POVEZANOST VRIJEDNOSTI ŠIRINE VOLUMENA ERITROCITA I ULTRAZVUČNIH POKAZATELJA SISTOLIČKE I DIJASTOLIČKE FUNKCIJE LIJEVE KLIJETKE U BOLESNIKA S AKUTNIM SRČANIM INFARKTOM S UZDIGNUTOM SPOJNICOM

Ćatić, Jasmina

Doctoral thesis / Disertacija

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:951792

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Jasmina Ćatić

POVEZANOST VRIJEDNOSTI ŠIRINE VOLUMENA ERITROCITA I ULTRAZVUČNIH POKAZATELJA SISTOLIČKE I DIJASTOLIČKE FUNKCIJE LIJEVE KLIJETKE U BOLESNIKA S AKUTNIM SRČANIM INFARKTOM S UZDIGNUTOM SPOJNICOM

Doktorska disertacija

Osijek, 2018.

Mentor rada: doc.prim.dr.sc. Robert Blažeković, dr.med.

Rad ima: 55 stranica

PREDGOVOR RADU

Hvala mojim roditeljima na ljubavi, motivaciji i podršci.

Hvala mom mentoru, doc.prim.dr.sc. Robertu Blažekoviću, na ustrajnosti u davanju sebe prilikom izrade ovog doktorata.

Ivani Jurin, najvećem pokretaču ovog projekta, na njenom nesebičnom i beskrajnom angažmanu.

Mom Lukši, kapljici koja je moj život pretvorila u ocean sreće.

SADRŽAJ:

1. Uvod.....1

1.1. Definicija RDW-a.....1

1.2. RDW u dijagnostici anemija.....2

1.3. Povezanost RDW-a s akutnim odnosno kroničnim srčanim popuštanjem.....3

1.4. Povezanost RDW-a i koronarne bolesti uključujući infarkt miokarda.....9

1.5. Povezanost RDW-a s dijastoličkom disfunkcijom srca.....13

1.6. Povezanost RDW-a s ostalim bolestima.....15

2. Hipoteza...17

3. Cilj istraživanja...18

4. Ispitanici i metode...19

4.1. Ustroj studije.....19

4.2. Ispitanici.....19

4.3. Metode.....19

4.3.1. Definicija STEMI.....19

4.3.2. Laboratorijski testovi.....20

4.3.3. Ultrazvučna mjerenja.....20

4.4. Statističke metode.....21

5. Rezultati.....22

5.1. Karakteristike bolesnika.....22

5.2. RDW i karakteristike bolesnika.....26

5.3. RDW i karakteristike koronarne bolesti.....28

5.4. RDW i ultrazvučne karakteristike.....28

5.5. RDW i klinički ishodi.....35

6. Rasprava.....36

7. Zaključak.....39

8. Sažetak.....40

9. Summary.....42

10. Literatura……..…….44
11. Životopis…….53

KRATICE

A = vršna brzina transmitralnog protoka u kasnoj dijastoli;

ACE = angiotenzin konvertirajući enzim

AKS = akutni koronarni sindrom

AMI = akutni srčani infarkt;

ASCVD = aterosklerotska kardiovaskularna bolest;

AUC = površina ispod krivulje;

BMI = indeks tjelesne mase;

BNP = moždani natriuretski peptid

CABG = ugradnja aortokoronarnih premosnica;

CI = raspon pouzdanosti

CK = kreatin kinaza

CRP = C - reaktivni protein;

cTnI = srčani troponin I;

CV = kardiovaskularni;

CVI/TIA = cerebrovaskularni inzult/tranzitorna ishemijska ataka;

DM = šećerna bolest;

DT = vrijeme usporavanja brzine E vala;

E = vršna brzina ranog dijastoličkog vala;

E' = brzina gibanja mitralnog prstena u ranoj dijastoli;

E/A = omjer vršne brzine transmitralnog protoka u ranoj dijastoli i vršne brzine transmitranog protoka u kasnoj dijastoli;

E/E’ = omjer vršne brzine transmitralnog protoka u ranoj dijastoli i brzine gibanja mitralnog prstena u ranoj dijastoli;

EFLV = istisna frakcija lijeve klijetke;

FA = fibrilacija atrija;

fl = femtolitar

HA = arterijska hipertenzija;

HbA1C = glikozilirani hemoglobin;

HDL = lipoprotein visoke gustoće;

HR = omjer rizika

IQR = interkvartilni raspon;

LDL = lipoprotein niske gustoće;

LV = lijeva klijetka;

LVEDD = promjer lijeve klijetke na kraju dijastole;

LVESD = promjer lijeve klijetke na kraju sistole;

MACCE = veliki neželjeni srčani i cerebrovaskularni događaj;

MCH = prosječni hemoglobin u eritrocitu

MCHC = prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu

MCV = prosječni volumen eritrocita

MPV = srednji volumen trombocita;

MVD = višežilna koronarna bolest;

NLR = omjer neutrofila i limfocita;

NSTEMI = srčani infarkt bez elevacije ST spojnice

NT-proBNP = N-terminalni pro-moždani natriuretski peptid

NYHA = New York Heart Association

OR = omjer izgleda

PCI = perkutana koronarna intervencija;

PLR = omjer trombocita i limfocita;

RDW = širina volumena eritrocita;

RDW – CV = širina volumena eritrocita – koeficijent varijacije

RDW – SD = širina volumena eritrocita – standardna varijacija

ROC = krivulja značajke djelovanja prijamnika;

STEMI = srčani infarkt s elevacijom ST spojnice;

SVD = jednožilna koronarna bolest;

TAPSE = gibanje ravnine trikuspisnog prstena u sistoli;

TIMI = tromboliza u infarktu miokarda;

TNF = tumor nekrotizirajući faktor

WBC = leukociti

1. UVOD

1.1. Definicija RDW-a

Širina distribucije volumena eritrocita je entitet nastao iz engleskog pojma „red blood cell distribution width“ (RDW), a numerička je mjera varijabilnosti u veličini cirkulirajućih eritrocita (1-3). RDW mjeri devijaciju širine eritrocita, ali ne i aktualnu širinu ili veličinu stanice individualno. Nastala je iz krivulje eritrocita proizašlog iz automatiziranog hematološkog analizatora (4).

Određuje se rutinski kao dio kompletne krvne slike, no njegova upotreba donedavno bila je ograničena na diferencijalnu dijagnostiku anemija. Koristi se s drugim eritrocitnim indeksima kao što su prosječni volumen eritrocita (MCV), prosječni hemoglobin u eritrocitu (MCH) i prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu (MCHC) pri opisivanju populacije eritrocita. Trenutno su u primjeni dvije mjere RDW-a. To su RDW koeficijent varijacije (RDW-CV) i RDW standardna varijacija (RDW-SD). RDW-CV je izračun baziran na širini distribucijske krivulje i prosječnoj veličini stanice. Računa se dijeljenjem standardne devijacije prosječne veličine stanice sa MCV-om i množenjem faktorom 100, a u svrhu dobivanja postotka. Normalni raspon RDW-CV je između 11 i 15%. Kako se radi o izračunu, RDW-CV ovisi o širini distribucijske krivulje, ali i o MCV-u populacije eritrocita te ne mora nužno uvijek odražavati realnu varijaciju veličine crvenih krvnih zrnaca (5). Ako smo svjesni navedenog, treba imati na umu da, na primjer: heterogena populacija eritrocita sa širokom distribucijskom krivuljom i velikim MCV-om može imati normalan RDW-CV ili da homogena populacija eritrocita s uskom distribucijskom krivuljom i niskim MCV-om može imati povišen RDW-CV. RDW-SD je aktualna mjera širine distribucijske krivulje eritrocita u femtolitrama (fl) – 10^{-15} litre. Širina distribucijske krivulje se mjeri pri točci koja je 20% iznad bazne linije. Kako je RDW-SD aktuelna mjera, MCV na nju ne utječe i točnije odražava varijacije veličine eritrocita. Normalni je raspon RDW-SD u odraslih između 40 i 55 fl (4-6).

1.2. RDW u dijagnostici anemija

RDW je koristan u sljedećim uvjetima:

- Povišen RDW pomaže pri ranoj nutricijskoj deficijenciji željeza, folata ili vitamina B12. Ranije se povisuje od ostalih parametara
- Pomaže pri razlikovanju nekomplicirane sideropenične anemije (povišen RDW, normalan MCV prema niskom) i nekomplicirane heterozigotne talasemije (normalan RDW, nizak MCV). Potrebni su dodatni testovi
- Pomaže pri razlikovanju između megaloblastične anemije (povišen RDW) i drugih uzroka makrocitoze (često normalan RDW)
- RDW se može koristiti kao vodič kod uzoraka koji trebaju manualno ispitivanje perifernog krvnog uzorka

RDW zajedno s MCV pomaže pri dijagnostici anemija.

Normalni RDW i niski MCV ukazuju na anemiju kronične bolesti, heterozigotnu talasemiju ili bolest hemoglobina E.

Povišen RDW i smanjen MCV povezani su s deficijencijom željeza i β talasemijama.

Normalni RDW i povišeni MCV povezani su s aplastičnom anemijom, kroničnom bolesti jetre te upotrebom kemoterapeutika, antiviralnih lijekova te alkohola.

Povišeni RDW i MCV se povezani sa sljedećim stanjima: deficijencija folata i vitamina B12, imuna hemolitička anemija, primjena kemoterapije, kronična bolest jetre, mijelodisplastični sindrom.

Normalni RDW i normalna razina MCV je povezana sa sljedećim stanjima: anemija kronične bolesti, akutno krvarenje ili hemoliza, anemija renalne bolesti.

Povišeni RDW i normalni MCV su povezani sa sljedećim stanjima: rana deficijencija željeza, vitamina B12 ili folata, dimorfna anemija, anemija srpastih stanica, kronična bolest jetre, i mijelodisplastični sindrom (4, 5, 7).

1.3. Povezanost RDW-a s akutnim odnosno kroničnim srčanim popuštanjem

„Zaštitni znak“ odabrane teme ovog doktorskog rada je studija iz 2007. godine Felkera i suradnika pod naslovom „ Širina distribucije volumena eritrocita kao novi prognostički marker u popuštanju srca“ (8).

Felker i suradnici u svom su radu iznijeli snažnu nezavisnu povezanost RDW-a s nepovoljnim događajima kod bolesnika s popuštanjem srca. Autor navodi kako je već CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) program naglasio prognostičku vrijednost anemije u bolesnika s kroničnim popuštanjem srca. Navodi da je CHARM program jedinstven između velikih prospektivnih studija utoliko što je analizirao širok raspon laboratorijskih vrijednosti na velikoj skupini bolesnika. Cilj Felkerove studije bio je otkriti i potvrditi novi prognostički marker među 36 uobičajenih laboratorijskih nalaza. Prvo su analizirali podatke CHARM programa za identifikaciju laboratorijskih parametara povezanih s kliničkim ishodom (faza otkrivanja). Potom su pokušali ponoviti svoje nalaze na neovisnom uzorku – Duke baza podataka za kardiovaskularne bolesti. Detalji i ključni rezultati CHARM programa su već prije objavljeni. Ukratko, CHARM program je randomizirao bolesnike sa simptomatskim popuštanjem srca u grupu koja je primala candesartan i grupu koja je primala placebo. Program se sastojao od tri odvojene studije koje su imale iste uključne i isključne kriterije, definicije završnih točaka, i metode praćenja. Studija je obuhvaćala: 1) bolesnike s istisnom frakcijom lijeve klijetke (EFLV) > 40% (CHARM očuvane); 2) bolesnike s netolerancijom na inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) i istisnom frakcijom lijeve klijetke ≤ 40% (CHARM alternativne); i 3) bolesnike na ACE inhibitorima s istisnom frakcijom lijeve klijetke ≤ 40% (CHARM dodane). Primarna završna točka za svaku od tri sastavne studije je bilo vrijeme do kardiovaskularne smrti ili hospitalizacija zbog pogoršavanja srčanog popuštanja. Primarna ključna točka za cjelokupni program je bio opća smrtnost. Svim bolesnicima uključenim u CHARM program u Sjevernoj Americi (n=2679) analizirana je krv za određivanje panela rutinskih laboratorijskih podataka izvađenih u centralnom laboratoriju u vrijeme randomizacije. Praćenje je trajalo u medijanu od 34 mjeseca.

Replikacijski uzorak: za procjenu potvrde ovih nalaza, ispitana je prognostička vrijednost laboratorijskih varijabli otkrivenih u CHARM programu na neovisnoj skupini bolesnika iz Duke baze podataka za kardiovaskularne bolesti. Ukratko, Duke baza podataka je klinička baza podataka koja uključuje sve bolesnike koji su se podvrgli kateterizaciji srca u Sveučilišnom medicinskom centru Duke od 1969. godine. Praćenje smrtnosti je upotpunjeno za 96%

bolesnika. Za potrebe ove analize definiran je uzorak koji se sastojao od široko reprezentativne populacije sa srčanim popuštanjem koja je bila slična CHARM populaciji. Sastojao se od bolesnika koji su ušli u Duke bazu podataka između 1999. i 2003. godine sa simptomatskim srčanim popuštanjem (New York Heart Association (NYHA) klasa funkcije II ili viša) bez obzira na istisnu frakciju lijeve klijetke i koji su imali utvrđenu vrijednost RDW-a. Bolesnici su bili isključeni ako su imali bolest zalistaka ili kompleksnu kongenitalnu malformaciju. Kako podaci eventualne hospitalizacije ili uzroka smrti nisu bili potpuno dostupni, uzeto je vrijeme do smrti bez obzira na uzrok kao primarna završna točka za fazu ponavljanja (replikacije). Korištene statističke metode ove „hallmark" studije prelaze okvire uvoda ovog doktorskog rada.

Laboratorijski prediktori ishoda u CHARM programu. 952 bolesnika doživjelo je primarni ishodišni događaj (kardiovaskularnu smrt ili hospitalizaciju zbog pogoršavanja srčanog popuštanja). Najbolji model je bio onaj koji je inicijalno konstruiran, a sastojao se od samo kliničkih karakteristika (bez laboratorijskih vrijednosti ili lijekova). U ovom kliničkom modelu najsnažniji prediktori ishoda su bili šećerna bolest (DM), nedavna hospitalizacija zbog popuštanja srca, dob i EFLV i fibrilacije atrija (FA). Potom su evaluirana 36 potencijalna laboratorijska parametra radi identifikacije povezanosti svake biokemijske varijable i ishoda. Univarijabilnom analizom (prilagođen za varijable u finalnom kliničkom modelu, ali ne i za ostale laboratorijske varijable) najsnažniji laboratorijski prediktor ishoda je bio povišen RDW, povišena mokraćna kiselina i povišena ureja. Radi evaluacije ovih laboratorijskih parametara u kontekstu svih dostupnih kliničkih podataka, generiran je finalni multivarijabilni model koji je uključio sve značajne laboratorijske i kliničke prediktore. U tom finalnom modelu, najznačajnija laboratorijska vrijednost prediktivna za nepoželjan događaj je bila povišen RDW, povišen totalni bilirubin, snižen broj limfocita i povišena urična kiselina. Povišen RDW je bio najznačajniji, pokazujući snažniju povezanost od mnogih tradicionalnih varijabli rizika kao što su NYHA funkcijska klasa i EFLV. Samo su dob i kardiomegalija pokazali snažniju neovisnu povezanost s ishodom od RDW-a. Radi dodatne evaluacije, ponovljen je model koristeći kao završnu točku mortalitet iz bilo kojeg uzroka. U navedenoj analizi povezanost RDW-a i ishoda je bio manje izražen, no RDW je ostao visoko neovisan prediktor ishoda nakon prilagodbe ostalih kliničkih i laboratorijskih mjera.

