

Povezanost omjera neutrofila i limfocita, te omjera trombocita i limfocita s ehokardiografskim obilježjima sistoličke i dijastoličke funkcije lijevog ventrikula kod bolesnika sa srčanim zatajenjem

Sakić, Emina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:156262>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

Emina Sakić

**POVEZANOST OMJERA NEUTROFILA
I LIMFOCITA TE OMJERA
TROMBOCITA I LIMFOCITA S
EHOKARDIOGRAFSKIM
OBILJEŽJIMA SISTOLIČKE I
DIJASTOLIČKE FUNKCIJE LIJEVOG
VENTRIKULA KOD BOLESNIKA SA
SRČANIM ZATAJENJEM**

Diplomski rad

Osijek, 2021.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

Emina Sakić

**POVEZANOST OMJERA NEUTROFILA
I LIMFOCITA TE OMJERA
TROMBOCITA I LIMFOCITA S
EHOKARDIOGRAFSKIM
OBILJEŽJIMA SISTOLIČKE I
DIJASTOLIČKE FUNKCIJE LIJEVOG
VENTRIKULA**

Diplomski rad

Osijek, 2021.

Rad je ostvaren na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Osijek i Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentor rada: doc. dr. sc. Lana Maričić, dr. med.

Rad ima 53 stranice i 15 tablica.

PREDGOVOR

Izražavam svoju najiskreniju i beskrajnu zahvalnost svojim roditeljima, sestri i baki, koji su uvijek tu za mene.

Izrazito se zahvaljujem svojoj mentorici, doc.dr.sc. Lani Maričić, dr. med., na stručnim savjetima i potpori za vrijeme pisanja ovog rada.

Hvala svima koji su uvijek imali riječ ohrabrenja, pružali ruku kada je to bilo potrebno, hvala vam što ste dio moje životne priče!

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija.....	1
1.2. Omjeri: neutrofil/limfociti i trombociti/limfociti.....	1
1.3. Epidemiologija.....	2
1.4. Etiologija.....	2
1.5. Prognoza	3
1.6. Patogeneza	4
1.7. Klinička slika	5
1.8. Dijagnoza.....	7
1.9. Liječenje.....	8
1.9.1. Srčano zatajenje s očuvanom ejakcijskom frakcijom – liječenje.....	9
1.9.2. Akutno zatajenje srca – liječenje	10
1.9.3. Srčano zatajenje sa smanjenom ejakcijskom frakcijom – liječenje	11
2. HIPOTEZA.....	14
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	15
4. ISPITANICI I METODE.....	16
4.1. Ustroj studije.....	16
4.2. Ispitanici.....	16
4.3. Metode	16
4.4. Statističke metode	17
5. REZULTATI.....	18
6. RASPRAVA	29
7. ZAKLJUČCI.....	38
8. SAŽETAK	40
9. SUMMARY	41
10. LITERATURA	43
11. ŽIVOTOPIS.....	54

POPIS KRATICA

ACE inhibitori – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (prema engl. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*)

AIM – akutni infarkt miokarda

AKS – akutni koronarni sindrom

ANP – atrijski natriuretski peptid

ARB – blokator angiotenzinskog receptora

ARNI – angiotenzin receptor neprilizin inhibitor

ATP – adenzin trifosfat

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

BNP – moždani natriuretski peptid

CABG – aortokoronarno premoštenje (prema engl. *coronary artery bypass graft*)

CAD – bolest koronarnih arterija (prema engl. *coronary artery disease*)

CRP – C-reaktivni protein

CVHH – kontinuirana veno-venska hemofiltracija

EF – ejekcijska frakcija

EF LV – ejekcijska frakcija lijevog ventrikula

GUK – glukoza u krvi

HDL – lipoprotein visoke gustoće (prema engl. *high-density lipoprotein*)

HFmrEF – prema engl. *heart failure with midrange ejection fraction*

HFpEF – srčano zatajenje s očuvanom ejekcijskom frakcijom (prema engl. *heart failure with preserved ejection fraction*)

HRrEF – srčano zatajenje sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (prema engl. *heart failure reduced ejection fraction*)

IL-6 – interleukin 6

LV – lijevi ventrikul

LVAD – uređaj za ventrikularnu potporu lijevog srca (prema engl. *left ventricular assist device*)

LVSAD – sistolička disfunkcija lijevog ventrikula

MRA – antagonisti mineralokortikoidnih receptora

NLR – omjer neutrofila i limfocita (prema engl. *the neutrophil/lymphocyte ratio*)

NO – dušikov monoksid

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (prema engl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*)

NST-ACS – akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije (prema engl. *non ST-elevation acute coronary syndrome*)

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

NYHA – The New York Heart Association

OGTT – test oralne podnošljivosti glukoze

PCI – perkutane koronarne intervencije (prema engl. *percutaneous coronary intervention*)

PGE₂ – prostaglandin E₂

PGI₂ – prostaglandin I₂

PLR – omjer trombocita i limfocita (prema engl. *platelet lymphocyte ratio*)

RR – Riva-Rocci

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

RDW – koeficijent varijacije distribucije volumena eritrocita (prema engl. *red cell distribution width*)

SVR – kirurška obnova klijetke (prema engl. *surgical ventricular restoration*)

TAPSE – amplituda sistoličke pokretljivosti trikuspidalnog prstena (prema engl. *tricuspid annular plane systolic excursion*)

Th – terapija

TNF-alpha – faktor tumorske nekroze alpha (prema engl. *tumor necrosis factor*)

WBC – bijela krvna slika (prema engl. *white blood count*)

1. UVOD

1.1. Definicija

Srčano zatajenje je složeni klinički sindrom koji nastaje zbog strukturnog i/ili funkcionalnog oštećenja srca, pri čemu je oštećeno punjenje ventrikula krvlju ili je smanjena ejekcijaska frakcija. Zatajenje srca dovodi do različitih simptoma i znakova ovisno o razvijenom stupnju zatajenja. Srčano zatajenje predstavlja čestu komplikaciju svih bolesti srca i glavni je uzrok morbiditeta, mortaliteta i hospitalizacije u ovoj grupi pacijenata (1). Stopa preživljenja srčanog zatajenja je i dalje niska bez obzira na postojanje brojnih terapijskih mogućnosti (2). Prevalencija srčanog zatajenja se povećava zbog povećanog preživljenja pacijenata oboljelih od različitih bolesti srca, a ujedno i zbog starenja populacije što je povezano s povećanim kratkoročnim i dugoročnim morbiditetom srčanog zatajenja (3). Podjela srčanog zatajenja na sistoličku i dijastoličku disfunkciju nije više zastupljena. Pacijenti s očuvanom ejekcijском frakcijom također mogu imati zatajenje srca. Trenutna podjela je na srčano zatajenje sa smanjenom ejekcijском frakcijom (HF_rEF, EF < 40 %), prije poznato kao sistolička disfunkcija, srčano zatajenje s očuvanom ejekcijском frakcijom (HF_pEF, EF ≥ 50 %), prije poznato kao dijastolička disfunkcija i srčano zatajenje s ejekcijском frakcijom između 40 i 49 % (HF_{mr}EF) (4).

1.2. Omjeri: neutrofililimfociti i trombocitilimfociti

Upala ima važnu ulogu u patogenezi kardiovaskularnih bolesti. Kronična upala ima važnu ulogu i u drugim bolestima, karcinomima, dijabetesu, hipertenziji, kroničnoj bubrežnoj bolesti, bolestima vezivnog tkiva (5). Omjer neutrofililimfociti (NLR) i omjer trombocitilimfociti (PLR) su povezani s upalom (6). Nedavne studije su pokazale da su omjeri PLR i NLR inflamatorni markeri koji su usko povezani s prognozom upalnih i kardiovaskularnih bolesti (6 – 13). NLR i PLR su pozitivno povezani i s C-reaktivnim proteinom, IL-6 i s TNF-alfa te svi zajedno imaju važnu ulogu u patogenezi srčanog zatajenja (7 – 13). Kronično zatajenje srca je

kronično inflamatorno stanje. NLR i PLR, novi inflamatorni markeri, jeftini, široko dostupni, dobiveni iz rutinskog nalaza (kompletna krvna slika), su potencijalni pokazatelji ishoda u mnogim kardiovaskularnim bolestima. Visoki PLR je važan pokazatelj sistoličke disfunkcije kod pacijenata s NSTEMI akutnim koronarnim sindromom (14). PLR i klinička slika mogu biti od pomoći pri procjeni visokorizičnih pacijenata, ali i za određivanje terapijske strategije (14). NLR i PLR su u istraživanjima bili povišeni kod pacijenata sa srčanim zatajenjem, ali ovi omjeri sami nisu dovoljni za postavljanje dijagnoze ovog kliničkog sindroma, već u kombinaciji s drugim konvencionalnim pokazateljima (5). NLR se može koristiti u praćenju pacijenata sa srčanim zatajenjem kao i u predviđanju mortaliteta ovih pacijenata (5). PLR se može koristiti kao dodatni biomarker zajedno s drugim konvencionalnim rizičnim faktorima u procjeni ozbiljnosti ateroskleroze (15). NLR je neovisan biomarker srčanog zatajenja i kao takav se može koristiti u predviđanju hospitalnog mortaliteta, ali i mortaliteta nakon otpusta iz bolnice zajedno s drugim dobro poznatim pokazateljima i rizičnim faktorima (16). U srčanom zatajenju su povećane koncentracije proupalnih citokina koji pridonose kontraktilnoj disfunkciji, fibrozi miokarda, a također mogu imati posrednu ulogu pri štetnom djelovanju angiotenzina II i katekolamina na srčani mišić (17).

