = 0,047). H-FABP je pokazao bolju specifičnost (59,5 % vs. 50,0 %) i jednaku osjetljivost (78,4 %) u usporedbi s mioglobinom u dijagnostici NSTEMI AIM-a.

Zaključak

Vrijednosti koncentracija H-FABP-a razlikuju se među ispitivanim skupinama te su kod ispitanika koji su razvili NSTEMI AIM višlje. H-FABP se pokazao ranijim biljgom AIM-a u odnosu na mioglobin, pokazavši jednaku dijagnostičku osjetljivost, ali veću specifičnost od mioglobina pri optimalnim graničnim vrijednostima u dijagnostici NSTEMI AIM-a te se može smatrati obećavajućim srčanim biomarkerom uz TnI.

Ključne riječi: akutni koronarni sindrom, H-FABP, infarkt miokarda bez elevacije ST-spojnice, mioglobin, nestabilna angina pectoris, troponin I

9. SUMMARY

Diagnostic value of myoglobin and heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) in acute coronary syndrome

Objectives

The aim of this study is to compare the diagnostic significance of the conventional myoglobin marker and the new marker, a heart protein that binds fatty acids to ACS.

Study Design

The study is designed as a cross-sectional study (prospective case-control study).

Participants and Methods

Participants (N=94) were divided into three groups: patients with NSTEMI AMI (N=37), patients with UAP (N=15) and control group (N=42). Anamnesis was taken from all of the patients and an ECG was made. TnI concentration was measured by chemiluminescent immunoassay based on LOCI technology, and myoglobin concentration by heterogeneous immunoassay on Dimension EXL with LM analyser (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, USA). H-FABP measuring was done on the Beckman Coulter AU 680 analyser (Beckman Coulter Inc., Brea, USA) by immunoturbidimetric method. The results were processed in statistical program MedCalc (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

Results

Median values for H-FABP and myoglobin were higher in patients with NSTEMI AMI compared to patients with UAP and control subjects; H-FABP: 8.66 vs. 5.41 vs. 5.66 (P=0.005); myoglobin: 57.8 vs. 48.8 vs. 49.8 (P=0.047). H-FABP indicated better specificity (59.5% vs. 50.0%) and equal sensitivity (78.4%) compared to myoglobin in NSTEMI AMI diagnosis.

Conclusion

The concentration values of H-FABP differ between the studied groups, and in those who developed NSTEMI AMI they are higher. H-FABP proved as earlier AMI marker compared to myoglobin, showing the same diagnostic sensitivity, but greater specificity than myoglobin

at optimal limit values in NSTEMI AMI diagnosis and may be considered a promising cardiac biomarker with TnI.

Keywords: acute coronary syndrome, H-FABP, non-ST elevation myocardial infarction, myoglobin, unstable angina pectoris, troponin I

10. LITERATURA

1. Gerede DM, Güleç S, Kiliçkap M, Kaya CT, Vurgun VK, Özcan ÖU, i sur. Comparison of a qualitative measurement of heart-type fatty acid-binding protein with other cardiac markers as an early diagnostic marker in the diagnosis of non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovasc J Afr.* 2015;26(6):204-9.
2. Kabekkodu SP, Mananje SR, Saya RP. A Study on the Role of Heart Type Fatty Acid Binding Protein in the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(1):OC07-10.
3. Reddy LL, Shah SA, Dherai AJ, Ponde CK, Ashavaid TF. Troponin T and Heart Type Fatty Acid Binding Protein (h-Fabp) as Biomarkers in Patients Presenting with Chest Pain. *Indian J Clin Biochem.* 2016;31(1):87-92.
4. Overbaugh KJ. Acute coronary syndrome. Even nurses outside the ED should recognize its signs and symptoms. *Am J Nurs.* 2009;109(5):42-52.
5. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, i sur. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315.
6. Ambrose JA, Singh M. Pathophysiology of coronary artery disease leading to acute coronary syndromes. *F1000Prime Rep.* 2015;7:08.
7. Kumar A, Cannon CP. Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part I. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(10):917-38.
8. Chang H, Min JK, Rao SV, Patel MR, Simonetti OP, Ambrosio G, i sur. Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes: Targeted Imaging to Refine Upstream Risk Stratification. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(4):536-46.
9. Stillman AE, Oudkerk M, Bluemke D, Bremerich J, Esteves FP, Garcia EV, i sur. Assessment of acute myocardial infarction: current status and recommendations from the North American society for cardiovascular imaging and the European society of cardiac radiology. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27(1):7-24.
10. Smith JN, Negrelli JM, Manek MB, Hawes EM, Viera AJ. Diagnosis and Management of Acute Coronary Syndrome: An Evidence-Based Update. *J Am Board Fam Med.* 2015;28(2):283-93.

11. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. 2012 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(23):e663-828.
12. Ahmad MI, Sharma N. Biomarkers in Acute Myocardial Infarction. *J Clin Exp Cardiol*. 2012;3(11):1-8.
13. Singh V, Martinezclark P, Pascual M, Shaw ES, O'Neill WW. Cardiac biomarkers – the old and the new: a review. *Coron Artery Dis*. 2010;21(4):244-56.
14. Willemsen RT, Buntinx F, Winkens B, Glatz JF, Dinant GJ; 'RAPIDA'-study team. The value of signs, symptoms and plasma heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) in evaluating patients presenting with symptoms possibly matching acute coronary syndrome: background and methods of a diagnostic study in primary care. *BMC Fam Pract*. 2014;15:203.
15. Sally JA. Cardiac biomarkers in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;164(3):282-94.
16. Kurz K, Giannitsis E, Becker M, Hess G, Zdunek D, Katus HA. Comparison of the new high sensitive cardiac troponin T with myoglobin, h-FABP and cTnT for early identification of myocardial necrosis in the acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(3):209-15.
17. Lackner KJ. Laboratory diagnostics of myocardial infarction - troponins and beyond. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(1):83-9.
18. Del Val Martin D, Fernández MS, Gómez JLZ. Biomarkers in acute coronary syndrome. *IJC Metabolic & Endocrine*. 2015;8:20-23.
19. Al-Otaiby MA, Al-Amri HS, Al-Moghairi AM. The clinical significance of cardiac troponins in medical practice. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2011;23(1):3-11.
20. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart*. 2006;92(7):987-993.
21. Pyati AK, Devaranavadi BB, Sajjannar SL, Nikam SV, Shannawaz M, Sudharani. Heart-Type Fatty Acid Binding Protein: A Better Cardiac Biomarker than CK-MB and Myoglobin in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(10):BC08-BC11.

22. Elmadbouh I, Mahfouz R, Bayomy N, Faried W, Ghanayem N. The value of human heart-type fatty acid binding protein in diagnosis of patients with acute chest pain. *The Egyptian Heart Journal*. 2012;64:179-84.
23. Bruins Slot MH, Reitsma JB, Rutten FH, Hoes AW, van der Heijden GJ. Heart-type fatty acid-binding protein in the early diagnosis of acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2010;96(24):1957-63.

11. ŽIVOTOPIS

Saša Šterpin

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Diplomski sveučilišni studij medicinsko laboratorijska dijagnostika

Ulica Cara Hadrijana 10/E, 31 000 Osijek

Datum i mjesto rođenja: 30. rujna 1993., Pula, Republika Hrvatska

Kućna adresa: Draguč 38, 52402 Cerovlje

Kontakt: +385 95 371 44 46

e-mail: sasa.sterpin@gmail.com

OBRAZOVANJE:

- 2017.: Instituto Politécnico de Castelo Branco, Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias; Unidade Local de Saúde de Guarda, ERASMUS+ stručna praksa
- 2015. – 2017.: Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek, Diplomski sveučilišni studij medicinsko laboratorijske dijagnostike
- 2015.: Stručni prvostupnik (baccalaureus) medicinsko laboratorijske dijagnostike, Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci
- 2012. – 2015.: Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Preddiplomski stručni studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika
- 2008. – 2012.: Gimnazija i strukovna škola „Jurja Dobrile“ Pazin, smjer Opća gimnazija
- 2000. – 2008.: Osnovna škola „Vladimira Nazora“ Pazin, Područna škola Cerovlje

PRIZNANJA I NAGRADE:

- pohvalnica za sudjelovanje na općinsko/gradskom susretu „LIDRANO“ za Istarsku županiju 2007. godine
- pohvalnica za sudjelovanje na općinsko-gradskom natjecanju iz geografije 2007. godine

- diploma za uspješno sudjelovanje u stvaralačkom natječaju „Bajka na novi način“ 2005. godine
- zahvalnica za sudjelovanje na likovno-literaturnom natječaju „Hrvatska kulturna baština“ 2003. godine

ČLANSTVO I AKTIVNOSTI U UDRUGAMA:

- 2017.: volonter u Udruzi osoba s intelektualnim teškoćama Istre, HR – 52 000 Pazin
- 2016. – 2017.: član Hrvatske udruge studenata medicinsko laboratorijske dijagnostike (CMLDSA; Croatian Medical Laboratory Diagnostics Students' Association), HR – 31 000 Osijek
- 2014. – 2015.: član Slovenskog doma KPD „Bazovica“, Podpinjol 43, HR – 51 000 Rijeka
- 2006. – 2007.: član dramske grupe „LIDRANO“

OSTALE AKTIVNOSTI:

- 2014. – 2015.: tečaj slovenskog jezika „Govorimo slovensko“, Slovenski dom KPD „Bazovica“, Podpinjol 43, HR – 51 000 Rijeka