Replikacija u Duke bazi podataka. Duke baza podataka se sastojala od 2140 bolesnika s 360 završnih točaka (smrti). Univarijatnom analizom nađe se da je RDW snažno prediktivan za mortalitet iz bilo kojeg razloga. Nakon prilagodbe širokog raspona kliničkih i laboratorijskih

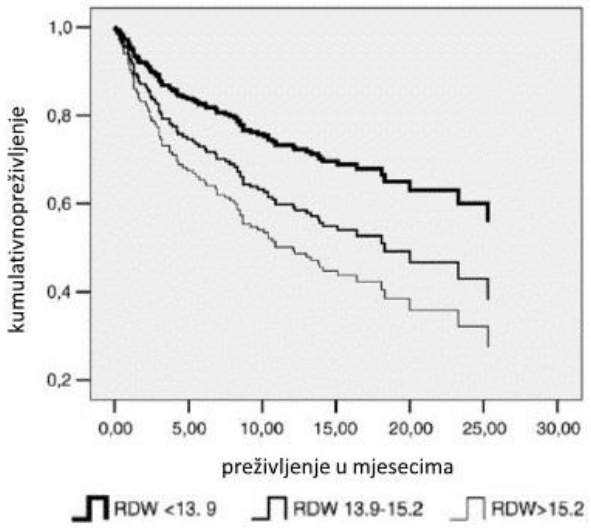
kovarijana u multivarijabilnom modelu, RDW je ostao snažno povezan s mortalitetom. Nakon chi-kvadrat analize, RDW je bio odmah nakon dobi najsnažnije povezan kao prediktor mortaliteta iz bilo kojeg uzroka. Ispitana je povezanost hemoglobina i RDW-a, jer je u prijašnjim studijama dokazana povezanost hemoglobina s nepoželjnim ishodom (i CHARM program i Duke baza podataka). U oba uzorka, RDW i hemoglobin su bili umjereno negativno korelirani (-0,27 CHARM i -0,40 Duke baza podataka). U svim multivarijabilnim modelima, i RDW i hemoglobin su bili značajni prediktori čak i nakon prilagođavanja za sve ostale prediktore. Nije bilo dokaza za interakciju između RDW-a i hemoglobina. RDW je bio snažniji prediktor (bazirano na chi -kvadrat analizi) nego hemoglobin u CHARM modelu s mješovitom primarnom završnom točkom i u Duke modelu mortaliteta. Hemoglobin je bio jači prediktor nego RDW u CHARM modelu mortaliteta.

U konačnici, autor zaključuje da je RDW imao jaču statističku povezanost s ishodom nego brojne široko prihvaćene mjere kao što su NYHA funkcijska klasa , EFLV ili bubrežna funkcija. Usto, autor navodi da je ovo, prema njihovoj spoznaji, prvi put da se povišeni RDW spominje kao prognostički marker u kroničnom popuštanju srca te nudi potencijalni mehanizam. RDW je kvantitativna mjera anizocitoze. Tipično je povišen u stanjima neučinkovite produkcije eritrocita (sideropenija, deficijencija B12 ili folata, hemoglobinopatije), povećane destrukcije eritrocita (hemoliza), ili nakon transfuzije krvi. Teoretski, RDW bi mogao predstavljati zajedničku mjeru višestrukih patoloških procesa pri srčanom popuštanju (napr. nutricijsku deficijenciju, bubrežnu disfunkciju, kongestiju jetre, upalni stres). Autor dovodi u odnos i RDW sa drugim poznatim markerima ishoda srčanog popuštanja, kao što su upalni citokini. Oni mogu utjecati na funkciju koštane srži i metabolizam željeza (14,15). Upalni citokini inhibiraju sazrijevanje eritrocita poticano eritropoetinom, što se djelomično odražava na porast RDW-a (16). Kao limitacije studije autor navodi kako chi-kvadtrat analiza nije službena mjera potvrde prediktivnosti, te kako je studija bila retrospektivna bez specificirane hipoteze, te je tako limit ovoj analizi.

Vrlo brzo nakon ove studije slijedi potvrda Felkerovih opservacija. U zanimljivoj studiji Forhecza et al. autor ispituje prediktivnu ulogu RDW-a na ishod kod bolesnika s kroničnim popuštanjem srca u 145 muškaraca i 50 žena (9). Praćenje bolesnika traje u medijanu od 14,5 mjeseci. Svi su bolesnici imali istisnu frakciju lijeve klijetke nižu od 45% te u NYHA funkcijskoj klasi od I-IV. 19 kemijskih, biokemijskih i hematoloških parametara se smatralo kao potencijalni kovarijansi ili mogući prediktori ishoda. Kako bi se izbacio potencijalni bias

različitim trajanjem praćenja, određeno je vrijeme od početka praćenja na točno 12 mjeseci. 43 bolesnika je dotad umrlo, a 93 su rehospitalizirani zbog pogoršanja simptoma.

Prvo su analizirali jesu li vrijednosti RDW-a povezane s mortalitetom te je utvrđena značajna povezanost. Potom su pratili stopu mortaliteta nakon što su bolesnike podijelili u tri grupe prema vrijednostima RDW-a (≤13,9%, ≥15,2% i između). Bolesnici s niskim RDW-om su imali 7,46 smrti na 100 bolesnik godina, dok je u skupini s visokim RDW-om stopa bila 36,31 smrti na 100 bolesnik godina. Slično je i s kombiniranom završnom točkom (rehospitalizacija ili smrt) 26,11 događaja naprema 49,43 događaja na 100 bolesnik godina (Slika 1.1.).



Slika 1.1. Vrijeme do kliničkog događaja (rehospitalizacija zbog pogoršavanja simptoma srčanog popuštanja ili opća smrtnost) u bolesnika s kroničnim popuštanjem srca stratificiranim po ishodišnim vrijednostima RDA. Dozvola: Elsevier br.: 4138280380074.

Potom su određivane korelacije nekoliko biomarkera važnih patofizioloških mehanizama u kroničnom popuštanju srca i RDW-a. Određivani su markeri eritropoeze (serumsko željezo, feritin, saturacija transferina i topivi receptor transferina), potom upale i reakcije akutne faze (interleukin-6, topivi receptor tumor nekrotizirajućeg faktora I i II, C-reaktivni protein, prealbumin), uhranjenosti (ukupni kolesterol, ukupni proteini i albumini) te bubrežne funkcije. U najvišoj RDW skupini, bolesnici su imali značajno sniženje serumskog željeza, feritina, saturaciju transferina, te porast serumskog topivog receptora transferina i eritropoetina. C-reaktivni protein je bio snažno pozitivno korelirajući s RDW-om. Za negativan reaktant akutne faze prealbumin nađena je negativna korelacija. Vrijednosti bubrežne funkcije i nutricije također su imale snažan odnos s RDW-om. Bolesnici u najvišoj trećini RDW-a su imali oštećenu renalnu funkciju i niže vrijednosti markera nutricije. Prema tome, čini se da je RDW u odnosu s biomarkerima više patofizioloških mehanizama koji se dešavaju prilikom kroničnog popuštanja srca. Kako bi procijenili jačinu odnosa između više varijabli i RDW-a, kreiran je model višestruke linearne regresije. Prema tom modelu, jaki korelati RDW-a su topivi receptor transferina, serumski topivi receptori tumor nekrotizirajućeg faktora i vrijednosti ukupnog kolesterola.

Zbog svega navedenog, autor zaključuje da se njegovi rezultati potpuno uklapaju u Felkerovo opažanje. Usto, autor ide dalje te, po prvi put, dovodi u odnos RDW i biomarkere više patofizioloških mehanizama koji se dešavaju prilikom kroničnog popuštanja srca kao što su, neadekvatna eritropoeza, upala, oštećena bubrežna funkcija i uhranjenost. Čini se da je RDW integrativni korelat navedenih procesa. Osim toga, RDW je ključni korelat serumskog topivog receptora transferina i nedostatka željeza u srčanom popuštanju. Više vrijednosti RDW-a su povezane s nižim vrijednostima serumskog željeza i feritina te saturacijom transferina, ali povišenim vrijednostima topivog serumskog receptora transferina. Prema tome, RDW je istaknut marker anemije kronične bolesti komplicirane s nedostatkom željeza prilikom popuštanja srca. Nadalje, visoke vrijednosti eritropoetina u grupi bolesnika s visokim RDW-om ukazuju na moguću neadekvatnu reakciju koštane srži na eritropoetin. Nije nađena korelacija između transferina i RDW-a. No, na razinu transferina može utjecati i reakcija akutne faze (povećanje), nedostatak željeza (povećanje) i neuhranjenost (smanjenje). Vjerojatno je to razlog pomanjkanja korelacije između RDW-a i transferina.

Postoji nekoliko teorija povezanosti anemije i ishoda kod srčanog popuštanja. Hemoglobin je sjajan marker smanjenja veličine eritrona, dok je anizocitoza odraz prisutnosti nezrelih, juvenilnih crvenih krvnih stanica u perifernoj krvi. Više mehanizama može biti odgovorno za

oštećeno sazrijevanje eritrocita kod srčanog popuštanja. U ranoj i kasnoj fazi srčanog popuštanja imamo povećanje proimflamatornih citokina (osobito tumor nekrotizirajućeg faktora (TNF)-α, interleukina-1β i interleukina-6) te stoga anizocitoza odražava ne samo pad hemoglobina zbog nedostatka željeza, nego i upalom uzrokovanih promjena u eritropoezi. Nadalje, postoji smanjena sekrecija eritropoetina u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, ali u životinjskih je modela dokazana i suprimirana produkcija eritropoetina zbog upalnih citokina. Upalni citokini usto desenzitiziraju eritroidne progenitore u koštanoj srži, blokirajući njihove antiapoptotičke učinke i učinke sazrijevanja loze. Uzimajući sve u obzir, postoji snažna veza između upale i neučinkovite eritropoeze, što u konačnici povisuje vrijednosti RDW-a.

Markeri pothranjenosti su u snažnoj vezi s RDW-om. Ovdje mislimo na ukupni kolesterol koji je jedan od najjačih korelata u modelu multiple regresije. Nadalje, RDW je povezan i sa bubrežnom funkcijom, varijablom koja je povezana i sa neuhranjenosti i upalom kod srčanog popuštanja. Sveukupno, RDW je dobar integrativni marker ovog kompleksnog malnutricijsko-upalnog sindroma.

Kimmenade et al. su ispitali prognostičku vrijednost RDW-a u stanjima akutnog srčanog popuštanja te ga usporedili s ostalim prognostičkim markerima kao što je N-terminalni pro-moždani natriuretski peptid (NT-proBNP) (10). Od gotovo 600 bolesnika starijih od 21 godinu tijekom četiri mjeseca koji su se žalili na nedostatak zraka, 209 ih je imalo akutno srčano popuštanje, dok ih je 205 imalo podatak o RDW-u. Primarna završna točka je bila smrtnost zbog bilo kojeg uzroka. Od navedenih 84-ero (42%) je imalo srčano popuštanje s očuvanom sistoličkom funkcijom. RDW se je kretao u rasponu od 12,3 – 23,9% (prosječno 15,6±5,3 SD). Bazične karakteristike bolesnika su podijeljene u kvartile prema vrijednostima RDW-a. (<13,8%, 49 bolesnika), (13,8-14,8%, 51 bolesnik), 14,9-16,2%, 54 bolesnika, >16,2, 51 bolesnik). Nakon godinu dana 63 bolesnika su umrla (31%). Umrli su imali značajno više vrijednosti RDW-a nego preživjeli. RDW je bio značajan neovisni prediktor ishoda nakon godinu dana kod akutnog srčanog popuštanja. On je i ostao značajan neovisni prediktor usprkoks uključivanju ostalih biomarkera pozatih kao snažni prediktori mortaliteta prilikom srčanog popuštanja, kao što su NT-proBNP, BNP i receptor interleukina ST2. Iako je hemoglobin prije bio opisivan kao prediktor smrtnosti kod akutnog popuštanja srca, nije bio više značajan prediktor nakon što je uključen RDW u multivarijabilni model. U zaključku ove studije, autor napominje da je gotovo svaki treći bolesnik s akutnim popuštanjem srca imao povišen RDW. Nadalje, da postoji značajna povezanost RDW-a i smrtnosti kod akutnog popuštanja i da, ta povezanost ostaje i dalje značajna u prisutnosti ostalih značajnih neovisnih

biomarkera kao što su NT-proBNP, dok hemoglobin više nije neovisni prediktor kada je RDW u modelu. Referirajući se na Felkerovu studiju, gdje bi kroničnost bolesti, upala, transfuzije i nutritivni status mogli igrati ulogu u višim vrijednostima RDW-a, takva povezanost nije nađena u ovom uzorku bolesnika. Uz činjenicu da su prosječne vrijednosti MCV-a u svim kvartilama bile normalne, teško da je nedostatak željeza bila (isključiva) podloga povišenog RDW-a kod ovog uzorka bolesnika i vjerojatno odražava kroničnu bolest. Iako se zna da je srčano popuštanje povezano s proimflamatornim citokinima, te da oni mogu inhibirati sazrijevanje eritrocita posredovano eritropoetinom, a koja pak dovodi do porasta RDW-a, ova povezanost u ovoj studiji nije potvrđena.

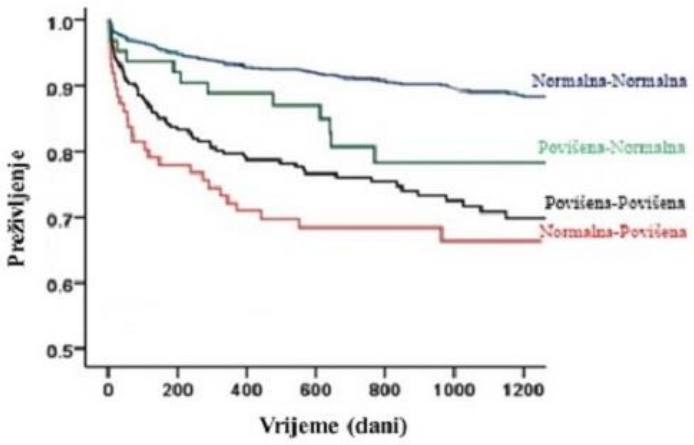
1.4. Povezanost RDW-a i koronarne bolesti uključujući infarkt miokarda

Ispitana je i povezanost RDW-a i opće smrtnosti kod široke i neselektirane muške populacije kojoj je učinjena koronarografija zbog različitih indikacija, uključujući akutni koronarni sindrom (AKS) (11). Od ukupno 389 bolesnika, 193 bolesnika je imalo srčani infarkt s elevacijom ST spojnice (STEMI), akutni infarkt miokarda bez elevacije ST spojnice (NSTEMI) i nestabilnu anginu pektoris. Ostali su bili ne – AKS bolesnici (196). Primarna je završna točka bila opća smrtnost nakon 24 mjeseca. Sekundarna završna točka je bila opća smrtnost u AKS skupini i kod neanemične populacije. Populacija je podijeljena u dvije grupe bazirano na prespecificiranom cutoff-u RDW vrijednosti na gornjoj trećini (14,4%). Nakon dvije godine bio je ukupno 51 smrtni ishod. RDW je bio značajan prediktor opće smrtnosti nakon 24 mjeseca. Ostao je značajan prediktor i nakon prilagodbe ostalih značajno povezanih varijabli s općom smrtnosti. Nakon dvije godine, stopa preživljenja u najvišoj tercili je bila 78,1% u odnosu na 91,6% u donje dvije tercile.

Ako znamo da je anemija povezana s neželjenim kardiovaskularnim (CV) ishodom, ispitana je i subpopulacija bolesnika koji nisu imali anemiju. Takvih je bilo 247 bolesnika. Rezultati su bili slični, kao i kod populacije s AKS. Sveukupno, autor naglašava da je RDW jak i nezavisan prediktor opće smrtnosti u neselekcionirane populacije muškaraca kod kojih je učinjena koronarografija. Povezanost je ostala značajna i nakon prilagodbe širokog raspona klinički relevantnih varijabli. Slični su rezultati vrijedili i kod subpopulacije s AKS. Usprkos povezanosti anemije i neželjenih CV događaja kod raznih skupina bolesnika, autor vjeruje da anemija nije iskrivila rezultate samom činjenicom da je posebno ispitana skupina bolesnika bez anemije. Omjer rizika (HR) opće smrtnosti bolesnika u RDW-om u gornjoj tercili u općoj

populaciji te u populaciji s AKS je gotovo 3, dok je u populaciji bolesnika bez anemije blizu 5. Ti omjeri su viši nego oni povezani s drugim nezavisnim prediktorima smrtnosti. Ovom studijom proširena je populacija bolesnika kojima je RDW prediktor opće smrtnosti.