1.3. Epidemiologija

Srčano zatajenje je stalno rastući problem širom svijeta. Prevalencija srčanog zatajenja u odrasloj populaciji u razvijenim državama svijeta je 2 % (18). Prevalencija raste s dobi, tako da kod ljudi starijih od 65 godina iznosi 6 – 10 % (18). Incidencija srčanog zatajenja je niža kod žena u odnosu na muškarce, žene ipak predstavljaju najmanje polovicu slučajeva zbog dužeg očekivanog trajanja života. Prevalencija srčanog zatajenja raste. Dijelom uzrok te činjenice leži u tome što je uspješnije liječenje različitih srčanih oboljenja, što omogućava preživljenje pacijenata s posljedično većom vjerojatnosti razvoja srčanog zatajenja.

1.4. Etiologija

Uzroci srčanog zatajenja su različiti. Svako stanje koje dovodi do promjena u lijevom ventrikulu može rezultirati srčanim zatajenjem. Etiologija kod pacijenata s očuvanom ejijskom frakcijom je drugačija u odnosu na pacijente sa smanjenom ejijskom frakcijom (18). Preklapanja postoje u etiologiji ova dva slučaja. Koronarna arterijska bolest je vodeći uzrok zatajenja srca u razvijenim dijelovima svijeta i kao takva je odgovorna za 60 – 75 % slučajeva zatajenja srca (18). Hipertenzija također pridonosi razvoju zatajenja srca, čak kod 75

% pacijenata, uključujući najviše pacijente s razvijenom koronarnom arterijskom bolesti (18, 19). Koronarna arterijska bolest, hipertenzija i dijabetes *mellitus* su vodeći rizični faktori zatajenja srca. Veza između dijabetesa i srčanog zatajenja nije u potpunosti jasna, ali dijabetes ubrzava aterosklerozu i često je povezan s hipertenzijom. U 20 – 30 % pacijenata s zatajenjem srca točan uzrok nije poznat (18). Za ove pacijente kažemo da imaju neishemijsku, dilatiranu ili idiopatsku kardiomiopatiju (18). Virusna infekcija, izloženost toksinima (alkohol, kemoterapija) mogu uzrokovati dilatiranu kardiomiopatiju. Mogući uzrok srčanog zatajenja su i nasljedne bolesti, genetičke mutacije koje rezultiraju posebno promjenama citoskeleta u stanicama miokarda i rezultiraju dilatiranom kardiomiopatijom (18, 20). Ove nasljedne kardiomiopatije su uglavnom autosomno dominantne (20). Mutacije mogu rezultirati promjenama proteina citoskeleta kao i proteina nuklearne membrane (20). Dilatirana kardiomiopatija je povezana i s mišićnim distrofijama (Duchenneova, Beckerova, limb-girdle mišićna distrofija) (20). Stanja koja pojačavaju rad srca kao što su arteriovenska fistula i anemija su rijetko odgovorni za razvoj srčanog zatajenja u normalnom srcu (18). U slučaju prisutne strukturne bolesti srca i ova stanja mogu rezultirati srčanim zatajenjem. Slijedom navedenog može se zaključiti da su uzroci srčanog zatajenja brojni, sažeto su: koronarne arterijske bolesti (infarkt miokarda, miokardijalna ishemija), kronično tlačno opterećenje (hipertenzija, opstruktivna valvularna bolest), kronično volumno opterećenje (regurgitirajuća valvularna bolest, unutaršrčani lijevo-desni shunt, izvansrčani shunt), kronična bolest pluća (cor pulmonale, poremećaji plućnih krvnih žila), neishemična dilatirana kardiomiopatija (nasljedne bolesti, infiltrativne bolesti), izloženost toksinima, metabolički poremećaji, infekcije, Chagasova bolest, aritmije, hipertrofijska kardiomiopatija, restriktivna kardiomiopatija, tireotoksikoza, beri-beri, povećani zahtjevi za protokom krvi (arteriovenski shunt, anemija), starenje (18, 19, 20).

1.5. Prognoza

Bez obzira na evaluaciju i liječenje zatajenja srca koji se stalno razvijaju, još uvijek je loša prognoza simptomatskog zatajenja srca. Studije pokazuju da 30 – 40 % pacijenata s dijagnosticiranom bolesti umire unutar godinu dana od dijagnoze, a 60 – 70 % umire unutar 5 godina od dijagnoze zbog pogoršanja bolesti ili iznendanog događaja kao što je ventrikularna aritmija (18).

1.6. Patogeneza

Zatajenje srca je progresivno stanje koje je uzrokovano određenom bolešću koja oštećuje srčani mišić s rezultirajućim gubitkom u funkciji miocita ili ometa sposobnost miokarda da generira energiju te se srce ne može normalno kontrahirati (18, 21). Ta uzročna bolest, događaj, poremećaj može nastati iznenada kao na primjer u slučaju infarkta miokarda ili može biti progresivan, bez simptoma, na primjer povišen tlak ili volumno opterećenje. Također uzrok može biti i nasljedan. Svi navedeni slučajevi rezultiraju smanjenom sposobnošću srca da istiskuje krv. U najvećem broju slučajeva pacijenti ostaju asimptomatski ili minimalno simptomatski nakon početnog pada u funkciji srca i razvijaju simptome nakon što je zatajenje srca bilo prisutno neko vrijeme. Razlog je aktivacija kompenzatornih mehanizama u slučaju srčanog zatajenja što omogućava pacijentima da održe funkciju srca u periodu od par mjeseci do par godina. Kompenzatorni mehanizmi su RAA sustav (renin-angiotenzin-aldosteron sustav) i adrenergički nervni sustav (19). Ovi mehanizmi zadržavaju so i vodu i povećavaju kontraktilnost miokarda. Vazodilatatorne molekule se također aktiviraju: ANP (atrijski natriuretski peptid), BNP (moždani natriuretski peptid), prostaglandini (PGE2 i PGI2) i dušični oksid (NO) (18, 19). Genetska predispozicija, spol, dob i okoliš mogu utjecati na navedene kompenzatorne mehanizme (18, 19). U jednom trenutku počinju se ipak pojavljivati simptomi bolesti nakon perioda od par godina kompenzacije s porastom morbiditeta i mortaliteta (17). Ta tranzicija stanja u simptomatski oblik je uzrokovana upravo aktivacijom neurohumoralnog, adrenergičkog i citokinskog sustava koja rezultira remodeliranjem miokarda (*LV remodeling*) (17, 18, 19, 21). Patogeneza srčanog zatajenja sa smanjenom e젝cijskom frakcijom se može objasniti, ali patogeneza zatajenja srca s očuvanom e젝cijskom frakcijom se još uvijek pokušava razumjeti. To je ustvari dijastolička disfunkcija srca. Studije ipak pokazuju da u ovom slučaju dodatni izvansrčani mehanizmi igraju važnu ulogu kao što su krutost krvnih žila i oštećenje bubrega (18). *LV remodeling* predstavlja hipertrofiju miocita, promjene u kontraktilnoj sposobnosti miocita, progresivni gubitak miocita, beta adrenergičku desenzitizaciju, promjene u metabolizmu stanica i reorganizaciju ekstracelularnog matriksa koja posljedično ne daje odgovarajuću potporu miocitima (17, 18, 19). Uzroci navedenih promjena su mehaničko rastezanje, cirkulirajući neurohormoni (noradrenalin, angiotenzin II), inflamatorni citokini (npr. TNF-alpha, IL-6), drugi peptidi (endotelin), superoksidi (17, 18, 19). Blokada ovih mehanizama je način liječenja srčanog zatajenja (ACE inhibitori, beta blokatori) (22).