Dabbah et al. su ispitali povezanost izvornog RDW-a i promjena RDW-a tijekom kliničkog tijeka sa kliničkim ishodom kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda (12). Tijekom šest godina u studiju je uključeno 1709 bolesnika od inicijalnih 1925. Praćenje bolesnika je trajalo 12 mjeseci nakon otpusta iz bolnice. Normalni raspon RDW u njihovom laboratoriju je bio između 11,5 i 14,5%. Primarna je završna točka bila opća smrtnost, a sekundarna ponovna hospitalizacija zbog pogoršavanja stanja srčanog popuštanja. RDW je kategoriziran prema kvintilama distribucije, s najnižom kvintilom koja je služila kao referentna grupa. Dobivena je stupnjevita pozitivna povezanost između RDW-a i opće smrtnosti. Male promjene u vrijednostima RDW-a su bile povezane s visokim povećanjima omjera rizika. Neprilagođen HR je bio skoro pet puta viši u bolesnika u petoj kvintili u odnosu na onu u prvoj. Iako smanjen, povezanost između RDW-a i smrtnosti ostaje značajna nakon multivarijabilne prilagodbe. Potom su bolesnici kategorizirani u četiri grupe na osnovi RDW-a po prijemu i onog pri otpustu. Bolesnici s normalnim RDW-om u obje vremenske točke su imali najbolji ishod. Postoji značajni porast smrtnosti nakon otpusta u bolesnika kod kojih je RDW porastao tijekom boravka u bolnici. Oni koji su imali povećani RDW po prijemu, a kasnije normalan imali su umjereno visok ishod (Slika 1.2).



Slika 1.2. Kumulativna incidencija posljedičnog mortaliteta u odnosu na RDW tijekom hospitalizacije. Svaka je grupa označena vrijednošću ishodišnog RDW te vrijednošću RDW prije otpusta. Napr. grupa s povišenom vrijednošću RDW u dvije vremenske točke je označena s Povišena – Povišena, a ona s normalnom vrijednošću pa povišenom s Normalna – Povišena. Dozvola: Elsevier br.: 4147181249604.

Prema tome, postoji klinička značajnost brzih promjena RDW-a tijekom boravka u bolnici nakon infarkta miokarda. Ovi rezultati ukazuju da promjene RDW-a kod bolesnika s infarktom miokarda imaju dugoročnu prediktivnu ulogu. Porast RDW-a tijekom hospitalizacije premješta bolesnika u višu razinu rizika. Ovom studijom je demonstriran RDW kao marker dinamičkog karaktera.

Sada kad smo uočili neke karakteristike RDW-a kao prediktora nepovoljnog ishoda te kao markera koji ima dinamički karakter kroz detaljniju obradu studija povezanosti RDW-a i srčanog popuštanja te i populacije neselektiranih bolesnika kojima je učinjena koronarografija, možemo se referirati na povezanost RDW-a s koronarnom bolešću te nekim drugim bolestima. RDW je u jednoj poljskoj studiji bio nezavisan faktor rizika opće smtnosti dugoročno kod bolesnika kojima je provedena perkutana koronarna intervencija (PCI) pri stabilnoj koronarnoj bolesti (13). Usto, takovi su bolesnici češće patili od periferne arterijske bolesti i kronične opstrukcijske bolesti pluća. Nadalje, RDW korelira i s težinom i anatomskim karakteristikama koronarne ateroskleroze mjereno SYNTAX (14) i Gensini (15) rezultatu.

Tonelli et al. su istaknuli RDW kao faktor rizika za infarkt miokarda (AMI), moždani udar te simptomatsko popuštanje srca kod bolesnika s koronarnom bolešću (16). Povišeni RDW je povezan i sa smrtnošću bolesnika nakon AMI (17, 18). Lippi et al. su naznačili da RDW ima dijagnostičku vrijednost kod bolesnika primljenih u jedinicu intenzivnog liječenja, a kod kojih postoji sumnja u razvoj AKS (19). Kombinirano mjerenje troponina T i RDW-a u dijagnozi AMI ima veću osjetljivost od analize samo troponina T. U bolesnika s NSTEMI RDW može biti prediktor nedostatka kolateralne cirkulacije na nalazu koronarografije (20). Osim toga, postoje i studije koje opisuju nedostatak reperfuzije kod bolesnika tretiranih pomoću PCI kod AMI, a koji su imali povišeni RDW (21, 22).

Ako se osvrnemo na dugoročni ishod PCI kod koronarne bolesti, povišeni RDW je povezan s češćim restenozama u potpornicama, bilo da se radi o ugradnji čisto metalnih potpornica (23), ili potpornica koje luče antimitotičke lijekove (24). RDW je koristan u procjeni rizika od krvarenja kod bolesnika kojima prethodi PCI (25), kao i nefropatija uzrokovana kontrastom (26). Tuncez et al. ispitali su prediktivnu ulogu RDW-a u nastanku in-stent tromboze nakon uspješne PCI kod STEMI bolesnika. U najvišoj tercili (RDW 16,3±1,5), 58,3% bolesnika je imalo in-stent trombozu (p=0,006). Ženski je spol bio najzastupljeniji u trećoj tercili. RDW i broj trombocita su bili nezavisni prediktori in-stent tromboze nakon analize multivarijatne logističke regresije (27). Kod bolesnika kod kojih je predviđena kirurška revaskularizacija miokarda, RDW je faktor rizika za FA nakon zahvata (28). U studiji od 132 bolesnika koji su

bili predviđeni za kiruršku revaskularizaciju miokarda, RDW vrijednosti su bile značajno povišene u onih koji su razvili FA u odnosu na one koji nisu (13,9% vrs. 13,3%, p=0,03). Kada spominjemo paroksizme FA, povišen RDW je također bio povezan s paroksizmalnom FA u case-control studiji (29). U velikoj prospektivnoj studiji RDW je bio nezavisni faktor rizika za FA u populaciji od 27124 sudionika bez pozitivne anamneze na FA, AMI, moždani udar ili srčano popuštanje (30). U 13,6 godišnjem praćenju, 1894 osobe su hospitalizirane zbog FA. HR za FA je bio 1,33 (95% CI 1,16-1,53) za najvišu u odnosu na najnižu kvartilu.

1.5. Povezanost RDW-a s dijastoličkom disfunkcijom srca

Dijastoličko srčano popuštanje je klinički sindrom karakteriziran simptomima i znakovima srčanog popuštanja s očuvanom istisnom frakcijom i oštećenom dijastoličkom funkcijom (31). Postoje različiti nazivi navedenog. „Srčano popuštanje s očuvanom istisnom frakcijom“ ili „srčano popuštanje s približno urednom istisnom frakcijom“ (32). Omjer bolesnika s dijastoličkim popuštanjem u epidemiološkim studijama varira između 40 i 71% (prosječno 56%), no u studijama bolničkih skupina taj je postotak nešto niži, između 24 i 55% (prosječno 41%) (33). Dob, arterijska hipertenzija (HA) s hipertrofijom lijeve klijetke, DM, adipozitet, koronarna bolest i novonastala FA pretklijetki povezani su često s dijastoličkim popuštanjem (32, 33). Alattar et al. su ispitali odnos RDW-a i markera dijastoličke funkcije u bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke tijekom kateterizacije srca. Potvrđena je povezanost između RDW-a i end-dijastoličkog tlaka lijeve klijetke, ehokardiografski procijenjenog tlaka u plućnoj arteriji i dimenzija lijeve pretklijetke. Ujedno je potvrđena i značajno veća smrtnost u retrospektivnoj analizi preživljenja kod 108 bolesnika hospitaliziranih tijekom prve dvije godine s disfunkcijom lijeve klijetke. Cilj Celikove studije je bio utvrditi odnos RDW-a i ehokardiografskih parametara u dijastoličkom srčanom popuštanju. RDW i NT-proBNP su bili značajno povišeni kod bolesnika sa dijastoličkim srčanim popuštanjem. Cut-off od 13,6% kod RDW-a i vrijednosti veće od 125 pg/ml NTproBNP-a su imale visoku dijagnostičku točnost za predviđanje dijastoličkog srčanog popuštanja (34). Inače, i prijašnje studije ukazuju na to da su povišene vrijednosti NT-proBNP dijagnostičke u dijastoličkom srčanom popuštanju, a povezane su i s povišenim tlakovima punjenja lijeve klijetke (35, 36). Postoji snažna korelacija između NTpro-BNP i omjera transmitralne i miokardne brzine u ranoj dijastoli (E/E'), a prag od 269.1 pg/ml NTpro-BNP-a predviđa E/E' > 15 s 90%tnom osjetljivošću i 73%tnom specifičnošću kod dijastoličkog srčanog popuštanja (37). Oh et al. (38) su utvrdili povezanost

povišenog RDW-a i E/E' kod akutnog srčanog popuštanja te utvrdili prag od 13,45% za predviđanje E/E' > 15. I Celik je utvrdio značajne razlike između NT-proBNP, E/Em i vrijednosti ehokardiografski procijenjenih vrijednosti plućnog kapilarnog okluzijskog tlaka u dvije grupe bolesnika podijeljenih prema vrijednosti RDW-a za predviđanje dijastoličkog srčanog popuštanja (13,6%) (34). Gromadzinski et al. je ispitao 73 bolesnika s kroničnim bubrežnim popuštanjem. Podijelio ih je u više skupina prema težini bubrežnog popuštanja te je učinio standardnu ehokardiografiju te tkivni dopler i odredio RDW. Bolesnici su potom podijeljeni i prema rezultatima vršne rane dijastoličke brzine mitralnog prstena uz već prije određene stadije bubrežnog popuštanja. Prema tome, dobili smo skupinu s ranim bubrežnim popuštanjem (procijenjena brzina glomerularne filtracije > 30ml/min/1.73m^2) bez dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke (E/E' LV ≥ 8 cm/s), potom skupinu s ranim bubrežnim popuštanjem s dijastoličkom disfunkcijom (E/E' LV < 8cm/s), skupinu s uznapredovalim bubrežnim popuštanjem (procijenjena brzina glomerularne filtracije ≤ 30ml/min/1,73m^2) bez dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke, te skupinu s uznapredovalim bubrežnim popuštanjem s dijastoličkom disfunkcijom lijeve klijetke. Bolesnici s uznapredovalim bubrežnim popuštanjem i dijastoličkom disfuncijom lijeve klijetke imali su viši RDW nego bolesnici s uznapredovalim bubrežnim popuštanjem bez dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke te bolesnici s blagim bubrežnim popuštanjem s i bez dijastoličke disfuncije. Jedini nezavisni faktor dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke bio je RDW s omjerom izgleda (OR) = 3,92 (95%) raspon pouzdanosti (CI) 1,05-14,56), p=0,037. Prema navedenom, autor zaključuje da RDW može biti pouzdan faktor dijagnoze dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke u bolesnika s uznapredovalim bubrežnim popuštanjem (39). U jednoj clevelandskoj studiji ispitan je odnos između enddijastoličkog tlaka u lijevoj klijetci i RDW-a u 1084 bolesnika koji su prošli elektivnu koronarografiju. Postoji više ključnih zaključaka ove studije. Prvo, prevalencija visokog enddijastoličkog tlaka u lijevoj klijetci je bila 37,6% u cijeloj skupini, a 34,8% u skupini bez pozitivne anamneze na srčano popuštanje. Prema tome, utvrđen je vrlo visok broj ljudi sa subklinički visokim tlakom u lijevoj klijetci. Drugo, RDW je bio nezavisni prediktor visokog enddijastoličkog tlaka ulijevoj klijetci nakon multivarijabilne prilagodbe na ostale prognostičke faktore kao što su vrijednosti hemoglobina i anemički status. Nadalje, hemoglobin i anemički status nisu bili u vezi s visokim tlakom u lijevoj klijetci na kraju dijastole kada je RDW bio dodan modelu multivarijabilne logističke regresije. Treće, povišene vrijednosti RDW-a su značajni prognostički faktor visokog tlaka u lijevoj klijetci na kraju dijastole i naslućuju viši opći mortalitet dugoročno.

Njihovi rezultati potvrđuju nedavne studije prediktivne uloge povišenih vrijednosti RDW-a i rizika od mortaliteta u bolesnika sa srčanim popuštanjem, u bolesnika s koronarnom bolešću i u neselektiranih bolesnika kojima je učinjena koronarografija. No, ovom je studijom po prvi put demonstrirana vrijednost povišenog RDW-a u predikciji povišenog tlaka u lijevoj klijetci na kraju dijastole. Usto, RDW je snažno povezan s BNP-om ($r=0,38$, $p<0,0001$), a koji snažno korelira s tlakovima punjenja u lijevoj klijetki. Nadalje, povišeni tlakovi punjenja lijeve klijetke su snažni prediktor loše prognoze i nagle smrti neovisno o sistoličkoj funkciji lijeve klijetke. Samim time, ova opservacija daje potencijalni mehanizam povišenog RDW-a i loše prognoze kod bolesnika sa srčanim popuštanjem (40).

1.6. Povezanost RDW-a s ostalim bolestima

U NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey) studiji više vrijednosti RDW-a su nezavisno bile povezane s višim rizikom od periferne arterijske bolesti (41). Dodatno, jedna druga studija je potvrdila da je RDW povezan s težinom aterosklerotskih promjena kod bolesnika s perifernom arterijskom bolešću (42). Nasuprot tomu, Magrijeva studija nije dokazala povezanost povišenog RDW-a i periferne arterijske bolesti u bolesnika sa šećernom bolešću (43). Na populaciji od 13039 bolesnika s perifernom arterijskom bolešću, povišeni RDW je značio i povišeni rizik od opće smrtnosti (43). Povećanje RDW-a za jedan postotni bod bilo je povezano s 10% višim rizikom opće smrtnosti (HR1,10, 95% CI 1,08-1.12, $p<0,0001$). RDW je povezan i s učestalošću od ishemičkog moždanog udara (44). Bolesnici u najvišoj kvartili su češće dobivali moždani udar u odnosu na one u najnižoj kvartili (OD 4,50, $p<0,0001$). RDW je bio i prediktor moždanog udara u 143 bolesnika s popuštanjem srca (45). Usto, u dvije studije je potvrđena loša prognoza ili veća smrtnost u bolesnika koji su preboljeli moždani udar (46, 47). Ntaios et al., za razliku od dvije prethodne studije, ne nalazi povezanost između povišenog RDW-a s težinom moždanog udara, odnosno s funkcionalnim ishodom bolesnika nakon preboljelog moždanog udara (48). Ako se osvrnemo na plućnu arterijsku hipertenziju, dolazimo do dvije studije koje potvrđuju veću prognostičku vrijednost povišenog RDW-a u smislu povišene opće smrtnosti, čak i u odnosu na NT pro-BNP. (49, 50) RDW je bio nezavisni prediktor smrtnosti vezanu uz plućnu emboliju (51-53). Potvrđena je i povezanost visokog RDW-a i kronične tromboembolijske plućne hipertenzije (54, 55). Postoji i nezavisna stupnjevita povezanost između RDW-a i rizika od prvog venskog trombo-embolijskog događaja u populaciji srednje dobi (56). RDW je povezan i s trombozom cerebralnog venskog

sinusa u studiji koja je uključivala 138 bolesnika koji su se javili u hitnu službu zbog tegoba tipa glavobolje (57). Dijagnoze su postavljene venografijom pomoću magnetske rezonancije. RDW je u toj studiji imao osjetljivost 91,9% i specifičnost 99% u diferencijaciji bolesnika s cerebralnom trombozom venskog sinusa i primarne glavobolje.