Stalno pristupa neurohumoralna aktivacija i mehaničko opterećenje rezultiraju također promjenama u genima i proteinima koji reguliraju kontrakciju miokarda (18). Nastupa miocitoliza i kidanje citoskletenih veza, što dovodi do sistoličke disfunkcije miokarda (17). Relaksacija miokarda je proces koji je ovisan o ATP-u (18). Prema tome, u ishemiji nedostatak ATP-a dovodi do usporene relaksacije miokarda. Tlakovi na kraju dijastole su povišeni u sklopu hipertrofije i fibroze miokarda pri dijastoličkoj disfunkciji (18). Dijastolička disfunkcija može postojati sama ili zajedno sa sistoličkom disfunkcijom (23). U nastavku nakon povišenog enddiastoličkog tlaka dolazi do stanjivanja zida lijevog ventrikula i njegove dilatacije (18). Povišeni enddiastolički tlak vodi ka hipoperfuziji subendokarda, povećanom oksidativnom stresu, aktivaciji gena koji su osjetljivi na slobodne radikale (npr. TNF) i na rastezanje miokarda (npr. angiotenzin II, endotelin) (18). Dilatacija lijevog ventrikula također uzrokuje promjene u mitralnom aparatu i tako dovodi do mitralne regurgitacije. (18, 19). Ove strukturne promjene miokarda dovode do progresije srčanog zatajenja. Angiotenzin II i aldosteron mogu imati direktne štetne učinke na miokard (vaskularna hipertrofija, miokardna fibroza) (17).

1.7. Klinička slika

Simptomi srčanog zatajenja su umor i otežano disanje. Umor nastaje zbog smanjenog srčanog minutnog volumena. Također uzroci leže i u promjenama u skeletnim mišićima i drugim nesrčanim komorbiditetima (npr. anemija) (18). Oni pridonose prisutnom umoru ovih pacijenata. U ranim stadijima srčanog zatajenja dispneja je prisutna samo za vrijeme napora, a kako bolest progredira može nastupiti i u mirovanju. Uzrok je multifaktorski. Pulmonarna kongestija je najvažniji mehanizam nastanka dispneje (18). Akumulacija intersticijske i intralaveolarne tekućine aktivira jukstakapilarne J receptore koji stimuliraju brzo, plitko disanje (17, 18). To je uzrok srčane dispneje. Drugi uzroci su: povećan otpor u dišnim putovima, umor respiratornih mišića, anemija (17, 18). Dispneja je manje prisutna u zatajenju desne klijetke i kod trikuspidalne regurgitacije (18). Dodatni simptomi srčanog zatajenja su: ortopneja, paroksizmalna noćna dispneja, Cheyne-Stokes disanje i akutni pulmonarni edem (17).

Pacijenti sa srčanim zatajenjem se također mogu prezentirati s gastrointestinalnim simptomima. Mogu biti prisutni anoreksija, mučnina, rana sitost povezana s bolom u abdomenu i osjećajem punoće (18, 24). Ovi simptomi mogu biti povezani s edemom crijeva i kongestijom jetre. Kongestija jetre i rastezanje njene čahure dovode do bolova u gornjem desnom kvadrantu abdomena. Cerebralni simptomi kao što su konfuzija, disorijentacija, smetnje spavanja i promjene raspoloženja su prisutni kod ozbiljnog zatajenja srca, posebno kod starijih pacijenata

s cerebralnom aterosklerozom i smanjenom perfuzijom mozga (18, 24). Nokturija je također karakteristična za zatajenje srca i može biti povezana s insomnijom (19).

Znakovi srčanog zatajenja su jako važni u postavljanju dijagnoze bolesti. Na temelju njih može se otkriti uzrok, ali i stupanj zatajenja srca. Bitno je utvrditi hemodinamski profil, odgovor na terapiju kao i prognozu za vrijeme fizikalnog pregleda. Opći izgled i vitalni znakovi, jugularne vene (veliki *v* val upućuje na trikuspidalnu regurgitaciju), pregled pluća i srca, abdomena i ekstremiteta, BMI su važni dijelovi fizikalnog pregleda pacijenta (25). Pacijenti se mogu osjećati neudobno pri ležanju nakon više minuta na ravnom, a u težem obliku bolesti pacijent mora sjediti, ima otežano disanje i ne može završiti rečenice zbog kratkoće daha (25). Sistolički krvni tlak može biti normalan ili čak visok u početku bolesti, ali tlak je nizak u uznapredovalom stanju zbog disfunkcije lijevog ventrikula (18, 25). Tlak pulsa je smanjen (25). Sinusna tahikardija je nespecifičan znak uzrokovan povećanom aktivnosti simpatikusa (18). Vazokonstrikcija na periferiji rezultira hladnim ekstremitetima. Vazokonstrikcija je uzrokovana pojačanom adrenergičkom aktivnošću (19). Pregled jugularnih vena nas informira o tlaku u desnom atriju (25). Tlak u venama se povećava nakon pritiska na abdomen (pozitivan hepatojugularni refleks) (25). Ovaj pregled upućuje na prisutnost trikuspidalne regurgitacije (19). Kao rezultat prisutne tekućine u alveolama pri auskultaciji čuju se hropci i krepitacije (26). Kod pacijenta s plućnim edemom hropci se mogu čuti iznad oba plućna krila i mogu biti popraćeni ekspiratornim *wheezingom* (kardijalna astma) (17, 19, 25). Ako pacijent nema plućnu bolest ovo stanje je specifično za srčano zatajenje. Hropci su često odsutni kod pacijenata s kroničnim zatajenjem srca zato što je povećana limfatična drenaža alveolarne tekućine (18). Pleuralne efuzije također mogu biti prisutne (19, 25). Ako je prisutna kardiomegalija maksimalni udar je prisutan ispod petog međurebrenog prostora i/ili lateralno u odnosu na medioklavikularnu liniju i udar se može osjetiti unutar dva međurebrena prostora (17, 18, 25, 26). Ovaj znak povezujemo s prisutnom hipertrofijom srca. S₃ ton čujemo i palpiramo na apeksu (17, 18). Šumovi mitralne i trikuspidalne regurgitacije su često prisutni kod pacijenata s uznapredovalim srčanim zatajenjem (17, 18). Važan znak kod ovih pacijenata je hepatomegalija (19). Jetra pri palpaciji pulsira tijekom sistole ako je prisutna trikuspidalna regurgitacija (18, 19). Kasni znak srčanog zatajenja je ascites, nastaje kao posljedica povišenog tlaka u hepatičnim venama i u venama koje dreniraju peritoneum (17, 18, 19). Žutica je također kasni znak srčanog zatajenja (17, 18, 19). Povišeni su direktni i indirektni bilirubin (18). Nastaje kao posljedica oštećenja jetrene funkcije zbog kongestije i hipoksemije hepatocita (18). Periferni edem je simetričan i dominantno prisutan u području gležnjeva i pretibijalnoj regiji kod pacijenata koji su pokretni (18, 19). Kod pacijenata koji uglavnom leže edem je prisutan u

sakralnoj regiji i skrotumu (18, 19). Koža iznad dugo prisutnih edema je tvrda i pigmentirana (18). U sklopu teškog zatajenja srca može biti prisutan gubitak težine i kaheksija (18). Smatra se da kaheksija nastaje zbog toga što je prisutna kongestivna hepatomegalija koja dovodi do mučnine, povraćanja, anoreksije, punoće abdomena (17, 18). Povećana koncentracija citokina (npr. TNF) i oštećenje apsorpcije zbog kongestije intestinalnih vena su također uzroci kardijalne kaheksije (18). Uz prisutnu kardijalnu kaheksiju vezana je loša prognoza bolesti.

1.8. Dijagnoza

Dijagnoza srčanog zatajenja je izravna kada se bolesnik prezentira sa svim klasičnim simptomima i znakovima. Mnogi simptomi i znakovi nisu niti specifični niti dovoljno osjetljivi za postavljenje dijagnoze srčanog zatajenja. Bitno je posumnjati na ovaj klinički sindrom posebno kod pacijenata koji imaju rizične faktore. Za dijagnostiku su važni anamneza, fizikalni pregled, laboratorijski nalazi, elektrokardiografija, rentgen srca i pluća, ehokardiografija, biomarkeri, ergometrija, magnetna rezonanca srca, desnostrana srčana kateterizacija, koronarografija (17, 19). Potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku, odrediti elektrolite, ureu, dušik, kreatinin, hepatične enzime, napraviti analizu urina (18, 19). Određenim pacijentima potrebno je odrediti glukozu natašte, OGTT, lipidogram natašte, tiroidne hormone (18). Radi se procjena srčanog ritma te je bitno odrediti prisutnost hipertrofije lijevog ventrikula ili prijašnji infarkt miokarda (18). Bitno je provjeriti širinu QRS kompleksa, jer pacijent može imati koristi od resinkronizacijske terapije (18). Na rentgenu se određuje veličina srca, oblik, stanje pulmonarne vaskulature, a mogu se i dijagnosticirati nekardijalni uzroci pacijentovih simptoma (17). Akutno zatajenje srca je povezano s pulmonarnom hipertenzijom, intersticijskim edemom i alveolarnim edemom (17, 18). Većina pacijenata s kroničnim oblikom bolesti nema ove znakove. Kod tih pacijenata povećan je kapacitet limfne drenaže (18). Neinvazivna slikovna pretraga je esencijalna za dijagnozu srčanog zatajenja kao i za evaluaciju i terapiju zatajenja srca (17, 18, 19, 22). Najkorisniji test je dvodimenzionalna ehokardiografija s doplerom na osnovu koje se procjenjuje veličina i funkcija srca (17, 18). Procjenjuju se promjene u pokretima u stijenci srca i zalicima, morfologija i funkcija. Prisutnost atrijske dilatacije i hipertrofije lijevog ventrikula, određenim pomoću ehokardiograma, zajedno s abnormalnostima punjenja ventrikula, određenim na temelju pulsno i tkivnog doplera, upućuje na dijagnozu srčanog zatajenja s očuvanom ejskijskom frakcijom (23, 27). Također je ehokardiogram jako važan za procjenu veličine desnog ventrikula i plućnih tlakova koji su ključni u evaluaciji plućnog srca i plućne hipertenzije (23). Magnetna rezonanca također daje

sveobuhvatnu analizu anatomije srca i funkcije i zlatni je standard za procjenu lijevog ventrikula (18). Magnetna rezonanca također omogućava utvrđivanje uzroka srčanog zatajenja (npr. amiloidoza, ishemijska kardiomiopatija, hemokromatoza) (18). Najkorisniji indeks za procjenu funkcije lijevog ventrikula je ejeckijska frakcija (udarni volumen podijeljen s volumenom na kraju dijastole) (18, 19). Ejeckijska frakcija se lako može odrediti i kao takva se često koristi za procjenu funkcije srca. Normalna ejeckijska frakcija je $\geq 50\%$, sistolička funkcija je tada obično adekvatna (18). Kontraktilnost srca je uglavnom smanjena kada je ejeckijska frakcija $< 30 - 40\%$ (18). Natriurični peptidi su također korisni za dijagnostiku (17). BNP i N-terminal pro-BNP se oslobađaju iz oštećenog srca i relativno su osjetljivi markeri za dijagnostiku srčanog zatajenja sa smanjenom ejeckijskom frakcijom (18). Oni su također povišeni i kod pacijenata s očuvanom ejeckijskom frakcijom, ali u manjem stupnju (18). Vrijednosti ovih peptida su važne za prognozu, za procjenu ozbiljnosti bolesti i za optimalno doziranje terapije kod pacijenata s kroničnim zatajenjem srca. Razine natriuričnih peptida inače rastu s dobi i s oštećenjem bubrega, više su kod žena i mogu biti povišene u zatajenju srca bilo kojeg uzroka (18). Ove vrijednosti mogu biti lažno niske kod pretilih pacijenata (18). Ergometrija nije rutinska dijagnostička metoda kod ovih pacijenata, ali je korisna za procjenu potrebe za transplantacijom srca kod uznapredovalog srčanog zatajenja (18, 19). Vršni unos kisika $< 14 \text{ mL/kg u min}$ je povezan s lošom prognozom (18). Ovi pacijenti imaju bolju prognozu u slučaju transplantacije srca u usporedbi s medikamentnom terapijom (18).

1.9. Liječenje

Liječenje zatajenja srca se razlikuje ovisno o vrsti zatajenja (18, 28). Moguće je zatajenje srca sa smanjenom ili očuvanom ejeckijskom frakcijom, akutno zatajenje srca, kronično zatajenje srca. Liječenje je napredovalo od kontrole simptoma bolesti do smanjenja progresije bolesti. Terapija uključuje primjenu lijekova koji djeluju na RAA sustav, beta receptor antagoniste, mineralokortikoid receptor antagoniste, srčanu resinkronizacijsku terapiju i implantaciju kardioverter defibrilatora (18, 19, 28). U srčanom zatajenju s očuvanom ejeckijskom frakcijom i akutnom dekompenziranom zatajenju srca navedena terapija nije od velike pomoći. Tijek bolesti se teško može promijeniti. Pacijenti su obično refraktorni na navedenu terapiju ili ne mogu tolerirati pune doze neurohumoralnih antagonista u teškom simptomatskom zatajenju srca (18). Ovakvo stanje obično zahtijeva povećane doze diuretika i izlaže pacijente hiponatrijemiji, insuficijenciji bubrega s čestim epizodama dekompenzacije s rehospitalizacijama (18, 28). S druge strane, rani stadiji asimptomatske disfunkcije lijevog

ventrikula se mogu uspješno održavati pod kontrolom pomoću navedene terapije, a također se može i utjecati na tijek bolesti neurohumoralnim antagonizmom (18). Najvažnije je liječiti reverzibilne uzroke srčanog popuštanja (koronarna bolest, valvularne srčane greške, aritmije, kontrola hipertenzije, ukloniti štetan utjecaj različitih lijekova i alkohola) (17). Smanjenje tjelesne mase, smanjen unos soli, prestanak pušenja i konzumacije alkohola, tjelesna aktivnost su važne mjere liječenja ovog kliničkog sindroma (17).

1.9.1. Srčano zatajenje s očuvanom ejekcijskom frakcijom – liječenje

U ovom slučaju bitna je kontrola kongestije, hipertenzije, stabilizacija srčanog ritma, krvnog tlaka, poboljšanje tolerancije podnošenja fizičkog napora, koronarna revaskularizacija kod pacijenata s koronarnom bolesti, liječenje tahikardije (17, 18, 19). Provedene su različite studije s primjenom različitih lijekova s ciljem pronalaska odgovarajuće terapije u srčanom zatajenju s očuvanom ejekcijskom frakcijom. Studije s kandesartanom i irbesartanom, antagonistima receptora za angiotenzin, digitalisom, nebivololom, beta blokatorom s vazodilacijskom sposobnosti, enalaprilom nisu dovele do promjena u mortalitetu ovih pacijenata, ali je uočena smanjena hospitalizacija pri primjeni nekih od lijekova (18). Inhibitor fosfodiesteraze-5, sildenafil, nije pokazao poboljšanje funkcije niti kvalitete života ovih pacijenata (18). Antagonist mineralokortikoidnih receptora, spironolakton, je poboljšao ehokardiografske značajke dijastoličke funkcije, ali nije poboljšao simptome i kvalitetu života ovih pacijenata (18). Molekula koja je kombinacija blokatora angiotenzinskog receptora i inhibitora endopeptidaze (LCZ696) povećava koncentraciju cikličkog gvanozin monofosfata, povećava relaksaciju miokarda i smanjuje ventrikularnu hipertrofiju (18, 28). Ovaj dualni blokator smanjuje cirkulirajuće natriurične peptide i smanjuje veličinu lijevog atrija u značajno većem stupnju nego sam valsartan kod pacijenata s očuvanom ejekcijskom frakcijom (18). Lijekovi koji poboljšavaju stanje pacijenata sa smanjenom ejekcijskom frakcijom nisu pokazali poboljšanje preživljenja i usporavanje progresije dijastoličke disfunkcije kod pacijenata s očuvanom ejekcijskom frakcijom (17). Diuretska terapija je osnovna simptomatska terapija kod ovih pacijenata (17). Primjena kalcijevih blokatora u ovom slučaju može biti opravdana, jer se na taj način potiče relaksacija i poboljšava dijastolička funkcija (17).

1.9.2. Akutno zatajenje srca – liječenje

Riječ je o heterogenom kliničkom sindromu (19). Može nastati *de novo* ili kao egzacerbacija kroničnog srčanog zatajenja (17). Smanjena srčana funkcija, oštećenje bubrega, promjene krvotoka zahtijevaju hospitalizaciju (18). Morbiditet i mortalitet su visoki, polovica pacijenata unutar 6 mjeseci se ponovno hospitalizira (18). Prvenstveno je potrebno odrediti uzrok dekompenzacije. Neredovita primjena terapije, upotreba lijekova kao što su NSAID, neki biljni pripravci koji mogu sadržavati efedrin, aktivna infekcija, plućna tromboembolija, aritmije, ishemija, infarkt, krvarenje su mogući uzroci ovog stanja (17, 19, 28). U liječenju je potrebno stabilizirati hemodinamsko stanje. S lošim ishodom liječenja akutnog zatajenja srca su povezani urea nitrogen veći od 43 mg/dL, sistolički krvni tlak niži od 115 mmHg, serumski kreatinin viši od 2,75 mg/dL i povišen troponin I (18). Glavne terapijske opcije u liječenju ovih pacijenata su: oksigenoterapija, diuretska terapija (furosemid), vazodilatacijska terapija, primjena morfija (vazodilatator, analgetik i anksiolitik) kod izrazito dispnoičnih i nemirnih pacijenata te primjena vazoaktivnih lijekova u slučaju istovremeno prisutne hipotenzije (inotropi – milrinon, dobutamin, dopamin i levosimendan te vazopresori – noradrenalin) (17). U liječenju se koriste diuretici s ciljem otklanjanja simptoma kongestije (28). Vazodilatatori nitrati, nitroprusid, nesiritid također stabiliziraju akutno zatajenje srca (28). Nesiritid može dovesti do bubrežne insuficijencije i porasta mortaliteta (18). Dodatne studije nisu dovele do istih zaključaka, ali se rutinska primjena ne može zagovarati. Serelaxin (rekombinantni relaxin-2) je novi obećavajući lijek koji se još uvijek istražuje (18). Uz zatajenje srca je uglavnom prisutno i oštećenje u kontrakciji miokarda, tako da simpatomimetici (dobutamin, dopamin) i inhibitor fosfodiesteraze-3 (milrinon) služe kao pozitivni inotropni faktori (28). Milrinon sporije počinje s djelovanjem, izlučuje se putem bubrega te su potrebne prilagodbe doze kod pacijenata s bubrežnom insuficijencijom (18, 28). Dugotrajna inotropna terapija povećava smrtnost, ali i kratkotrajna primjena ima štetne učinke, kao što je aritmija i nema pozitivnih učinaka na dugoročni ishod (18, 28). Može poslužiti kao most do upotrebe LVAD ili transplantacije (17, 18, 19). Također predstavlja palijativnu terapiju u završnom stadiju zatajenja srca. Levosimendan, koji povećava osjetljivost na kalcij i inhibira fosfodiesterazu-3 i omecamativ mearabil, koji produžava ejekeijski period i djeluje kao aktivator miozina su lijekovi koji pokazuju učinak u liječenju ovog stanja (28). Također neke studije su pokazale pozitivan učinak konivaptana zbog prisutne hiponatrijemije kod pacijenata sa srčanim zatajenjem zbog povećane aktivnosti vazopresina (28). U slučaju da su pacijenti volumno preopterećeni, a ne odgovaraju na terapiju diureticima, ultrafiltracija je terapijska metoda izbora (CVVH),