RDW je prediktor opće smrtnosti. Patel i sur. (58) su proučili opću smrtnost među 8175 odraslih osoba u starosti od 45 godina i starijih, a koji su sudjelovali u NHANES studiji. U usporedbi s najnižom kvintilom RDW-a, prilagođeni HR opće smrtnosti je bio 1.1 (95% CI 0,9-1,3) u drugoj kvintili, 1,2 (95% CI 1,0-1,4) u trećoj kvintili, 1,4 (95% CI 1,2-1,8) u četvrtoj kvintili i 2,1 (95% CI 1,7-2,6) u petoj kvintili. Slično su potvrdile i druge studije (59-61). Snažna je povezanost RDW-a i opće smrtnosti u 15852 odraslih sudionika u NHANES III studiji. Osim toga, RDW je snažniji faktor rizika smrtnosti u crnaca i muškaraca, a u komparaciji s bijelcima i ženama (60). RDW je prediktor smrtnosti u svježe hospitaliziranih (62), uključujući traumatizirane bolesnike, u kritičnom stanju, sepsi, s akutnim pankreatitisom, s prijelomom kuka, u šoku kao i bolesnika kod kojih je transplantiran bubreg (63-72). Povišene vrijednosti RDW-a su povezane i s kroničnom hepatobilijarnom bolešću (5), hipotireozom i hipertireozom (73), Behçetovom bolešću (74), sistemskim lupusom eritematodesom (75) i crijevnim upalnim bolestima (76).

2. HIPOTEZA

Skupina bolesnika s povišenim vrijednostima RDW-a imat će lošije ehokardiografske parametre nakon STEMI u odnosu na skupinu bolesnika čije su vrijednosti u granicama referentnih vrijednosti, a ehokardiografski se parametri odnose na sistoličku i dijastoličku funkciju srca.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ispitati povezanost različitih vrijednosti RDW i demografskih podataka ispitanika uključujući laboratorijske podatke.

2. Ispitati povezanost različitih vrijednosti RDW s karakteristikama koronarne bolesti i uspjehom PCI.

3. Ispitati eventualnu povezanost vrijednosti RDW s parametrima sistoličke i dijastoličke funkcije, odnosno disfunkcije lijeve klijetke kod bolesnika nakon STEMI i posljedične PCI.

4. Usporediti RDW, biomarker upalnog stanja, s ostalim upalnim biomarkerima te utvrditi jačinu povezanosti s ehokardiografskim parametrima lijeve klijetke u nevedenih bolesnika.

5. Usporediti klinički ishod bolesnika s različitim vrijednostima RDW i ispitati povezanost povišenog RDW i lošijeg kliničkog ishoda.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je provedeno u Kliničkoj bolnici Dubrava, Zavod za bolesti srca i krvnih žila i u skladu s načelima Helsinške deklaracije. Provođenje studije odobrila je bolnička komisija. Ovo je istraživanje izvedeno kao prospektivno istraživanje skupine bolesnika.

Isključni kriteriji bili su: 1) anemični pacijenti (hemoglobin <130 g / L za muškarce i 120 g / L za žene), 2) pretili bolesnici (indeks tjelesne mase "body mass index" (BMI) > 30), 3) pacijenti s teškim bubrežnim oštećenjem (glomerularne filtracije ≤30 ml / min / 1,73 m2), 4) bolesnici kod kojih je primijenjena kardiopulmonalna reanimacija, 5) bolesnici s kliničkim znakovima kardiogenog šoka i 6) prethodno preboljeli AMI.

Ehosonografičar koji je provodio sva ehosonografska istraživanja bio je "slijep" za laboratorijske vrijednosti.

4.2. Ispitanici

Uključeni su svi bolesnici mlađi od 70 godina primljeni na Zavod za bolesti srca i krvnih žila Kliničke bolnice Dubrava s dijagnozom STEMI od lipnja 2016. do srpnja 2017. godine. U istraživanje je ušlo ukupno 89 pacijenata. Nema kontrolne skupine.

4.3. Metode

4.3.1. Definicija STEMI

Svakom hospitaliziranom bolesniku snimljen je 12-kanalni elektrokardiogram neposredno nakon prijema u bolnicu. STEMI je definiran kao novonastala ST elevacija na J točki u najmanje 2 uzastopna odvoda ≥ 2 mm (0.2 mV) kod muškaraca ili ≥ 1.5 mm (0,5 mV) kod žena

u odvodu V2 - V3 i / ili ≥ 1 mm 0,1 mV) u dva susjedna odvoda ili odvodima na ekstremitetima u odsutnosti hipertrofije lijeve klijetke ili lijevog bloka grane. Koristeći ove elektrokardiografske smjernice, uključujući povišene biomarkere nekroze miokarda i pozitivnu simptomatologiju, pacijenti su ispunili kriterije koji su bili uključni kriteriji za istraživanje. Tijekom postupka uzimanja anamneze, dobivene su kliničke informacije o o ranijoj pojavnosti DM, HA, hiperlipidemije i pušenja.

4.3.2. Laboratorijski testovi

Nakon prijema, izvađena je venska krv svim pacijentima. RDW, prosječni volumen trombocita (MPV), neutrofili, limfociti i leukociti (WBC) mjereni su kao dio rutinske procedure analize krvne slike, prije početka bilo kakve procedure ili davanja lijeka; dodatno su izračunati omjer neutrofila i limfocita (NLR) i omjer trombocita i limfocita (PLR). Sva mjerenja obavljena su na uređaju Siemens Advia 2120 i automatskom brojaču krvi (Siemens Healthcare Diagnostics (Shangai), Walpole, NY, USA). Profil lipida izmjeren je nakon prvog razdoblja natašte.

4.3.3. Ultrazvučna mjerenja

Sva mjerenja izvršila je jedna osoba, iskusan ultrasoničar/ehosonografičar. Zabilježena su tri uzastopna srčana ciklusa, nakon čega je izračunata srednja vrijednost svih parametara. Ultrasoničaru nisu bile poznate laboratorijske vrijednosti. Mjerenje je izvršeno između 5. i 7. dana nakon prvotne prezentacije STEMI. Standardna ehokardiografska mjerenja učinjena su pomoću Vivid E9 ultrazvučnog uređaja. Pomoću M-moda u dugoj parasternalnoj osi izmjerena je krajnja dijastolička dimenzija (LVEDD) i krajnja sistolička dimenzija (LVESD) lijeve klijetke. EFLV izražena je pomoću modificirane Simpsonove metode (77). Svi pacijenti podvrgnuti su sveobuhvatnoj procjeni pomoću pulsnog Dopplera mjerenjem iz projekcije na četiri šupljine (four-chamber view). Dopplerski mjerni kursor postavljen je na vrh listića mitralnog zaliska. Varijable koje su izmjerene uključuju: vršnu brzinu ranog dijastoličkog vala punjenja (E), kasnog dijastoličkog vala punjenja (A) i vrijeme usporavanja (DT) brzine E vala. Omjer brzine vršnog protoka u ranoj dijastoli i vršne brzine protoka u kasnoj dijastoli (E/A val) izračunat je naknadno. Pomoću tkivnog dopplera izmjerena je brzina gibanja mitralnog prstena u ranoj dijastoli (E'). Ovaj parametar dobiven je iz apikalne projekcije na sve četiri srčane

šupljine s mjernim kursorom postavljenim 2 do 5 mm na septalnom dijelu mitralnog prstena, nakon čega je dobiven i E/E'.

4.4. Statističke metode

Uobičajenost distrubucije numeričkih varijabli je testirana Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Normalno distribuirane varijable su prezentirane kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. Nenormalno distribuirane varijable su prezentirane kao medijan i interkvartilni raspon (IQR). Kategoričke varijable su prezentirane kao udio (proporcija).

Nenormalno distribuirane numeričke varijable komparirane su između grupa pomoću Mann Whitney U testa ili Kruskal Wallisova ANOVA testa, a ovisno o okolnostima. Spearmanova kategorička korelacija je korištena za procjenu korelacija između numeričkih varijabli. Kategoričke varijable su uspoređivane između grupa pomoću X^2 testa ili Fisherovog egzaktnog testa. ’s exact test when appropriate. Analiza krivulje osjetljivosti (receiver operating characteristic (ROC) curve analysis) je korištena za određivanje optimalne vrijednosti numeričkih varijabli, polja ispod krivulje (area under the curve (AUC)), osjetljivosti, specifičnosti, pozitivnii negativni omjeri vjerojatnosti. Multivarijatne analize u smislu povezanosti različitih parametara sa sistoličkom i dijastoličkom disfunkcijom izvedene su pomoću logističke regresije.

Analiza preživljenja je bazirana na Kaplan Meierovoj metodi. Univarijatna analiza preživljenja je izvedena pomoću Cox-Mantelove verzije log-rang testa, a probir faktora koji potencijalno utječu na preživljenje/vrijeme do promatranog događaja pomoću posebno dizajnirane MS Excel radne knjige (78).

P vrijednosti manje od 0.05 su tretirane kao statistički značajne. Za analize je korišten MedCalc statistički program ver. 17.8.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

5. REZULTATI

5.1. Karakteristike bolesnika

Ukupno je analizirano 89 bolesnika sa dijagnozom STEMI. Od navedene brojke analizirano je 58 (65,2%) muškaraca i 31 (34,8%) žena prosječne starosti 59,8 ± 11,2 godina. Većina je bolesnika imala inferiornu lokalizaciju AMI (53/89 (59,6%)), potom posteriornu (33/89 (37,1%)), pa septalnu (29/89 (32,6%)), prednju (29/89 (32,6%)), te lateralnu (17/89 (19,1%)) lokalizaciju. Karakteristike bolesnika su prikazane u Tablici 5.1., a ultrazvučne karakteristike u Tablici 5.2.

Tablica 5.1.: Karakteristike svih bolesnika uslojenih prema širini volumena eritrocita ≤13,9% i >13,9% (bolesnici su uslojeni prema medijanu vrijednosti širine volumena eritrocita).

	Svi bolesnici	RDW ≤13,9%	RDW >13,9%	P vrijednost
Broj bolesnika	89	47	42	-
Dob, godine	59,8 ± 11.2	56 ±11	64 ±10.1	0,001 *
Spol *Muški* *Ženski*	 58/89 (65,2%) 31/89 (34,8%)	 33/47 (70,2%) 14/47 (29,8%)	 25/42 (59,5%) 17/42 (40,5%)	 0,291
Obiteljska anamneza pozotivna na kardiovaskularne bolesti	67/89 (75,3%)	36/47 (76,6%)	31/42 (73,8%)	0,761
HA	60/89 (67,4%)	27/47 (57,4%)	33/42 (78,6%)	0,034 *
DM	25/89 (28,1%)	13/47 (27,7%)	12/42 (28,6%)	0,924
Hiperlipoproteinemija	52/89 (58,4%)	22/47 (46,8%)	30/42 (71,4%)	0,019 *
CVI/TIA prije AMI	6/89 (6,7%)	2/47 (4,3%)	4/42 (9,5%)	0,415
Periferna arterijska bolest	31/89 (34,8%)	16/47 (34%)	15/42 (35,7%)	0,869
Pušenje	63/89 (70,8%)	36/47 (76,6%)	27/42 (64,3%)	0,202 **
FA prije AMI	4/88 (4,5%)	2/47 (4,3%)	2/41 (4,9%)	1,000
WBC	10,2 IQR (8,8 – 12,5)	10,8 IQR (9,2 – 12,7)	9,9 IQR (7,6 – 12,1)	0,148 **
Hemoglobin	144 IQR (136 - 151)	147 IQR (139 - 158)	139,5 IQR (131,3 -146,8)	0,004 *

Trombociti	232 IQR (196 - 299)	236 IQR (193 - 297)	227,5 IQR (200,8 – 312,5)	0,622
CRP	5,1 IQR (2,4 – 7,7)	5,1 IQR (2,1 - 7)	5 IQR (3,2 – 7,9)	0,359
BMI	28,7 IQR (25,8 – 32,5)	28,6 IQR (26,3 – 32,3)	29,3 IQR (25,7 – 32,7)	0,837
cTnI	0,3 IQR (0,1 – 1,1)	0,4 IQR (0,1 - 1,4)	0,2 IQR (0,1 - 1)	0,535
AMI lokalizacija				0,141 ***
Inferiorna	53/89 (59,6%)	32/47 (68,1%)	21/42 (50%)	0,083
Posteriorna	33/89 (37,1%)	20/47 (42,6%)	13/42 (31%)	0,258
Lateralna	17/89 (19,1%)	6/47 (12,8%)	11/42 (26,2%)	0,108
Septalna	29/89 (32,6%)	12/47 (25,5%)	17/42 (40,5%)	0,133
Prednja	29/89 (32,6%)	12/47 (25,5%)	17/42 (40,5%)	0,133
ASCVD zbroj	0,1 IQR (0,1 – 0,3)	0,1 IQR (0,1 – 0,2)	0,2 IQR (0,1 – 0,3)	0,110 **
TIMI zbroj	3 IQR (1 - 5)	2 IQR (1 - 4)	3 IQR (2 - 6)	0,021 *
Opsežnost koronarne bolesti				
SVD	53/86 (61,6%)	36/47 (76,6%)	17/39(43,6%)	0,002 *
MVD	33/86 (38,4%)	11/4 (23,4%)	22/3 (56,4%)	
Zahvaćena arterija				0,624 ***
Desna koronarna arterija	39/89 (43,8%)	22/47 (46,8%)	17/42 (40,5%)	0,548

Cirkumfleksna arterija	13/89 (14,6%)	8/47 (17%)	5/42 (11,9%)	0,495
Lijeva prednja silazna arterija	32/89 (36%)	14/47 (29,8%)	18/42 (42,9%)	0,200
Ostale	5/89 (5,6%)	3/47 (6,4%)	2/42 (4,8%)	1,000

Korišteni su T-test za nezavisne uzorke, Mann Whitney U test, X^2test, Spearmanova rank korelacija. * Statistički značajna vrijednost P < 0,005.

** Statistički značajna vrijednost P < 0,05 kada je RDW korišten kao kontinuirana varijabla.

*** Sveukupna P vrijednost.

Tablica 5.2.: Ultrazvučne karakteristike svih bolesnika uslojenih prema širini volumena eritrocita ≤13,9% i >13,9% (bolesnici su uslojeni prema medijanu vrijednosti širine volumena eritrocita).