mehanička metoda koja uklanja višak tekućine iz organizma bez utjecaja na elektrolitni status (17). Liječenje akutnog srčanog zatajenja ovisi o vrsti akutne dekompenzacije, je li prisutna hipertenzija, normotenzija ili hipotenzija te se na temelju obrade pacijenta primjenjuju diuretici, vazodilatatori, inotropna terapija, njihove kombinacije (18).

1.9.3. Srčano zatajenje sa smanjenom ejekcijskom frakcijom – liječenje

Na ovom području liječenje je uspješnije nego prije, jer iz razdoblja primjene uglavnom diuretika (renocentrična terapija) i hemodinamske terapije (digoksin, inotropna terapija) ušli smo u razdoblje terapije koja utječe na tijek bolesti (neurohumoralni antagonizam). Kamen temeljac ove terapije predstavljaju ACE inhibitori i beta blokatori i dovode do poboljšanja strukture i funkcije srca i posljedičnog smanjenja simptoma, poboljšanja kvalitete života, smanjenja broja hospitalizacija i smanjenja mortaliteta (28). ACE inhibitori su sigurni kod pacijenata s umjerenom bubrežnom insuficijencijom, a beta blokatori su sigurni kod pacijenata s dobro kontroliranim dijabetesom, astmom i opstruktivnom bolesti pluća (18, 28). Svi ACE inhibitori su korisni kod ovih pacijenata, dok se u slučaju beta blokatora samo određeni koriste u liječenju ove bolesti (28). Bisoprolol, karvedilol, metoprolol i nebivolol su beta blokatori koji poboljšavaju preživljenje ovih pacijenata (28). Studije su pokazale da više doze rezultiraju većim smanjenjem broja hospitalizacija i mortaliteta, naravno ako ih pacijenti toleriraju, što znači da nisu prisutni simptomi hipotenzije, umor i vrtoglavica. Beta blokatori su također važni za prevenciju srčanih aritmija (17). Mineralokortikoidni antagonisti su povezani sa smanjenjem smrtnosti (28). Povišeni aldosteron potiče reapsorpciju natrija, dovodi do neravnoteže elektrolita, endotelne disfunkcije i može direktno doprinijeti miokardnoj fibrozi (28). Eplerenon i spironolakton smanjuju broj hospitalizacija, mortalitet i iznenadnu srčanu smrt (18, 28). Hiperkalijemija i pogoršanje bubrežne funkcije predstavljaju problem kod primjene ovih lijekova te se vrijednosti kalija i bubrežna funkcija moraju kontrolirati (28). Pacijenti koji ne podnose primjenu ACE inhibitora mogu koristiti blokatore angiotenzinskih receptora (ARB) (28). Oni se ne dodaju terapiji ACE inhibitora i beta blokatora zbog nepovoljnih učinaka pri takvoj kombinaciji (18, 28). Angiotenzin receptor neprilizin inhibitor (ARNI) predstavlja kombinaciju valsartana i sakubitрила i koristi se u liječenju pacijenata koji ostaju simptomatski nakon primjene ACE inhibitora, ARB-a, beta blokatora i MRA (17). Na taj način, primjenom ovog lijeka, su očuvani učinci natriuretskih peptida kao što su: vazodilatacija, diureza, smanjenje vrijednosti arterijskog tlaka (17). Aliskiren, oralni antagonist renina, je povezan sa smanjenjem razine cirkulirajućih natriuretskih peptida, ali je povezan i sa štetnim događajima,

hipotenzijom, hiperkalijemijom i oštećenjem bubrega (18). Arteriovenska dilatacija kombinacijom hidralazina i nitrata se također koristi u srčanom zatajenju sa smanjenom e젝cijskom frakcijom (18, 28). Hidralazin smanjuje sistemski vaskularni otpor i potiče arterijsku vazodilataciju, a nitrati povećanjem koncentracije dušičnog oksida potiču arteriovensku vazodilataciju (18, 28). U slučaju pacijenata koji zbog bubrežne insuficijencije i hiperkalijemije ne mogu tolerirati prije navedenu terapiju, vazodilatacija je liječenje izbora. Ivabradin, inhibitor I_f kanala u sinus atrijskom čvoru, usporava frekvenciju srca bez negativnih inotropskih efekata (18, 28). Ivabradin je predložen kao druga linija terapije, prije digoksina, kod pacijenata koji i dalje imaju simptome nakon uvođenja ACE inhibitora, beta blokatora i antagonist mineralokortikoidnih receptora, ali koji imaju srčanu frekvenciju $> 70/\text{min}$ i ako su i sinusnom ritmu (18). Pacijenti koji ne toleriraju primjenu beta blokatora su također kandidati za ivabradin (18). Glikozidi digitalisa imaju pozitivan inotropni efekt, negativan kronotropni efekt, slabe baroreceptorsku aktivnost i djeluju inhibitorno na simpatikus (18, 28). Trebaju se davati niže doze lijeka, jer su više doze povezane s negativnim posljedicama. Digoksin smanjuje broj hospitalizacija, ali ne i mortalitet (18, 28). Ne poboljšava ni kvalitetu života ovih pacijenata (18, 28). Peroralna primjena diuretika je važna da bi se postigla kontrola volumena zbog prisutne neurohumoralne aktivacije i posljedične retencije soli i vode u srčanom zatajenju. Diuretici su esencijalni na početku liječenja kako bi regulirali volumen, ali nema podataka koji govore da diuretici poboljšavaju preživljenje ovih pacijenata (18). Koriste se tiazidi, diuretici Henleove petlje, diuretici koji štede kalij i njihove kombinacije (17). Amlodipin i felodipin, blokatori kalcijevih kanala, smanjuju krvni tlak, ali ne utječu na morbiditet, mortalitet ili kvalitetu života (28). Verapamil i diltiazem, također blokatori kalcijevih kanala, mogu imati negativan inotropni efekt i destabilizirati prethodno asimptomatske pacijente (28). Statini smanjuju kardiovaskularne događaje i poboljšavaju preživljenje kod pacijenata koji nemaju srčano zatajenje (28). U trenutku kada srčano zatajenje nastane ova terapija nije tako djelotvorna i čak može biti i štetna. U slučaju da su statini potrebni s ciljem liječenja koronarne arterijske bolesti, koja može biti u pozadini srčanog zatajenja onda trebaju biti korišteni (18). Nema obrazloženja za rutinsku primjenu ovih lijekova u neishemijskom zatajenju srca. Srčano zatajenje sa smanjenom e젝cijskom frakcijom je povezano s hiprekoagulabilnim stanjem i zato postoji visoki rizik tromboembolije (18). Određeni pacijenti trebaju uzimati dugotrajno oralnu antikoagulantnu terapiju, kao što su pacijenti s atrijskom fibrilacijom (28). Nedovoljno je podataka koji podupiru primjenu varfarina kod pacijenata s normalnim sinus ritmom, kod pacijenata bez povijesti tromboembolijskih incidenata ili ehokardiografski dokazanog tromba. Korištenje dugolančanih polinezasićenih omega-3 masnih kiselina je povezano s pozitivnim

ishodom (18, 28). Niske razine tiamina i selenija su povezane s reverzibilnim srčanim zatajenjem, tako da bi suplementacija ovih mikronutrijenata mogla imati pozitivne efekte u kroničnom srčanom zatajenju, ali ne i u akutnom (18). Ipak se još uvijek ne daju preporuke za rutinsku suplementaciju ili testiranje za njihovu deficijenciju, jer su potrebni dodatni dokazi za ovu tvrdnju. SGLT-2 inhibitor (dapagliflozin) je pokazao 25 %-tno smanjenje rizika smrtnosti zbog kardiovaskularnog uzroka, kao i smanjenje hospitalizacija zbog zatajenja srca uključujući bolesnike s i bez dijabetes *mellitusa* (17). Dodatna i korisna terapija je fizička aktivnost (17, 18, 19). Istraživanja su pokazala da pacijenti s umjerenim srčanim zatajenjem imaju bolju kvalitetu života u slučaju prakticiranja redovitog vježbanja te smanjen mortalitet (17, 18, 19). Dodatna nefarmakološka terapija srčanog zatajenja uključuje srčanu resinkronizacijsku terapiju, kirurške zahvate (CABG, SVR, operacije srčanih grešaka i sl.), implantaciju kardioverter defibrilatora, koronarnu revaskularizaciju (PCI), transplantaciju srca, uređaje za asistiranu cirkulaciju.