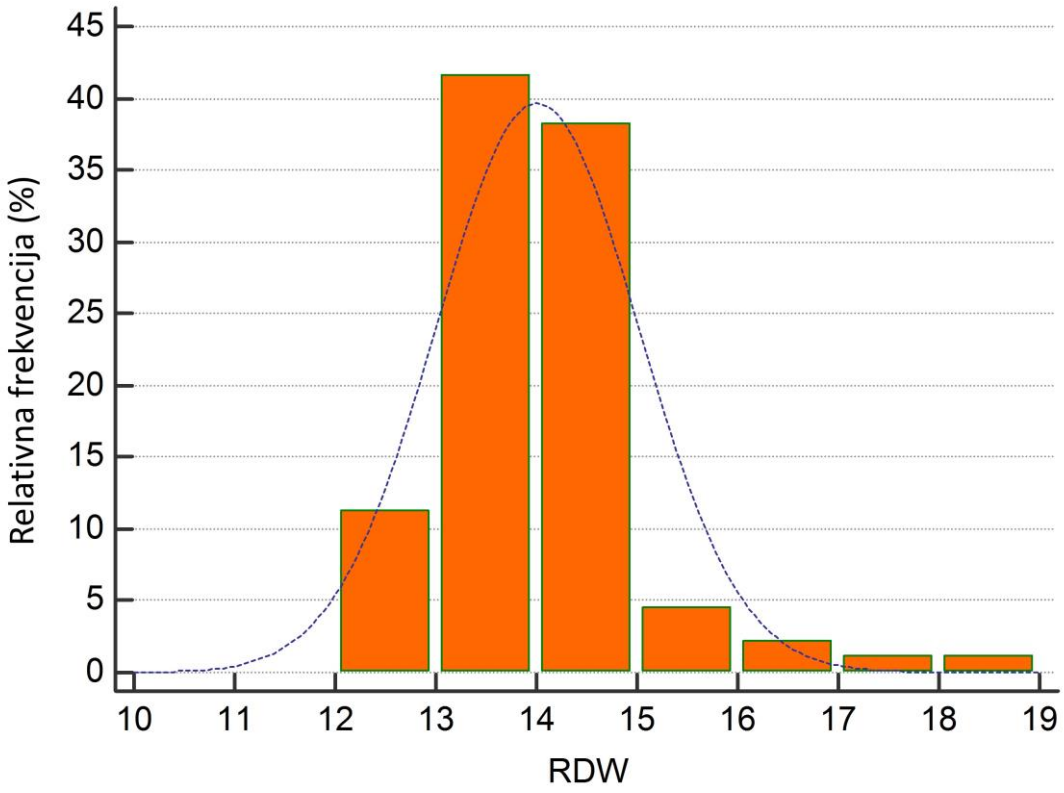
	Svi bolesnici	RDW ≤13,9%	RDW >13,9%	P vrijednost
Broj bolesnika	89	47	42	-
EFLV	53,1 ± 9,1	54,7 ±7,6	51,2 ±10,4	0,074 **
EFLV<50%	33/89 (37,1%)	13/47 (27,7%)	20/42 (47,6%)	0,052 **
LVEDD	52 ± 5,3	51,7 ±5,4	52,3 ±5,2	0,602
LVESD	36,9 ± 5,4	36,4 ±5,1	37,6 ±5,7	0,297
E	0,6 IQR (0,5 – 0,8)	0,6 IQR (0,6 – 0,8)	0,6 IQR (0,5 – 0,8)	0,368
A	0,7 IQR (0,6 – 0,9)	0,7 IQR (0,5 – 0,8)	0,8 IQR (0,7 - 1)	0,001 *
E/A	0,8 IQR (0,6 – 1,1)	1 IQR (0,7 – 1,2)	0,7 IQR (0,6 – 0,9)	0,006 *
E/A<1	57/89 (64%)	24/47 (51,1%)	33/42 (78,6%)	0,007 *
E/E’	8,9 IQR (6,9 – 12,8)	7,3 IQR (6,7 – 10,2)	12,2 IQR (8,5 - 14)	<0,001 *
E/E’>10	57/89 (64%)	12/47 (25,5%)	29/42 (69%)	<0,001 *
TAPSE	20 IQR (18 - 21)	20 IQR (18 – 21,5)	20 IQR (18 - 21)	0,232

Korišteni su T-test za nezavisne uzorke, Mann Whitney U test, X^2test, Spearmanova rank korelacija. * Statistički značajna vrijednost P < 0,05

** Statistički značajna vrijednost P < 0,05 kada je RDW korišten kao kontinuirana varijabla.

5.2. RDW i karakteristike bolesnika

RDW vrijednosti nisu normalno distribuirane te su uspoređivane s ostalim parametrima koristeći neparametričke statističke testove. Medijan vrijednosti RDW-a je bio 13,9% (IQR 13,4 – 14,5). Ukupno je 8/89 (9%) bolesnika imalo vrijednosti RDW-a >15%, što je iznad gornje granice raspona u našem laboratoriju. Distribucija vrijednosti RDW-a je prikazana na Slici 5.1.



Slika 5.1.: RDW vrijednosti nisu normalno distribuirane.

RDW je bio statistički značajno viši u starijih (P < 0,001, Rho=0,43), u bolesnika s HA (medijan 14,2% vs 13,5% za bolesnike s i bez HA, P=0,017), u bolesnika s hiperkaliemijom (medijan 14,2% vs 13,6% u bolesnika s i bez hiperlipoproteinemijom, P=0,037), u nepušača (medijan 14,4% vs 13,8% u nepušača i pušača, P=0,027), i u bolesnika s nižim vrijednostima leukocita (P=0,026, Rho=-0,24), s nižim vrijednostima hemoglobina (P=0,001, Rho=-0,34) i nižim vrijednostima limfocita (P=0,013, Rho=-0,26). RDW je pozitivno koreliran s Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) zbrojem (P=0,004, Rho=0,31) što je i prikazano u slici 5.2.A i s Atherosclerotic CardioVascular Disease (ASCVD) zbrojem (P=0,042, Rho=0,23).

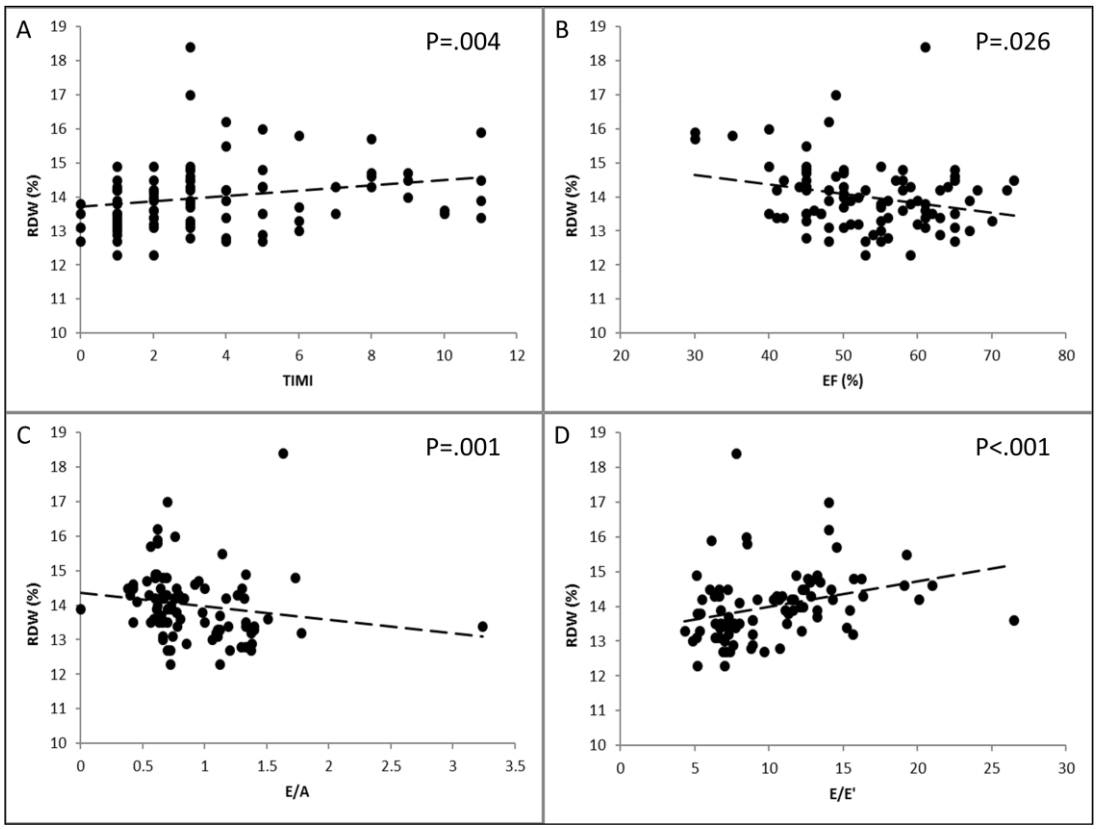
Ne postoji statistički značajna povezanost u smislu spola (P=0,281), pozitivne obiteljske anamneze na CV bolesti (P=0,475), DM (P=0,667), cerebrovaskularne incidente/tranzitorne ishemičke atake (CVI/TIA) prije AMI (P=0,176), periferne arterijske bolesti (P=0,433), FA prije AMI (P=0,361), glikoliziranog hemoglobina (HbA1C) (P=0,525), ukupnog kolesterola (P=0,704), LDL (P=0,361), HDL (P=0,067), triglicerida (P=0,152), trombocita (P=0,630), CRP (P=0,064), fibrinogena (P=0,282), cTnI (P=0,875), tjelesne visine (P=0,684), tjelesne težine (P=0,566), BMI (P=0,824) ili opsega struka (P=0,993).

5.3. RDW i karakteristike koronarne bolesti

Bolesnici s višežilnom koronarnom bolešću (MVD) su imali statistički više vrijednosti RDW od onih s jednožilnom bolešću (SVD) (medijan 14,3% vs 13,6%, P=0,007). RDW se nije statistički značajno razlikovao u odnosu na dominantno zahvaćenu žilu (P=0,603), cTnI vrijednosti (P=0,845), "pain-to-balloon" vrijeme (P=0,508) ili lokalizaciju AMI (P=0,138).
Postoji statistički značajna razlika u udjelu bolesnika s visokim RDW i različitih kategorija TIMI protoka (P=0,035), a nakon što je učinjena koronarografija s PCI – postoji statistički značajan trend udjela bolesnika s visokim RDW i lošijim TIMI protokom (P=0,010). Drugim riječima, niži RDW može predvidjeti uspjeh PCI.

5.4. RDW i ultrazvučne karakteristike

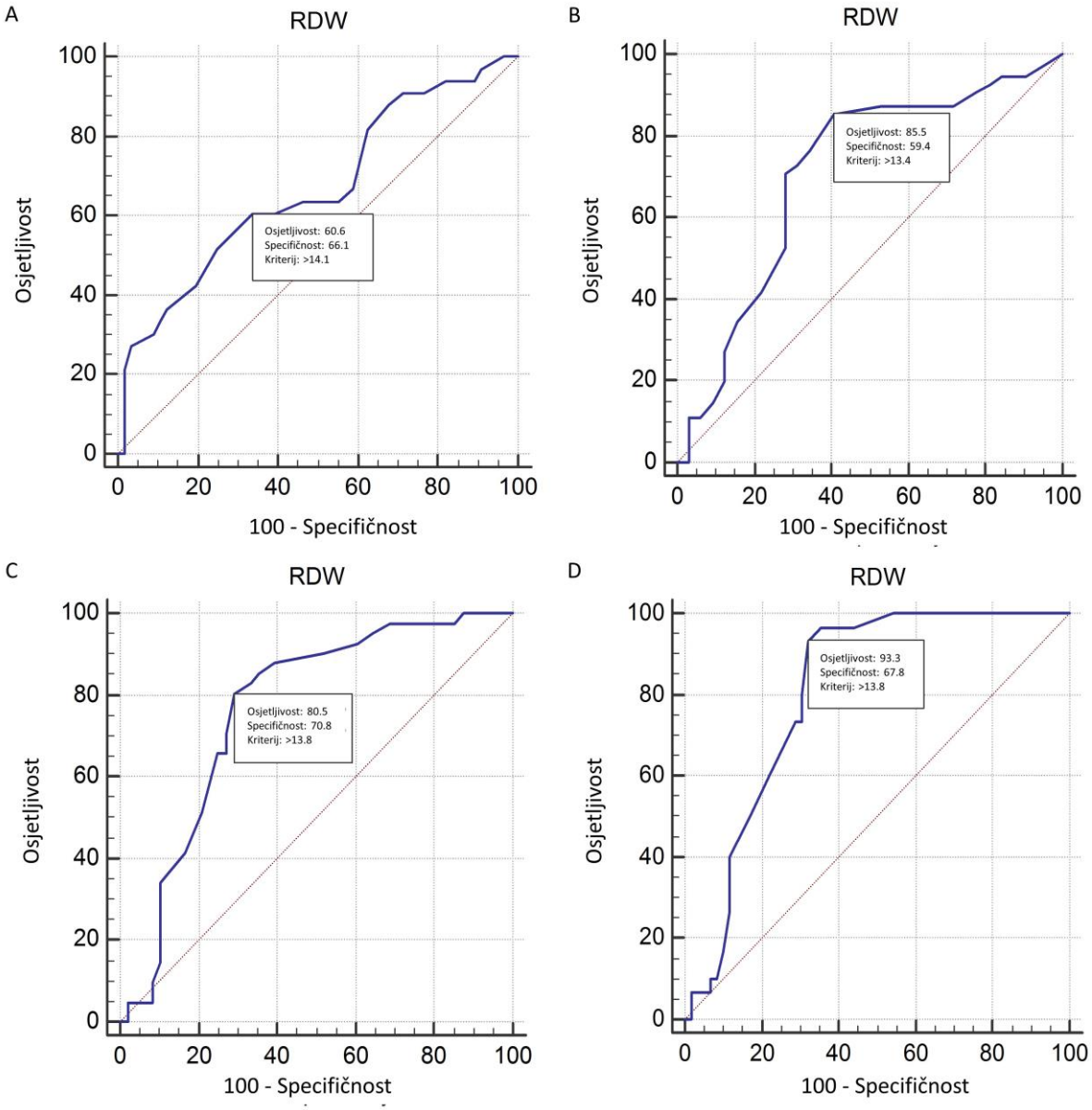
RDW vrijednosti su prikazale značajnu negativnu korelaciju s EFLV (P=0,026, Rho=-0,24) i E/A (P=0,001, Rho=-0,36) te pozitivnu korelaciju s E/E' (P<0,001, Rho=0,43), a što je prikazano u slici 5.2.B-D. Prema tome, statistički značajne vrijednosti RDW su primijećene u bolesnika s EFLV nižim od 50% (medijan 14,3% vs 13,8% kod bolesnika s EFLV<50% i ≥50%, P=0,009), bolesnika s E/A manje od 1 (medijan 14,2% vs 13,4% kod bolesnika s E/A <1 i ≥1, P=0,001), bolesnika s E/E' višim od 10 (medijan 14,3% vs 13,5% kod bolesnika s E/E'>10 i ≤10, P<0,001) i bolesnika s kombinacijom dvaju parametara E/A<1 i E/E'>10 (medijan 14,4% vs 13,5% kod bolesnika s i bez oba parametra, P<0,001).



Slika 5.2.: A) RDW vrijednosti su pozitivno korelirale s TIMI zbrojem, B) negativno korelirale s EFLV, C) negativno korelirale s E/A, i D) pozitivno korelirale s E/E'.

Dodatno, primijetili smo pozitivnu korelaciju između RDW i A (P=0,001, Rho=0,36). Nema statistički značajne korelacije između RDW i LVEDD (P=0,725), LVESD (P=0,404), E (P=0,330), sistoličke ekskurzije ravnine trikuspisnog prstena (TAPSE) (P=0,242), stupnja aortne regurgitacije (P=0,794), stupnja mitralne regurgitacije (P=0,093), stupnja trikuspisne regurgitacije (P=0,100), ili stupnja pulmonalne regurgitacije (P=0,247).

Koristeći analizu ROC krivulje, odredili smo optimalnu vrijednost RDW (cut-off point) za odjeljivanje bolesnika s i bez sistoličke/dijastoličke disfunkcije (slika 5.3.A-D).



Slika 5.3.: ROC krivulje RDW u kontekstu prepoznavanja bolesnika s A) EFLV<50%, B) E/A<1, C) E/E'>10 i D) kombinacije E/A<1 i E/E'>10.

RDW vrijednosti više od 14,1% su bile sposobne prepoznati bolesnike s EFLV<50% (AUC 0,667, P=0,007) s osjetljivošću od 60,6%, 95% C.I. [42,1 – 77,1], a specifičnošću 66,1%, 95% C.I. [52,2 – 78,2] i pozitivnim omjerom vjerojatnosti od 1,79, 95% C.I. [1,1 – 2,8], te negativnim omjerom vjerojatnosti od 0,6, 95% C.I. [0,4 – 0,9]. RDW vrijednosti više od 13,4% su bile sposobne prepoznati bolesnike s E/A<1 (AUC 0,708, P<0,001) osjetljivošću od 85,5%, 95% C.I. [74.2 - 93.7], specifičnošću od 59,4%, 95% C.I. [40,6 – 76,3], pozitivnim omjerom

vjerojatnosti 2,12, 95% C.I. [1,4 – 3,3], te negativnim omjerom vjerojatnosti od 0,24, 95% C.I. [0,1 – 0,5]. RDW vrijednosti više od 13,8% su bile sposobneprepoznati bolesnike s E/E'>10 (AUC 0,765, P<0,001) osjetljivošću od 80,5%, 95% C.I. [65,1 – 91,2], specifičnošću od 70,8%, 95% C.I. [55,9 – 83,0], pozitivnim omjerom vjerojatnosti od 2,76, 95% C.I. [1,7 – 4,4], te negativnim omjerom vjerojatnosti od 0,28, 95% C.I. [0,1 – 0,5]. RDW vrijednosti više od 13,8% su bile sposobne prepoznati kombinaciju omjera E/A<1 i E/E'>10 (AUC 0,806, P<0,001) osjetljivošću od 93,3%, 95% C.I. [77,9 – 99,2], specifičnošću od 67,8%, 95% C.I. [54,4 – 79,4], pozitivnim omjerom vjerojatnosti od 2,9, 95% C.I. [2,0 – 4,2], te negativnim omjerom vjerojatnosti od 0,098, 95% C.I. [0,03 – 0,4].