2. HIPOTEZA

Pacijenti s povišenim omjerom neutrofila i limfocita te povišenim omjerom trombocita i limfocita imaju lošija ehokardiografska obilježja koja se odnose na sistoličku i dijastoličku funkciju lijevog ventrikula.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ispitati povezanost omjera neutrofila i limfocita te omjera trombocita i limfocita sa sistoličkom i dijastoličkom funkcijom LV kod pacijenata hospitaliziranih zbog srčanog zatajenja.

2. Ispitati povezanost omjera neutrofila i limfocita te omjera trombocita i limfocita s biljegom srčanog zatajenja, razinom dušičnih metabolita, elektrolitskim statusom, glukozom, RDW-om, leukocitima, protrombinskim vremenom, hemoglobinom, frekvencijom rada srca, omjerom CRP/albumini, saturacijom kisika, primjenjenom terapijom u liječenju srčanog zatajenja te povezanost s prvom i ponovljenom hospitalizacijom i s preživljenjem nakon tri mjeseca.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno u obliku presječne studije s povijesnim podacima (29). Korišteni su podatci iz medicinske dokumentacije Zavoda za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Osijek u razdoblju od 1. listopada 2019. godine do 1. listopada 2020. godine. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

4.2. Ispitanici

U istraživanje su uključeni pacijenti liječeni zbog srčanog zatajenja na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Osijek, u razdoblju od 1. listopada 2019. godine do 1. listopada 2020. godine. Analizirana je medicinska dokumentacija pacijenata liječenih zbog srčanog zatajenja u KBC-u Osijek. Kriterij isključenja: pacijenti s akutnim infarktom miokarda i aktivnom malignom bolesti. Očekivana veličina uzorka je bila 120 pacijenata, ali nakon provedenog istraživanja u studiju je uključeno 136 pacijenata, 63 muškarca i 73 žene.

4.3. Metode

Demografski i klinički podatci su prikupljeni iz dostupne medicinske dokumentacije. Bilježeni su dob, spol, komorbiditeti (hipertenzija, dijabetes *mellitus*, kronična opstruktivna plućna bolest, aortna stenoza, fibrilacija atrijska), frekvencija rada srca pri prijemu, broj hospitalizacija, preživljenje nakon tri mjeseca, terapija koju bolesnik uzima (beta blokator, inhibitor angiotenzinskog receptora, sakubitril/valsartan, mineralokortikoidni antagonist, diuretik, blokator kalcijevih kanala, antitrombocitna i antikoagulantna terapija). Iz laboratorijskog nalaza analizirani su leukociti, neutrofil, limfociti, eritrociti, RDW, GUK, saturacija kisika, trombociti, hemoglobin, urea, kreatinin, urati, CRP, albumin, NT-proBNP, natrij i kalij. Iz ultrazvučnog nalaza bilježeni su sistolička i dijastolička funkcija lijeve klijetke, dijametar lijevog atrija, dijametar lijeve klijetke na kraju dijastole i sistole, prisutnost mitralne i trikuspidalne regurgitacije. Ispitanici su podijeljeni u tri skupine prema EF lijeve klijetke – ispitanici s EF manjom od 40 % te oni kojima je EF veća od 50 % i oni s ejskijskom frakcijom od 40 – 50 %.

4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Zbog raspodjele numeričkih podataka koje ne slijede normalnu razdiobu numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona, razlike između dvije nezavisne skupine testirane su Mann Whitneyevim U testom, a između tri skupine Kruskal Wallisovim testom (Pot hoc Conover). Ocjena povezanosti dana je Spearmanovim koeficijentom povezanosti Rho (30). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 19.6 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020) i IBM SPSS 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 136 pacijenata oboljelih od srčanog zatajenja od kojih je 63 muškarca (46,3 %) i 73 žene (53,7 %). Medijan dobi je 74 godine u rasponu od najmanje 36 do najviše 96 godina. Granice interkvartilnog raspona su od 65 – 82 godine. Od ukupnog broja pacijenata njih 63 (46,3 %) je hospitalizirano prvi put, a njih 73 (53,7 %) više puta. Od 132 pacijenta za koje postoje podatci o preživljenju nakon 3 mjeseca, njih 76,5 % odnosno 101 pacijent je preživio, dok ostatak njih (23,5 %) nije.

Tablica 1. Raspodjela ispitanika prema osnovnim obilježjima

Obilježja	
Spol	
Muškarci	63 (46,3)
Žene	73 (53,7)
Dob [Medijan (interkvartilni raspon)]	
	74 (65 – 82)
Komorbiditeti	
Hipertenzija	112 (82,4)
Dijabetes <i>mellitus</i>	42 (30,9)
Koronarna bolest	47 (34,6)
Aortna stenoza	34 (25)
Fibrilacija atriya	78 (57,4)
KOPB*	18 (13,2)
Terapija	
Beta blokatori	94 (69,1)
ACEi [†]	83 (61)
MRA [‡]	45 (33,1)
Sakubitril/Valsartan	16 (11,8)
Furosemid (diuretik Henleove petlje)	80 (58,8)
Blokator Ca ²⁺ kanala	29 (21,3)
Antitrombocitna terapija	38 (27,9)
Antikoagulantna terapija	44 (32,4)
Aortna stenoza	
Blaga	2/34 (6)
Umjerena	1/34 (3)
Umjereno teška	11/34 (32)
Teška	20/34 (59)
Mitralna regurgitacija	
Blaga	51 (38,1)
Umjereno teška	65 (48,5)
Teška	18 (13,4)
Trikuspidna regurgitacija	
Blaga	49 (36)
Umjereno teška	55 (40,4)
Teška	24 (17,6)
Prva hospitalizacija	
Ne	73 (53,7)
Da	63 (46,3)
Preživljenje nakon 3 mjeseca	
Ne	31 (23,5)
Da	101 (76,5)

*KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest; †ACEi – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima;
‡MRA – antagonisti mineralokortikoidnih receptora

Tablica 2. Frekvencija srca, sistolički, dijastolički tlak i saturacija kisika

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum – maksimum
Frekvencija srca (/min)	100 (78 – 120)	30 – 190
RR *sistolički (mmHg)	129 (110 – 150)	60 – 200
RR *dijastolički (mmHg)	80 (70 – 90)	11 – 120
satO ₂ [†] (%)	95 (90 – 97)	70 - 100

*RR – Riva-Rocci; †sat O₂ – saturacija kisika

Tablica 3. Biokemijski pokazatelji

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum – maksimum
Leukociti (x10 ⁹ /L)	8,65 (7,1 - 11,3)	3,4 - 22,5
Neutrofilii (%)	73 (67 - 80,8)	10 - 93
Limfociti (%)	16 (10,3 - 22)	2 - 77
Eritrociti (x10 ¹² /L)	4,36 (4 - 4,8)	2,36 - 6,9
RDW* (%)	14,6 (13,6 - 16,2)	12,1 - 26,1
Hemoglobin (g/L)	127 (114 - 140,8)	64 - 164
Trombociti (x10 ⁹ /L)	207 (157,5 - 258,3)	70 - 500
Protrombinsko vrijeme (s)	0,68 (0,5 - 0,9)	0,06 - 1,44
GUK [†] (mmol/L)	7,65 (6,2 - 10,7)	3,6 - 24,4
NT-proBNP (pg/L)	6780 (2853 - 12560)	206 - 86849
Urea (mmol/L)	9,15 (6,9 - 14,2)	4,2 - 103
Kreatinin (μmol/L)	104,5 (81 - 135)	39 - 563
CRP [‡] (mg/L)	10,4 (5 - 22,2)	0,4 - 197,1
Albumini (g/L)	36 (32,6 - 38,8)	18 - 45
Urati (μmol/L)	513 (405 - 646,5)	158 - 1124
Natrij (mmol/L)	139 (136 - 141)	14 - 148
Kalij (mmol/L)	4,1 (3,8 - 4,7)	2,7 - 5,9

*RDW – koeficijent varijacije distribucije volumena eritrocita (prema engl. *red cell distribution width*)

†GUK – glukoza u krvi; ‡CRP – C-reaktivni protein

Tablica 4. Ehokardiografski pokazatelji

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum – maksimum
Lijevi atrij (mm)	48 (44 - 52,8)	2 - 68
LV *dijastola (mm)	54,5 (47 - 60)	28 - 83
LV* sistola (mm)	43 (37 - 51)	21 - 69
EFLV [†]	35 (29,3 - 45)	17 - 79
TAPSE [‡] (mm)	18 (14 - 21)	8 - 27

*LV – lijevi ventrikul; †EFLV – ejekcijska frakcija lijevog ventrikula; ‡TAPSE – amplitude sistoličke pokretljivosti trikuspidalnog prstena (prema engl. *tricuspid annular plane systolic excursion*)

Tablica 5. Biokemijski i ehokardiografski pokazatelji

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum – maksimum
Omjer CRP*/Albumini	3,07 (1,4 - 6,4)	0,107 - 55,68
Omjer Neutrofili/Limfociti	4,72 (3 - 7,5)	0,14 - 46,5
Omjer Trombociti/Limfociti	145,7 (96,7 - 238,8)	18,68 - 891,30
E val	0,95 (0,8 - 1,1)	0,26 - 1,8
A val	0,63 (0,4 - 0,8)	0,04 - 1,25
E/A	1,3 (0,8 - 2)	0,05 - 18,28
E/e'	15,91 (11,3 - 22,3)	6,42 - 50

*CRP – C-reaktivni protein

Značajna je i pozitivna veza NT-proBNP-a s omjerima, s tim da je veza nešto jača s omjerom neutrofili/limfociti (Rho = 0,401) u odnosu na omjer trombociti/limfociti (Rho = 0,248) (Tablica 6).

Tablica 6. Povezanost NT-proBNP-a s omjerom neutrofila/limfocita i trombocita/limfocita

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost) NT-proBNP*
Omjer Neutrofili/Limfociti	0,401 (< 0,001)
Omjer Trombociti/Limfociti	0,248 (0,004)

*NT-proBNP – moždani natriuretski peptid (prema engl. *N-terminal pro b-type natriuretic peptide*)

Nema značajne povezanosti omjera neutrofili/limfociti i omjera trombociti/limfociti s dimenzijama lijevog atrija, lijevog ventrikula na kraju dijastole i sistole, EF LV i TAPSE (Tablica 7).

Tablica 7. Povezanost omjera neutrofila/limfocita i trombocita/limfocita s dimenzijama lijevog atrija, lijevog ventrikula na kraju dijastole i sistole, EF LV i TAPSE

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)	
	Neutrofili/Limfociti	Trombociti/Limfociti
Lijevi atrij (mm)	0,087 (0,32)	0,049 (0,57)
LV* dijastola (mm)	-0,008 (0,92)	-0,033 (0,70)
LV *sistola (mm)	0,033 (0,71)	0,008 (0,93)
EFLV †	-0,124 (0,15)	-0,067 (0,44)
TAPSE ‡ (mm)	-0,155 (0,07)	-0,148 (0,09)

*LV – lijevi ventrikul; †EFLV – ejekcijska frakcija lijevog ventrikula; ‡TAPSE – amplituda sistoličke pokretljivosti trikuspidalnog prstena (prema engl. *tricuspid annular plane systolic excursion*)

Značajna je i pozitivna veza, ali nešto slabija povezanost, omjera CRP/albumini s oba omjera, s tim da je veza nešto jača s omjerom trombociti/limfociti ($Rho = 0,247$) u odnosu na omjer neutrofililimfociti ($Rho = 0,231$) (Tablica 8).

Tablica 8. Povezanost omjera CRP/albumini s omjerom neutrofila/limfocita i trombocita/limfocita

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost) omjera CRP*/albumini
Omjer Neutrofililimfociti	0,231 (0,007)
Omjer Trombociti/Limfociti	0,247 (0,004)

*CRP – C-reaktivni protein

Nema značajne povezanosti omjera neutrofililimfociti i omjera trombociti/limfociti s E i A valom, omjerom E/A i E/e' (Tablica 9).

Tablica 9. Povezanost omjera neutrofila/limfocita i trombocita/limfocita s E i A valom, omjerom E/A i E/e'

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)	
	Neutrofililimfociti	Trombociti/Limfociti
E val	0,063 (0,52)	0,007 (0,94)
A val	0,077 (0,54)	0,181 (0,15)
E/A	-0,131 (0,18)	-0,087 (0,38)
E/e'	0,032 (0,79)	-0,051 (0,67)

Nema značajne razlike u omjerima neutrofililimfociti i trombocitilimfociti u odnosu na prvu hospitalizaciju (Tablica 10).

Tablica 10. Razlika u omjerima u odnosu na prvu hospitalizaciju

Omjer	Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges – Lehmannova razlika	95% interval pouzdanosti	P*
	Nije prva hospitalizacija	Prva hospitalizacija			
Neutrofililimfociti	5,69 (3,35 – 8,08)	4,22 (2,84 – 7,08)	-0,92	-2,06 do 0,12	0,08
Trombocitilimfociti	146,8 (102,8 – 247,4)	145 (88,8 – 224,5)	-15,6	-47,8 do 15,7	0,29

*Mann Whitney U test

Nema značajne razlike u omjerima neutrofililimfociti i trombocitilimfociti u odnosu na preživljenje nakon tri mjeseca (Tablica 11).

Tablica 11. Razlika u omjerima u odnosu na preživljenje nakon tri mjeseca

Omjer	Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges – Lehmannova razlika	95% interval pouzdanosti	P*
	Umro	Živ			
Neutrofililimfociti	2,85 (2,87 – 7,36)	4,69 (3,07 – 7,52)	-0,08	-1,55 do 1,07	0,86
Trombocitilimfociti	146,3 (116,6 – 275,7)	138,8 (92,5 – 228,4)	-26,4	-65,3 do 10,6	0,15

*Mann Whitney U test

Prema vrijednostima EF LV, 87 (64 %) ispitanika je s EF < 40 %, 31 (22,8 %) ispitanik s EF od 40 % do 50 %, a više od 50 % EF ima 18 (13,2 %) ispitanika.

Nema značajnih razlika u omjeru prema skupinama vrijednosti EF LV (Tablica 12).

Tablica 12. Razlika u omjerima u odnosu na skupine prema vrijednostima EF LV

Omjer	Medijan (interkvartilni raspon) prema EF LV			P*
	< 40 %	40 % – 50 %	> 50 %	
Neutrofili/Limfociti	5,57 (3,21 – 8)	3,68 (2,85 – 5,85)	4,41 (2,7 – 6,9)	0,15
Trombociti/Limfociti	154,7 (97,5 – 242,5)	126,7 (96,4 – 179,7)	159,5 (77,7 – 212,9)	0,47

*Kruskal Wallis test (Post hoc Conover)

Omjer neutrofili/limfociti u pozitivnoj i značajnoj je vezi s leukocitima, RDW, vrijednostima GUK-a, uree, CRP-a i uratima, dok je u negativnoj i značajnoj vezi s protrombinskim vremenom i natrijem.

Omjer trombociti/limfociti u pozitivnoj i značajnoj vezi je s RDW i s CRP-om, a u negativnoj vezi s vrijednostima hemoglobina (Tablica 13).

Tablica 13. Povezanost omjera neutrofila/limfocita i trombocita/limfocita s biokemijskim pokazateljima

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)	
	Neutrofili/Limfociti	Trombociti/Limfociti
Leukociti ($\times 10^9/L$)	0,325 (< 0,001)	-0,068 (0,43)
Eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	-0,039 (0,65)	-0,060 (0,49)
RDW* (%)	0,219 (0,01)	0,290 (0,001)
Hemoglobin (g/L)	-0,092 (0,28)	-0,265 (0,002)
Protrombinsko vrijeme	-0,243 (0,004)	-0,134 (0,12)
GUK [†] (mmol/L)	0,173 (0,04)	0,074 (0,39)
Urea (mmol/L)	0,254 (0,003)	0,101 (0,24)
Kreatinin ($\mu\text{mol}/L$)	0,154 (0,07)	0,045 (0,61)
CRP [‡] (mg/L)	0,245 (0,004)	0,258 (0,002)
Albumini (g/L)	-0,086 (0,32)	-0,113 (0,19)
Urati ($\mu\text{mol}/L$)	0,214 (0,02)	0,139 (0,14)
Natrij (mmol/L)	-0,270 (0,001)	-0,156 (0,07)
Kalij (mmol/L)	0,166 (0,05)	0,092 (0,29)

*RDW – koeficijent varijacije distribucije volumena eritrocita (prema engl. *red cell distribution width*);

[†]GUK – glukoza u krvi; [‡]CRP – C-reaktivni protein

Ispitanici koji su na terapiji MRA imaju više vrijednosti omjera trombociti/limfociti u odnosu na one koji nisu na terapiji MRA (Mann Whitney U test, $P = 0,01$). Pacijenti koji koriste furosemid (diuretik Henleove petlje) u terapiji imaju više vrijednosti oba omjera, trombociti/limfociti (Mann Whitney U test, $P = 0,03$) te neutrofili/limfociti (Mann Whitney U test, $P = 0,03$).