RDW je ostao statistički značajno povezan s odrednicama sistoličke (EFLV<50%) i dijastoličke disfunkcije (E/A<1, E/E'>10, kombinacija oba) u seriji logističkih regresijskih modela prilagođenih za dob, spol, TIMI zbroj, TIMI protok, vrijednost hemoglobina, "pain to balloon" vremena i vršne vrijednosti kreatin – kinaze (CK) (tablica 5.3.), potvrđujući time prediktivne sposobnosti RDW (sposobnost predviđanja razvoja sistoličke i dijastoličke disfunkcije nakon prilagodbe navedenih parametara).

Tablica 5.3.: Pregled logističkih regresijskih modela koji potvrđuje da povišeni RDW ostaje povezan s parametrima sistoličke i dijastoličke disfunkcije nakon prilagodbe potencijalnih zbunjujućih čimbenika.

	Model koji predviđa EFLV<50%	Model koji predviđa E/A<1	Model koji predviđa E/E'>10	Model koji predviđa E/A<1 i E/E'>10
Povišen RDW	OR=1,15 95% C.I. (4,48 – 17,43) P=0,031 *	OR=2,85 95% C.I. (9,63 – 32,56) P<0,001 *	OR=2,63 95% C.I. (10,7 – 43,54) P=0,001 *	OR=5,41 95% C.I. (37,23 – 256,37) P<0,001 *
TIMI zbroj	OR=1,07 95% C.I. (1,39 – 1,8) P=0,014 *	OR=0,91 95% C.I. (1,17 – 1,51) P=0,229	OR=0,86 95% C.I. (1,1 – 1,42) P=0,454	OR=0,88 95% C.I. (1,16 – 1,53) P=0,278
Razina hemoglobina	OR=0,99 95% C.I. (1,04 – 1,1) P=0,135	OR=0,98 95% C.I. (1,01 – 1,05) P=0,436	OR=0,98 95% C.I. (1.04 - 1.1) P=0,176	OR=0,96 95% C.I. (1,02 – 1,08) P=0,476
"Pain to balloon" vrijeme	OR=0,99 95% C.I. (1 – 1,01) P=0,605	OR=0,99 95% C.I. (1 - 1) P=0,261	OR=0,99 95% C.I. (1 – 1,01) P=0,465	OR=0,99 95% C.I. (1 - 1) P=0,328
TIMI protok	OR=0,17 95% C.I. (0,51 – 1,6) P=0,249	OR=0,41 95% C.I. (1,22 – 3,67) P=0,725	OR=0,27 95% C.I. (0,89 – 2,9) P=0,843	OR=0,33 95% C.I. (1,21 – 4,39) P=0,777
Vršni CK	OR=1 95% C.I. (1 - 1) P=0,044 *	OR=1 95% C.I. (1 - 1) P=0,439	OR=1 95% C.I. (1 - 1) P=0,761	OR=1 95% C.I. (1 - 1) P=0,894

Dob	OR=0,91 95% C.I. (0,97 – 1,04) P=0,384	OR=0,91 95% C.I. (0,97 – 1,03) P=0,275	OR=0,97 95% C.I. (1,04 – 1,11) P=0,263	OR=0,9 95% C.I. (0,97 – 1,05) P=0,467
Muški spol	OR=0,15 95% C.I. (0,7 – 3,18) P=0,644	OR=0,13 95% C.I. (0,49 – 1,83) P=0,290	OR=0,12 95% C.I. (0,54 – 2,52) P=0,434	OR=0,08 95% C.I. (0,47 – 2,6) P=0,383

Korištena je logistička regresija. * Statistički značajna vrijednost P<0,05

Dodatno, istražili smo kako se RDW ponaša pri predviđanju odrednica sistoličke i dijastoličke disfunkcije u usporedbi s drugim "upalnim biomarkerima", a koji imaju dokazanu povezanost kod CV zbivanja. Ovdje prije svega mislimo na MPV, NLR I PLR, a u seriji logističkih regresijskih modela (tablica 5.4.). Prediktivna svojstva RDW su ostala statistički značajna u svim modelima, sugerirajući time da RDW ima najsnažnija svojstva predikcije sistoličke i dijastoličke disfunkcije od svih navedenih parametara.

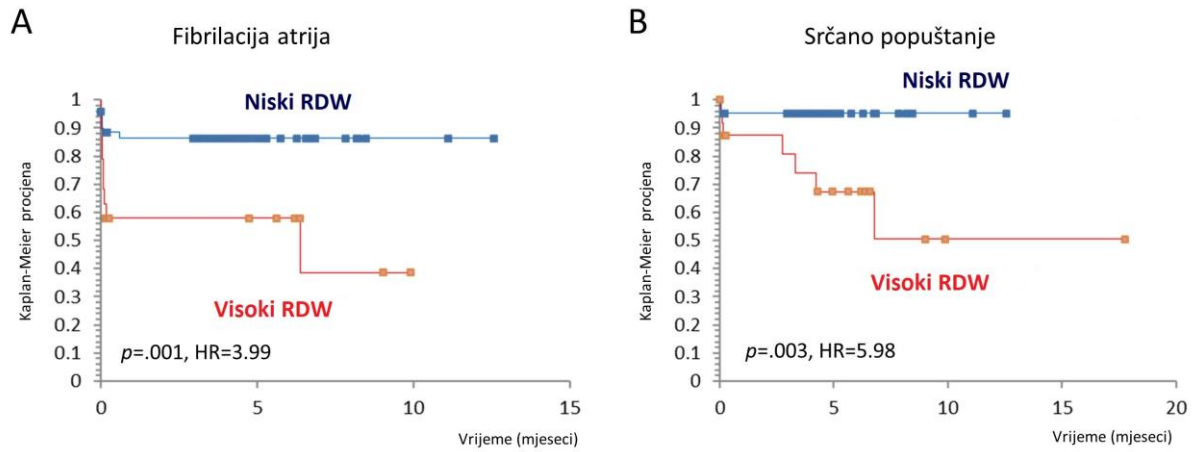
Tablica 5.4.: Pregled logističkih regresijskih modela koji prikazuju da povišeni RDW ostaje povezan s parametrima sistoličke i dijastoličke disfunkcije nakon prilagodbe MPV, NLR i PLR.

	Model koji predviđa EFLV<50%	Model koji predviđa E/A<1	Model koji predviđa E/E'>10	Model koji predviđa E/A<1 i E/E'>10
RDW	OR 1,95 95% C.I. [1,14 - 3.34] P=0,016 *	OR 1.93 95% C.I. [1,06 – 3,52] P=0,033 *	OR 1,99 95% C.I. [1,14 – 3,49] P=0,016 *	OR 2,38 95% C.I. [1,31 – 4,31] P=0,004 *
MPV	OR 1,12 95% C.I. [0,67 – 1,9] P=0,66	OR 1,79 95% C.I. [1 – 3,21] P=0,05	OR 1,38 95% C.I. [0,81 – 2,34] P=0,231	OR 1,31 95% C.I. [0,74 – 2,31] P=0,349
NLR	OR 1.1 95% C.I. [0,91 – 1,32] P=0,336	OR 1 95% C.I. [0,83 – 1,2] P=0,993	OR 0,9 95% C.I. [0,72 – 1,14] P=0,381	OR 0,76 95% C.I. [0,51 – 1,13] P=0,179
PLR	OR 1 95% C.I. [0,99 – 1,01] P=0,569	OR 1 95% C.I. [0,99 – 1,01] P=0,625	OR 1,01 95% C.I. [1 – 1,02] P=0,266	OR 1,01 95% C.I. [0,99 – 1,02] P=0,38

Korištena je logistička regresija. * Statistički značajna vrijednost P<0,05

5.5. RDW i klinički ishod

Koristeći metodu analize preživljenja, primjetili smo da bolesnici s višim RDW su imali statistički značajan rizik od razvoja FA u periodu nakon STEMI (optimalna cut-off vrijednost RDW je >14,5%, P=0,001, HR=3,99) te kliničke znakove srčanog popuštanja (optimalna cut-off vrijednost RDW >14,3%, P=0,003, HR=5,98). Sve je prikazano na slici 5.4.A-B.



Slika 5.4.: Viši RDW je značajno povezan s A) kraćim vremenom razvoja FA i B) kraćim vremenom razvoja kliničkih znakova srčanog popuštanja.

RDW nije pokazao statistički značajno veću povezanost s dužinom boravka u bolnici (P=0,303) ili s trombozom stenta (P=0,388). Iako su bolesnici s povišenim RDW imali tendenciju razvoja ostalih neželjenih ishoda, rezultati nisu dosegli statističku značajnost, uključujući opće preživljenje (P=0,082), velike neželjene srčane i cerebrovaskularne događaj (MACCEs) (P=0,07), krvarenje (P=0,098), reinfarkte (P=0,116), ugradnju aortokoronarnih premosnica (CABG) (P=0,207) ili moždani udar (P=0,083). Nedostatak statistički značajnih rezultata ne znači nužno da promatrane povezanosti ne postoje, a naša je studija vjerojatno nedostatna za otkrivanje statističke značajnosti zbog relativno malog broja događaja, ali i ispitanika.

6. RASPRAVA

Prema našim dosadašnjim spoznajama, naše je istraživanje prva koje je usporedila prediktivna svojstva RDW u promatranju konteksta sistoličke i dijastoličke disfunkcije u bolesnika s akutnim STEMI i PCI i usporedila snagu RDW s drugim upalnim biomarkerima izvedenim iz kompletne krvne slike.

Stariji bolesnici u našem istraživanju imali su povišene vrijednosti RDW-a, nalaz koji je u skladu s nalazima Hoffmannove studije, koja je ovu snažnu povezanost dobi i povišenog RDW nazvao "univerzalnom biološkom značajkom" (79). Druge autorske skupine potvrdile su povezanost starenja s povećanjem RDW u općoj populaciji (80, 81). Primijetili smo da je RDW značajno povezan s nekim od klasičnih faktora rizika CV, kao što su HA i hiperlipoproteinemija, ali je također bilo iznenađujuće da je RDW bio povezan s nepušenjem. Čini se kako i pušenje i RDW odražavaju visok rizik za razvoj CV incidenata, pa su bolesnici koji nisu pušili bili opterećeni CV rizikom na drugačiji način (koji se manifestira visokim RDW) i razvili su STEMI unatoč pozitivnim životnim navikama. Zanimljivo je da, unatoč činjenici da nismo uspjeli dokazati statistički značajnu povezanost između HbA1C i RDW, nekoliko je drugih studija potvrdilo tu povezanost u bolesnika bez šećerne bolesti (82) ili u općoj populaciji starijih bolesnika (83). HbA1C je imao utjecaja na ozbiljnost koronarne bolesti, što je također vidljivo kod RDW-a, te bi stoga mogao postojati mehanizam povezanosti tih dvaju entiteta (14, 15, 84). U našoj studiji nije bilo statistički značajne korelacije između CRP i RDW.

Međutim, značajna i stupnjevita korelacija između RDW-a i visoko osjetljivog CRP-a postoji neovisno o brojnim zbunjujućim čimbenicima u velikoj skupini ispitanika u općoj populaciji (85). Stoga se smatra da RDW predstavlja supkliničku upalu i prihvaća se kao upalni biomarker, koji potencijalno objašnjava snažna prognostička svojstva u različitim benignim i malignim bolestima.

U našem istraživanju, povišen RDW bio je prediktor sistoličke i dijastoličke disfunkcije nakon STEMI i PCI. Bilo je značajnih univarijatnih i multivarijatnih korelacija između povišenih vrijednosti RDW i parametara sistoličke i dijastoličke disfunkcije. Prema našim podacima, čini se da RDW bolje raspoznaje bolesnika s dijastoličkom u usporedbi sa sistoličkom disfunkcijom, a RDW vrijednosti ≤ 13,8% mogu biti korisne za isključivanje kombiniranog E/A<1 i E/E>10 stanja zbog dobrog negativnog omjera vjerojatnosti. U multivarijantnim analizama RDW je

ostao statistički značajno povezan s odrednicama sistoličke (EF <50%) i dijastoličke disfunkcije (E/A<1, E/E'> 10, kombinacija oba) u nizu logističkih regresijskih modela prilagođenih potencijalnim zbunjujućim čimbenicima (dob, spolu, TIMI zbroj, vrijednost hemoglobina, "pain to balloon" vrijeme, vršna vrijednost CK – prezentirano u Tablici 3), što pokazuje da RDW nosi dodatna prediktivna svojstva za TIMI rezultat i može predvidjeti razvoj sistoličke i dijastoličke disfunkcije nakon prilagodbe gore navedenim parametrima. Uz naše istraživanje, i Karakas je utvrdio da je povišen RDW pri prijemu povezan sa sistoličnom disfunkcijom nakon STEMI-a i kasnijeg PCI (86), što je u skladu i s našim rezultatima. Ishemija miokarda također dovodi do dijastoličke disfunkcije. Procjena dijastoličke disfunkcije također ima dijagnostičku i prognostičku ulogu u liječenju koronarne bolesti (87, 88). Naše istraživanje pokazuje da povišen RDW može pomoći u prepoznavanju pacijenata koji mogu biti posebno pogođeni ishemijom miokarda. Međutim, u svjetlu najnovijih istraživanja, postoji mnogo ljudi sa supkliničkom dijastoličkom disfunkcijom (40), a nepoznato je koliko je pacijenata imalo asimptomatsku dijastoličku disfunkciju prije nego što su oboljeli od STEMI-ja i ušli u naše istraživanje.

Ateroskleroza je progresivna bolest upalne prirode (89). Nekoliko je studija potvrdilo povezanost upalnih biomarkera i ozbiljnosti koronarnih bolesti (90-92). Povišen NRL predviđa dugoročnu smrtnost nakon PCI (93). Povišen MPV, pokazatelj povećanih i aktiviranih trombocita (94), korelira s nestabilnom anginom i AMI (95). Uysal i sur. sugerirao je da su NLR i MPV prediktori teške ateroskleroze pomoću Genzinijevog zbroja (96). Nedavno je novi upalni biomarker, PLR, povezan s ozbiljnošću koronarne bolesti (97). U slučajevima kontinuirane upale, broj limfocita se smanjuje zbog povećane apoptoze limfocita. U našem istraživanju također smo potvrdili da je RDW značajno povišen u bolesnika s limfopenijom. Ispitali smo povezanost gore spomenutih upalnih biomarkera i potvrdili da RDW ostaje najjači prediktor sistoličke i dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke nakon STEMI i PCI.

U našem istraživanju nije bilo značajne razlike između skupina u odnosu na lokalizaciju AMI, "pain to baloon" vrijeme, te stupanj oštećenja miokarda koji je izražen pomoću biomarkera nekroze miokarda - cTnI. Neki su autori uzimali u obzir samo akutne infarkte miokarda lokalizacije proksimalnog i srednjeg segmenta prednje lijeve silazne arterije (anteroseptalni AMI), kao i TIMI protok III nakon PCI-a i vrijeme "pain to baloon" manje od šest sati (86).

Nadalje, spomenuli smo da je povišen RDW bio povezan s lošijim kliničkim rezultatima kod bolesnika koji boluju od koronarne bolesti, akutnog koronarnog sindroma ili AMI (11-13, 98). RDW je također povezan s težinom koronarne bolesti (14, 15). Sukladno studiji od Karabuluta

i suradnika, našli smo statistički značajan rastući trend u udjelu pacijenata s povišenim RDW koji kao krajnji rezultat imaju niži TIMI protok nakon PCI. U ovoj studiji RDW je bio nezavisni prediktor abnormalne reperfuzije (99). Naprotiv, Ilhan i suradnici utvrdili su odnos između povišenog RDW-a i bolničke smrtnosti nakon STEMI, ali ne i lošijeg TIMI protoka nakon intervencije (100).

U skladu s Dabbahovom studijom (12), naše je istraživanje potvrdilo značajno povećanje broja akutnog popuštanja srca nakon STEMI. Učestalost FA nakon STEMI može dosegnuti do 13,3% (101). RDW predviđa novonastalu FA nakon CABG-a (28). Vrlo malo studija govori o povezanosti između povišenog RDW-a i učestalosti FA nakon STEMI (102), no naši rezultati podupiru ovu tvrdnju. S druge strane, nije bilo povezanosti između RDW i tromboze unutar potpornice, kao što je pokazao Tuncez u svojoj studiji (27). Glavna ograničenja našeg istraživanja bila bi mali broj bolesnika i činjenica da je istraživanje vršeno u jednom centru. Drugo ograničenje moglo bi biti činjenica da su sve lokalizacije STEMI bile uključene u studiju, iako nismo pronašli statistički značajne razlike u lokalizaciji AMI, "pain to baloon" vremenu ili stupnju oštećenja miokarda. Ipak, izvršili smo prospektivnu studiju koja daje zanimljiva opažanja u pogledu korisnosti RDW u okolnostima bolesnika s AMI.

7. ZAKLJUČAK

1. Povišen RDW, čak i nakon prilagodbe na nekoliko zbunjujućih čimbenika (dob, spol, TIMI protok, TIMI zbroj, "pain to balloon" vrijeme, vršni CK, vrijednost hemoglobina) ostao je značajno povezan s parametrima sistoličke i dijastoličke disfunkcije nakon STEMI s posljedičnom PCI. Ovaj odnos je posebno zanimljiv kada se razmatra RDW i kombinacija parametara dijastoličke disfunkcije, gdje ima dobar potencijal kao probirni test za predviđanje razvoja ove komplikacije (P<0,001).
2. U usporedbi s drugim upalnim biomarkerima (MPV, NLR, PLR), RDW je ostao najjači prediktor sistoličke (P=0,016) i dijastoličke disfunkcije (P=0,004 za kombinaciju omjera E/A i E/E') u bolesnika nakon STEMI.
3. Viši je RDW statistički značajno povezan s razvojem FA i srčanog popuštanja nakon STEMI.

8. SAŽETAK

CILJ: Postoji evidentna povezanost između povišene vrijednosti širine volumena eritrocita (RDW) i ultrasoničnih parametara sistoličke i dijastoličke disfunkcije. Naš cilj je bio dodatno ispitati povezanost RDW u bolesnika koji su preboljeli STEMI i analizirati prediktivne karakteristike u smislu sistoličke i dijastoličke disfunkcije.

METODE: 89 bolesnika sa STEMI je prospektivno analizirano. Vrijednost RDW je određena za vrijeme STEMI, a potom je komparirana s parametrima sistoličke i dijastoličke funkcije 5. – 7. dan nakon STEMI pomoću transtorakalnog ultrazvuka. Usto smo usporedili laboratorijske podatke i klinički ishod nakon STEMI s RDW.

REZULTATI: Medijan RDW je bio 13,9%, te između ostalog, RDW je bio statistički značajno povezan sa starijom dobi (P<0,001), arterijskom hipertenzijom (P=0,017), hiperlipoproteinemijom (P=0,037), nepušenjem (P=0,027), povišenim Thrombolysis In Myocardial Infarction score (P=0,004) i višežilnom koronarnom bolešću (P=0,007). Viši RDW je utvrđen u bolesnika s parametrima sistoličke i dijastoličke disfunkcije (EFLV) <50% (P=0,009), omjer ranog/kasnog transmitralnog dijastoličkog vala punjenja (E/A) <1 (P=0,001), omjer vršne brzine ranog transmitralnog vala i rane dijastoličke brzine gibanja mitralnog prstena (E/E') >10 (P<0,001) te kombinacije tih dvaju omjera E/A<1 and E/E'>10 (P<0,001)). Najbolje osobine diskriminacije su uočene kod kombinacije omjera E/A<1 and E/E'>10. RDW je ostao značajno povezan s navedenim parametrima u seriji multivarijatnih regresijskih modela.

ZAKLJUČAK: Više vrijednosti RDW su značajno povezane s parametrima sistoličke i dijastoličke disfunkcije, čak i nakon prilagodbe na nekoliko zbunjujućih čimbenika u kontekstu bolesnika s preboljelim STEMI i posljedične perkutane koronarne intervencije. Čini se da RDW bolje diskriminira bolesnike s dijastoličkom u odnosu na sistoličku disfunkciju. Uspoređujemo li ostale biomarkere upale, RDW je ostao najjači prediktor sistoličke (P=0,016) i dijastoličke disfunkcije (P=0,004 za kombinaciju omjera E/A i E/E'). Bolesnici s poveišenim RDW češće uđu u FA ili dožive srčano popuštanje nakon STEMI.

Ključne riječi: Širina volumena eritrocita; Infarkt miokarda s uzdignutom ST spojnicom; Sistolička disfunkcija; Dijastolička disfunkcija

9. SUMMARY

Correlation between RDW values and echocardiographic parameters of systolic and diastolic left ventricular function in patients with ST – elevation myocardial infarction

OBJECTIVE: Evident association between elevated red cell distribution width (RDW) and ultrasonic parameters of both systolic and diastolic heart dysfunction exsists. We aimed to further investigate the associations of RDW in patients who suffered from ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and to evaluate its predictive properties regarding systolic and diastolic dysfunction.

METHODS: A total of 89 patients with STEMI were prospectively analysed. RDW was obtained at the time of STEMI and compared to the parameters of systolic and diastolic dysfunction obtained by transthoracic heart ultrasound on the fifth through seventh day post-STEMI. We also compared laboratory data and clinical outcome with RDW.

RESULTS: The median RDW was 13,9%, and among other factors, RDW was significantly associated with older age (P<0,001), arterial hypertension (P=0,017), hyperlipoproteinaemia (P=0,037), non-smoking (P=0,027), increased Thrombolysis In Myocardial Infarction score (P=0,004) and multi-vessel disease (P=0,007). A higher RDW was observed in patients with parameters that indicated systolic and diastolic dysfunction (ejection fraction of the left ventricle (EFLV) <50% (P=0,009), early/late diastolic filling wave ratio (E/A) <1 (P=0,001), ratio of peak early transmitral velocity and early diastolic annular velocity (E/E') >10 (P<0,001) and combined E/A<1 and E/E'>10 (P<0,001)). The best discriminatory properties were observed for combined E/A<1 and E/E'>10. RDW remained significantly associated with the aforementioned parameters in a series of multivariate regression models.

CONCLUSION: Elevated RDW is significantly associated with the parameters of systolic and diastolic dysfunction even after adjusting for several confounding factors in the setting of STEMI and subsequent percutaneous coronary intervention. RDW seems to be better at discriminating patients with diastolic rather than systolic dysfunction. Comparing with other inflammatory biomarkers, RDW remained the strongerst predictor of systolic (P=0.016) and

diastolic dysfunction (P=0,004 for combination of both ratios E/A and E/E'). Patients with elevated RDW suffer more often from atrial fibrillation and heart failure after STEMI.

Keywords: Red cell distribution width; ST segment elevation myocardial infarction; Systolic dysfunction; Diastolic dysfunction

10. LITERATURA:

1. Bessman JD, Gilmer PR, Jr., Gardner FH. Improved classification of anemias by MCV and RDW. Am J Clin Pathol. 1983;80(3):322-6.
2. Demir A, Yarali N, Fisgin T, Duru F, Kara A. Most reliable indices in differentiation between thalassemia trait and iron deficiency anemia. Pediatr Int. 2002;44(6):612-6.
3. Lin CK, Lin JS, Chen SY, Jiang ML, Chiu CF. Comparison of hemoglobin and red blood cell distribution width in the differential diagnosis of microcytic anemia. Arch Pathol Lab Med. 1992;116(10):1030-2.
4. Buttarello M, Plebani M. Automated blood cell counts: state of the art. Am J Clin Pathol. 2008;130(1):104-16.
5. Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, Lippi G. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. Clin Chem Lab Med. 2011;50(4):635-41.
6. Van den Bossche J, Devreese K, Malfait R, Van de Vyvere M, Wauters A, Neeis H, et al. Reference intervals for a complete blood count determined on different automated haematology analysers: Abx Pentra 120 Retic, Coulter Gen-S, Sysmex SE 9500, Abbott Cell Dyn 4000 and Bayer Advia 120. Clin Chem Lab Med. 2002;40(1):69-73.
7. Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting. Int J Lab Hematol. 2009;31(3):277-97.
8. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. J Am Coll Cardiol. 2007;50(1):40-7.
9. Forhecz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohaszka Z, Janoskuti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. Am Heart J. 2009;158(4):659-66.
10. van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, van der Meer P, Felker GM, Januzzi JL, Jr. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. Eur J Heart Fail. 2010;12(2):129-36.
11. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, Battala VR, Poludasu S, Eng C, et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. Int J Cardiol. 2010;141(2):141-6.

12. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2010;105(3):312-7.
13. Osadnik T, Strzelczyk J, Hawranek M, Lekston A, Wasilewski J, Kurek A, et al. Red cell distribution width is associated with long-term prognosis in patients with stable coronary artery disease. BMC Cardiovasc Disord. 2013;13:113.
14. Akin F, Kose N, Ayca B, Katkat F, Duran M, Uysal OK, et al. Relation between red cell distribution width and severity of coronary artery disease in patients with acute myocardial infarction. Angiology. 2013;64(8):592-6.
15. Ma FL, Li S, Li XL, Liu J, Qing P, Guo YL, et al. Correlation of red cell distribution width with the severity of coronary artery disease: a large Chinese cohort study from a single center. Chin Med J (Engl). 2013;126(6):1053-7.
16. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M, et al. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. Circulation. 2008;117(2):163-8.
17. Sangoi MB, Guarda Ndos S, Rodel AP, Zorzo P, Borges PO, Cargnin LP, et al. Prognostic value of red blood cell distribution width in prediction of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. Clin Lab. 2014;60(8):1351-6.
18. Sun XP, Chen WM, Sun ZJ, Ding XS, Gao XY, Liang SW, et al. Impact of red blood cell distribution width on long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction. Cardiology. 2014;128(4):343-8.
19. Lippi G, Filippozzi L, Montagnana M, Salvagno GL, Franchini M, Guidi GC, et al. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width on admission in patients with acute coronary syndromes. Clin Chem Lab Med. 2009;47(3):353-7.
20. Tanboga IH, Topcu S, Nacar T, Aksakal E, Kalkan K, Kiki I, et al. Relation of coronary collateral circulation with red cell distribution width in patients with non-ST elevation myocardial infarction. Clin Appl Thromb Hemost. 2014;20(4):411-5.
21. Tanboga IH, Topcu S, Aksakal E, Kalkan K, Sevimli S, Acikel M. Determinants of angiographic thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Clin Appl Thromb Hemost. 2014;20(7):716-22.
22. Isik T, Kurt M, Ayhan E, Tanboga IH, Ergelen M, Uyarel H. The impact of admission red cell distribution width on the development of poor myocardial perfusion after primary percutaneous intervention. Atherosclerosis. 2012;224(1):143-9.

23. Yildiz A, Tekiner F, Karakurt A, Sirin G, Duman D. Preprocedural red blood cell distribution width predicts bare metal stent restenosis. Coron Artery Dis. 2014;25(6):469-73.
24. Zhao K, Li YJ, Gao S. Role of red blood cell distribution in predicting drug-eluting stent restenosis in patients with stable angina pectoris after coronary stenting. Coron Artery Dis. 2015;26(3):220-4.
25. Fatemi O, Torguson R, Chen F, Ahmad S, Badr S, Satler LF, et al. Red cell distribution width as a bleeding predictor after percutaneous coronary intervention. Am Heart J. 2013;166(1):104-9.
26. Akin F, Celik O, Altun I, Ayca B, Ozturk D, Satilmis S, et al. Relation of red cell distribution width to contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing a primary percutaneous coronary intervention. Coron Artery Dis. 2015;26(4):289-95.
27. Tuncez A, Cetin MS, Cetin EH, Ylmaz S, Korkmaz A, Ucar FM. Association between RDW and stent thrombosis in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Medicine (Baltimore). 2017;96(5):e5986.
28. Ertas G, Aydin C, Sonmez O, Erdogan E, Turfan M, Tasal A, et al. Red cell distribution width predicts new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Scand Cardiovasc J. 2013;47(3):132-5.
29. Liu T, Shao Q, Miao S, Liu E, Xu G, Yuan R, et al. Red cell distribution width as a novel, inexpensive marker for paroxysmal atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2014;171(2):e52-3.
30. Adamsson Eryd S, Borne Y, Melander O, Persson M, Smith JG, Hedblad B, et al. Red blood cell distribution width is associated with incidence of atrial fibrillation. J Intern Med. 2014;275(1):84-92.
31. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. Circulation. 2002;105(12):1503-8.
32. Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. J Card Fail. 2007;13(7):569-76.
33. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. J Am Coll Cardiol. 2004;43(3):317-27.
34. Celik A, Koc F, Kadi H, Ceyhan K, Erkorkmaz U, Burucu T, et al. Relationship between red cell distribution width and echocardiographic parameters in patients with diastolic heart failure. Kaohsiung J Med Sci. 2012;28(3):165-72.

35. Dahlstrom U. Can natriuretic peptides be used for the diagnosis of diastolic heart failure? Eur J Heart Fail. 2004;6(3):281-7.
36. Nakao S, Goda A, Yuba M, Otsuka M, Matsumoto M, Yoshida C, et al. Characterization of left ventricular filling abnormalities and its relation to elevated plasma brain natriuretic peptide level in acute to chronic diastolic heart failure. Circ J. 2007;71(9):1412-7.
37. Tugcu A, Yildirimturk O, Aytekin S. [The diagnostic value of N-terminal B-type natriuretic peptide in diastolic heart failure: comparison with echocardiographic findings]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2009;37(2):112-21.
38. Oh J, Kang SM, Hong N, Choi JW, Lee SH, Park S, et al. Relation between red cell distribution width with echocardiographic parameters in patients with acute heart failure. J Card Fail. 2009;15(6):517-22.
39. Gromadzinski L, Januszko-Giergielewicz B, Pruszczyk P. Red cell distribution width is an independent factor for left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2015;19(4):616-25.
40. Senthong V, Hudec T, Neale S, Wu Y, Hazen SL, Tang WH. Relation of Red Cell Distribution Width to Left Ventricular End-Diastolic Pressure and Mortality in Patients With and Without Heart Failure. Am J Cardiol. 2017;119(9):1421-7.
41. Zalawadiya SK, Veeranna V, Panaich SS, Afonso L. Red cell distribution width and risk of peripheral artery disease: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. Vasc Med. 2012;17(3):155-63.
42. Demirtas S, Karahan O, Yazici S, Guclu O, Caliskan A, Yavuz C, et al. The relationship between complete blood count parameters and Fontaine's Stages in patients with peripheral arterial disease. Vascular. 2014;22(6):427-31.
43. Ye Z, Smith C, Kullo IJ. Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease. Am J Cardiol. 2011;107(8):1241-5.
44. Ramirez-Moreno JM, Gonzalez-Gomez M, Ollero-Ortiz A, Roa-Montero AM, Gomez-Baquero MJ, Constantino-Silva AB. Relation between red blood cell distribution width and ischemic stroke: a case-control study. Int J Stroke. 2013;8(6):E36.
45. Kaya A, Isik T, Kaya Y, Enginyurt O, Gunaydin ZY, Iscanli MD, et al. Relationship between red cell distribution width and stroke in patients with stable chronic heart failure: a propensity score matching analysis. Clin Appl Thromb Hemost. 2015;21(2):160-5.

46. Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. J Neurol Sci. 2009;277(1-2):103-8.
47. Kim J, Kim YD, Song TJ, Park JH, Lee HS, Nam CM, et al. Red blood cell distribution width is associated with poor clinical outcome in acute cerebral infarction. Thromb Haemost. 2012;108(2):349-56.
48. Ntaios G, Gurer O, Faouzi M, Aubert C, Michel P. Red cell distribution width does not predict stroke severity or functional outcome. Int J Stroke. 2012;7(1):2-6.
49. Rhodes CJ, Wharton J, Howard LS, Gibbs JS, Wilkins MR. Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Heart. 2011;97(13):1054-60.
50. Hampole CV, Mehrotra AK, Thenappan T, Gomberg-Maitland M, Shah SJ. Usefulness of red cell distribution width as a prognostic marker in pulmonary hypertension. Am J Cardiol. 2009;104(6):868-72.
51. Zorlu A, Bektasoglu G, Guven FM, Dogan OT, Gucuk E, Ege MR, et al. Usefulness of admission red cell distribution width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism. Am J Cardiol. 2012;109(1):128-34.
52. Ozsu S, Ozcelik N, Oztuna F, Ozlu T. Prognostic value of red cell distribution width in patients with sarcoidosis. Clin Respir J. 2015;9(1):34-8.
53. Sen HS, Abakay O, Tanrikulu AC, Sezgi C, Taylan M, Abakay A, et al. Is a complete blood cell count useful in determining the prognosis of pulmonary embolism? Wien Klin Wochenschr. 2014;126(11-12):347-54.
54. Xi Q, Wang Y, Liu Z, Zhao Z, Luo Q. Red cell distribution width predicts chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with acute pulmonary embolism in a long-term follow-up. Clin Chem Lab Med. 2014;52(9):e191-5.
55. Abul Y, Ozsu S, Korkmaz A, Bulbul Y, Orem A, Ozlu T. Red cell distribution width: a new predictor for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. Chron Respir Dis. 2014;11(2):73-81.
56. Zoller B, Melander O, Svensson P, Engstrom G. Red cell distribution width and risk for venous thromboembolism: a population-based cohort study. Thromb Res. 2014;133(3):334-9.
57. Demir R, Saritemur M, Ozel L, Ozdemir G, Emet M, Ulvi H. Red cell distribution width identifies cerebral venous sinus thrombosis in patients with headache. Clin Appl Thromb Hemost. 2015;21(4):354-8.

58. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. Arch Intern Med. 2009;169(5):515-23.
59. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. Arch Intern Med. 2009;169(6):588-94.
60. Zalawadiya SK, Veeranna V, Panaich SS, Afonso L, Ghali JK. Gender and ethnic differences in red cell distribution width and its association with mortality among low risk healthy United state adults. Am J Cardiol. 2012;109(11):1664-70.
61. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010;65(3):258-65.
62. Hunziker S, Stevens J, Howell MD. Red cell distribution width and mortality in newly hospitalized patients. Am J Med. 2012;125(3):283-91.
63. Mucsi I, Ujszaszi A, Czira ME, Novak M, Molnar MZ. Red cell distribution width is associated with mortality in kidney transplant recipients. Int Urol Nephrol. 2014;46(3):641-51.
64. Garbharran U, Chinthapalli S, Hopper I, George M, Back DL, Dockery F. Red cell distribution width is an independent predictor of mortality in hip fracture. Age Ageing. 2013;42(2):258-61.
65. Senol K, Saylam B, Kocaay F, Tez M. Red cell distribution width as a predictor of mortality in acute pancreatitis. Am J Emerg Med. 2013;31(4):687-9.
66. Jo YH, Kim K, Lee JH, Kang C, Kim T, Park HM, et al. Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock. Am J Emerg Med. 2013;31(3):545-8.
67. Meynaar IA, Knook AH, Coolen S, Le H, Bos MM, van der Dijs F, et al. Red cell distribution width as predictor for mortality in critically ill patients. Neth J Med. 2013;71(9):488-93.
68. Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H. Red cell distribution width is associated with hospital mortality in unselected critically ill patients. J Thorac Dis. 2013;5(6):730-6.
69. Wang F, Pan W, Pan S, Ge J, Wang S, Chen M. Red cell distribution width as a novel predictor of mortality in ICU patients. Ann Med. 2011;43(1):40-6.

70. Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Christopher KB. Red cell distribution width and all-cause mortality in critically ill patients. Crit Care Med. 2011;39(8):1913-21.
71. Purtle SW, Moromizato T, McKane CK, Gibbons FK, Christopher KB. The association of red cell distribution width at hospital discharge and out-of-hospital mortality following critical illness*. Crit Care Med. 2014;42(4):918-29.
72. Majercik S, Fox J, Knight S, Horne BD. Red cell distribution width is predictive of mortality in trauma patients. J Trauma Acute Care Surg. 2013;74(4):1021-6.
73. Dorgalaleh A, Mahmoodi M, Varmaghani B, Kiani Node F, Saeeidi Kia O, Alizadeh S, et al. Effect of thyroid dysfunctions on blood cell count and red blood cell indice. Iran J Ped Hematol Oncol. 2013;3(2):73-7.
74. Vaya A, Rivera L, Todoli J, Hernandez JL, Laiz B, Ricart JM. Haematological, biochemical and inflammatory parameters in inactive Behcet's disease. Its association with red blood cell distribution width. Clin Hemorheol Microcirc. 2014;56(4):319-24.
75. Vaya A, Alis R, Hernandez JL, Calvo J, Mico L, Romagnoli M, et al. RDW in patients with systemic lupus erythematosus. Influence of anaemia and inflammatory markers. Clin Hemorheol Microcirc. 2013;54(3):333-9.
76. Yesil A, Senates E, Bayoglu IV, Erdem ED, Demirtunc R, Kurdas Ovunc AO. Red cell distribution width: a novel marker of activity in inflammatory bowel disease. Gut Liver. 2011;5(4):460-7.
77. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr. 2005;18(12):1440-63.
78. Lucijanic M. Survival analysis in clinical practice: analyze your own data using an Excel workbook. Croat Med J. 2016;57(1):77-9.
79. Hoffmann JJ, Nabbe KC, van den Broek NM. Effect of age and gender on reference intervals of red blood cell distribution width (RDW) and mean red cell volume (MCV). Clin Chem Lab Med. 2015;53(12):2015-9.
80. Lippi G, Salvagno GL, Guidi GC. Red blood cell distribution width is significantly associated with aging and gender. Clin Chem Lab Med. 2014;52(9):e197-9.

81. Alis R, Fuster O, Rivera L, Romagnoli M, Vaya A. Influence of age and gender on red blood cell distribution width. Clin Chem Lab Med. 2015;53(2):e25-8.
82. Veeranna V, Zalawadiya SK, Panaich SS, Ramesh K, Afonso L. The association of red cell distribution width with glycated hemoglobin among healthy adults without diabetes mellitus. Cardiology. 2012;122(2):129-32.
83. Lippi G, Targher G, Salvagno GL, Guidi GC. Increased red blood cell distribution width (RDW) is associated with higher glycosylated hemoglobin (HbA1c) in the elderly. Clin Lab. 2014;60(12):2095-8.
84. Garg N, Moorthy N, Kapoor A, Tewari S, Kumar S, Sinha A, et al. Hemoglobin A(1c) in nondiabetic patients: an independent predictor of coronary artery disease and its severity. Mayo Clin Proc. 2014;89(7):908-16.
85. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. Arch Pathol Lab Med. 2009;133(4):628-32.
86. Karakas MS, Korucuk N, Tosun V, Altekin RE, Koc F, Ozbek SC, et al. Red cell distribution width and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict left ventricular dysfunction in acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction. J Saudi Heart Assoc. 2016;28(3):152-8.
87. Du LJ, Dong PS, Jia JJ, Fan XM, Yang XM, Wang SX, et al. Association between left ventricular end-diastolic pressure and coronary artery disease as well as its extent and severity. Int J Clin Exp Med. 2015;8(10):18673-80.
88. Ohara T, Little WC. Evolving focus on diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease. Curr Opin Cardiol. 2010;25(6):613-21.
89. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340(2):115-26.
90. Yilmaz M, Korkmaz H, Bilen MN, Uku O, Kurtoglu E. Could neutrophil/lymphocyte ratio be an indicator of coronary artery disease, coronary artery ectasia and coronary slow flow? J Int Med Res. 2016;44(6):1443-53.
91. Sharma K, Patel AK, Shah KH, Konat A. Is Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio a Predictor of Coronary Artery Disease in Western Indians? Int J Inflam. 2017;2017:4136126.
92. Sansanayudh N, Anothaisintawee T, Muntham D, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2014;175(3):433-40.

93. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2006;97(7):993-6.
94. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? Clin Appl Thromb Hemost. 2003;9(3):177-90.
95. Lippi G, Filippozzi L, Salvagno GL, Montagnana M, Franchini M, Guidi GC, et al. Increased mean platelet volume in patients with acute coronary syndromes. Arch Pathol Lab Med. 2009;133(9):1441-3.
96. Uysal HB, Dagli B, Akgullu C, Avcil M, Zencir C, Ayhan M, et al. Blood count parameters can predict the severity of coronary artery disease. Korean J Intern Med. 2016;31(6):1093-100.
97. Yuksel M, Yildiz A, Oylumlu M, Akyuz A, Aydin M, Kaya H, et al. The association between platelet/lymphocyte ratio and coronary artery disease severity. Anatol J Cardiol. 2015;15(8):640-7.
98. Tenekecioglu E, Yilmaz M, Yontar OC, Bekler A, Peker T, Karaagac K, et al. Red blood cell distribution width is associated with myocardial injury in non-ST-elevation acute coronary syndrome. Clinics (Sao Paulo). 2015;70(1):18-23.
99. Karabulut A, Uyarel H, Uzunlar B, Cakmak M. Elevated red cell distribution width level predicts worse postinterventional thrombolysis in myocardial infarction flow reflecting abnormal reperfusion in acute myocardial infarction treated with a primary coronary intervention. Coron Artery Dis. 2012;23(1):68-72.
100. Ilhan E, Guvenc TS, Altay S, Cagdas M, Calik AN, Karaca M, et al. Predictive value of red cell distribution width in intrahospital mortality and postintervention thrombolysis in myocardial infarction flow in patients with acute anterior myocardial infarction. Coron Artery Dis. 2012;23(7):450-4.
101. Saczynski JS, McManus D, Zhou Z, Spencer F, Yarzebski J, Lessard D, et al. Trends in atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2009;104(2):169-74.
102. Karatas MB, Canga Y, Ipek G, Ozcan KS, Gungor B, Durmus G, et al. Association of admission serum laboratory parameters with new-onset atrial fibrillation after a primary percutaneous coronary intervention. Coron Artery Dis. 2016;27(2):128-34.

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNE INFORMACIJE Jasmina Ćatić



Kušlanova 5A, 10000 Zagreb, Hrvatska

+385912577725

jcjasmina@gmail.com

Spol ženski | Datum rođenja 18/06/1974 | Državljanstvo Hrvatsko

Obrana doktorske disertacije

RADNO ISKUSTVO

15.07. 1999. - 15.07. 2000.	liječnik pripravnik KB Osijek, Osijek
17.09. 2000. - 01.12. 2004.	mediciski stručni suradnik u Merck Sharp and Dohme Inc.
01.12 2004.- 21.12. 2010.	specijalizacija interne medicine KB Dubrava, Zagreb
22.12. 2008 – 14.04.2013.	uža specijalizacija iz kardiologije, KB Dubrava, Zagreb
22.12. 2008 – ……	subspecijalist kardiolog, KB Dubrava, Zagreb

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

1989. – 1993.	Srednja medicinska škola Osijek
1993. – 1999.	Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Studij medicine u Osijeku
2013. – 2016.	Poslijediplomski doktorski studij – Biomedicina I zdravstvo

OSOBNE VJEŠTINE

Materinski jezik Hrvatski

Ostali jezici	RAZUMIJEVANJE		GOVOR		PISANJE
	Slušanje	Čitanje	Govorna interakcija	Govorna produkcija	
Engleski	B1/B2	B1/B2	B1/B2	B1/B2	B1/B2
Njemački	B1/B2	B1/B2	B1/B2	B1/B2	B1/B2

Komunikacijske vještine

Professional communication skills
Professional presentation skils,
Advance questioning techniques skills

Poslovne vještine

Training of good clinical practice
Doplerska analiza perifernog arterijskog I venskog sustava, tečaj I kategorije
4D echosonography imaging TTE and TEE

Digitalne vještine

SAMOPROCJENA				
Obrada informacija	Komunikacija	Stvaranje sadržaja	Sigurnost	Rješavanje problema
Iskusni korisnik	Iskusni korisnik	Iskusni korisnik	Samostalni korisnik	Samostalni korisnik

Vozačka dozvola

B kategorije

DODATNE INFORMACIJE

Članstva

Član Hrvatskog društva za osteoporozu
Član Hrvatskog kardiološkog društva
Član Hrvatske liječničke Komore

PRILOZI

RADOVI,

KONGRESNA PRIOPĆENJA

CC PUBLIKACIJE

1. Jerkic H, Letilovic T, Stipinovic M, Pocanic D, Catic J, Knotek M. Association of chronic kidney disease with periprocedural myocardial injury after elective stent implantation: A single center prospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2016;95(45):e5381.

2. Susic L, Baraban V, Vincelj J, Maricic L, Catic J, Blazekovic R, et al. Dilemma in clinical diagnosis of right ventricular masses. J Clin Ultrasound. 2017;45(6):362-9.

KONGRESNA PRIOPĆENJA

1. Jakšić Jurinjak S, Stipčević M, Starčević B, Vincelj J, Ćatić J, Rudan J, Udovičić M. Global and regional assessment of left ventricle longitudinal strain in patient with non-ST-segment elevation myocardial infarction: going further in left ventricular function in acute settings. Cardiol Croat. 2015;10(3-4):76-77.

2. Ćatić J, Jakšić Jurinjak S, Blažeković R, Echocardiography in a young adult with congenital heart disease presenting with isolated right-sided heart failure – Ebstein's anomaly. Cardiol Croat. 2015;10(3-4):71.

3. Šakić I, Biočić S, Stipčević M, Vincelj J, Ćatić J, Šebetić D, Udovičić M, Sičaja M, Đurašević Ž, Starčević B, Ventrikularni septalni defekt i nekompakcija ventrikula - rijedak i zanimljiv duo, Card.Croat 2012-7-S1.115-119.

4. Kirin M, Pehar M, Cavrić G, Hulak V, Ćatić J, Sikirica N, Hormonski odgovor srca u zatajivanju funkcije lijeve klijetke, Liječnički vjesnik, 127; supl 3, 2005. 73.

5. Deškin M, Vincelj J, Raos V, Ćatić J, Katić T, Sutlić Ž, Bergovec M, Akutni infarkt i disekcija aneurizme uzlazne aorte - prikaz slučaja, Liječnički vjesnik, 127; Supplement 3, 2005. 91.

6. Miškić B, Bistrović D, Jandrić Balen M, Ćatić-Kopf j. Mjesto UZV denzitometrijeu dijagnostici osteoporoze. Knjiga sažetaka: 2. hrvatski kongres o osteoporozi, Rovinj 2003, str.60.

7. Kralik M, Giljević Z, Antolović R, Ćatić-Kopf J, Kušec V, Kaštelan D, Koršić M. Biljezi pregradnje kosti u dijagnostici osteoporoze. Knjiga sažetaka: 2. hrvatski kongres o osteoporozi, Rovinj 2003, str.56.

8. Giljević Z, Kralik M, Vukičević S, Kaštelan D, Jelčić J, Perković Z, Koršić M, Ćatić-Kopf J, Škreb F, Krpan D. Učestalost osteoporoze u rizičnoj populaciji Hrvatske. Knjiga sažetaka: 2. hrvatski kongres o osteoporozi, Rovinj 2013, str.19.

9. Rudan D, Vincelj J, Stipčević M, Jakšić Jurinjak S, Ćatić J, Starčević B, Echocardiographic assessment for transcatheter aortic valve implantation Cardiol Croat. 2015;10(3-4):90