Pacijenti koji primaju antikoagulantnu terapiju imaju viši omjer neutrofila/limfociti (Mann Whitney U test, $P < 0,001$) (Tablica 14).

Tablica 14. Razlika u omjeru neutrofila/limfocita i trombocita/limfocita s primjenjenom terapijom

	Neutrofil/Limfociti		Trombociti/Limfociti	
ACEi [†]	ne uzimaju th [§]	uzimaju th	ne uzimaju th	uzimaju th
Beta blokator				
Veličina uzorka	53	83	53	83
Min	0,14	0,22	30,59	18,68
Max	46,5	46,5	711,54	891,30
Median	4,69	4,87	147,77	140,76
P - vrijednost	P = 0,58		P = 0,80	
MRA[‡]				
Veličina uzorka	42	94	42	94
Min	0,14	0,22	30,59	18,67
Max	46,5	46,5	427,97	891,30
Median	0,08	5,18	137,28	147,28
P - vrijednost	P = 0,18		P = 0,44	
Sakubitril/valsartan				
Veličina uzorka	91	45	91	45
Min	0,14	0,22	30,59	18,68
Max	46,5	46,5	496,03	891,30
Median	4,35	6,08	135,42	180,68
P - vrijednost	P = 0,05		P = 0,01	
Sakubitril/valsartan				
Veličina uzorka	120	16	120	16
Min	0,14	2,07	18,68	38,15
Max	46,5	21,5	891,30	711,54
Median	4,46	6,79	142,88	206,13
P - vrijednost	P = 0,09		P = 0,32	

*Mann Whitney U test

†ACEi – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; ‡MRA – antagonisti mineralokortikoidnih receptora; §th – terapija

	Neutrofili/Limfociti		Trombociti/Limfociti	
Diuretici Henleove petlje (furosemid)	ne uzimaju th [†]			
	ne uzimaju th [†]	uzimaju th	ne uzimaju th	uzimaju th
Veličina uzorka	56	80	56	80
Min	0,14	0,22	30,59	18,68
Max	46,5	46,5	413,97	891,30
Median	3,66	6	133,01	167,26
P - vrijednost	P = 0,03		P = 0,02	
Blokator kalcijevih kanala				
Veličina uzorka	107	29	107	29
Min	0,14	1,33	18,68	58,73
Max	46,5	17,8	891,30	427,97
Median	4,56	6	145	155,99
P - vrijednost	P = 0,73		P = 0,90	
Antitrombocitna terapija				
Veličina uzorka	98	38	98	38
Min	0,14	1,53	18,68	57,24
Max	46,5	17,8	891,30	624,67
Median	4,62	4,97	152,67	136,90
P - vrijednost	P = 0,78		P = 0,82	
Antikoagulantna terapija				
Veličina uzorka	92	44	92	44
Min	0,14	0	30,59	18,68
Max	46,5	1	891,30	711,54
Median	4,46	1	137,28	167,26
P - vrijednost	P < 0,001		P = 0,22	

*Mann Whitney U test

†th – terapija

Ne postoji značajna povezanost između omjera neutrofili/limfociti i trombociti/limfociti s frekvencijom srca, sa sistoličkim, dijastoličkim tlakom, dok postoji negativna značajna povezanost omjera neutrofili/limfociti sa saturacijom kisika te pacijenti s višim vrijednostima ovog omjera imaju manju saturaciju kisikom. Ne postoji veza između omjera trombociti/limfociti i saturacije kisika (Tablica 15).

Tablica 15. Povezanost omjera neutrofili/limfociti i omjera trombociti/limfociti s frekvencijom srca, sistoličkim i dijastoličkim tlakom i saturacijom kisika

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)	
	Neutrofili/Limfociti	Trombociti/Limfociti
Frekvencija srca (/min)	-0,130 (0,13)	-0,143 (0,09)
RR* sistolički (mmHg)	-0,091 (0,29)	0,001 (0,99)
RR* dijastolički (mmHg)	-0,149 (0,08)	-0,083 (0,34)
satO ₂ † (%)	-0,231 (0,007)	-0,058 (0,51)

*RR – Riva-Rocci; †sat O₂ – saturacija kisika

6. RASPRAVA

Iz dosadašnjih istraživanja saznajemo da je omjer PLR pozitivno povezan s *Gensini scorom* (upućuje na ozbiljnost ateroskleroze) kod pacijenata s koronarnom arterijskom bolesti (15). PLR je bio značajno veći kod pacijenata s teškim oblikom ateroskleroze u odnosu na one sa srednjim stupnjem ateroskleroze i u odnosu na kontrolnu skupinu (15). Granične vrijednosti omjera za dijagnostiku i prognozu se razlikuju od studije do studije ovisno o svojstvima skupine koja se koristi za istraživanje. Omjer PLR je također povezan s WBC, dobi, niskim HDL vrijednostima (15). Visoka vrijednost omjera PLR je dodatni rizični faktor zajedno s drugim konvencionalnim faktorima rizika i često korišten biomarker za određivanje ozbiljnosti ateroskleroze (15). Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti u svijetu, a poznato je da upala ima važnu ulogu u nastanku i napredovanju složenih aterosklerotskih procesa (15). Ateroskleroza koronarnih arterija je čest uzrok srčanog zatajenja. Saznanje da je smanjen broj limfocita povezan s lošijim kardiovaskularnim posljedicama kod pacijenata s koronarnom arterijskom bolesti i srčanim zatajenjem je važno. Mnoga istraživanja su došla do zaključka da je smanjen broj limfocita povezan s povećanim mortalitetom. Broj limfocita pri stalno prisutnoj upali se smanjuje zbog povećane apoptoze limfocita (15). Limfociti predstavljaju prikladniji imunološki odgovor, dok neutrofili izazivaju više destruktivniju reakciju (15). WBC je bio značajno viši kod pacijenata s ozbiljnim oblikom ateroskleroze (15). Stalno prisutno stanje upale vodi ka proliferaciji megakariocita i ka trombocitozi (15). Različite studije su pokazale vezu između povećanog broja trombocita i lošeg kardiovaskularnog ishoda kod pacijenata s koronarnom arterijskom bolesti. Tako je omjer PLR novi prognostički marker koji integrira ova dva obilježja i ima važnu ulogu u predviđanju ishoda koronarne arterijske bolesti. Također ovaj biomarker se može iskoristiti i za predviđanje preživljenja pacijenata s akutnim koronarnim sindromom i ishoda primarne perkutane koronarne intervencije (15). Visoke vrijednosti su povezane s lošim ishodom. Studije su pokazale da je PLR pozitivno povezan s dobi, CRP-om, serumskom glukozom, brojem neutrofila, *Gensini scorom*. Glukoza je pozitivno povezana s *Gensini scorom* (15). PLR kao hematološki parametar upućuje na upalno i protrombotsko stanje i povezan je s lošom prognozom kod pacijenata s kardiovaskularnim bolestima (15). Limfopenija je inače uobičajeno prisutna u kroničnim inflamatornim stanjima zbog povećane apoptoze limfocita (15). Međutim, povećana proizvodnja leukocita u koštanoj srži povećava neutrofile (15). Nizak broj limfocita kao inflamatorni marker je značajno povezan s preživljenjem kod pacijenata s CAD (15). Iz razloga što su PLR vrijednosti pozitivno povezane

s CRP-om i brojem neutrofila PLR također upućuje na inflamatorno stanje u organizmu (15). PLR odražava stanje agregacije i upale i kao takav je jako koristan pokazatelj. PLR je također pokazatelj loše prognoze i kod pacijenata s karcinomom (31, 32). Ovaj omjer se može koristiti i kao pokazatelj kritične ishemije u perifernoj arterijskoj bolesti (33). WBC je bio također povišen u grupi pacijenata s uznapredovalom aterosklerozom (15). Upala ima važnu ulogu u svim stadijima ateroskleroze (15). Nizak broj limfocita ima dijagnostičku i prognostičku vrijednost kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromom i CAD (15). Visoke PLR vrijednosti su povezane s povećanim mortalitetom pacijenata s NSTEMI infarktom miokarda (34). Hiperglikemija je dobro poznati rizični faktor za koronarnu arterijsku bolest. Studije su pokazale da je glukoza u krvi natašte pozitivno povezana s *Gensini scorom*, dok je HDL u negativnoj korelaciji s ozbiljnosti ateroskleroze (15). Pacijenti koji su imali višu PLR vrijednost su bili uglavnom stariji pacijenti s anamnezom prijašnjeg infarkta miokarda kao i akutnog koronarnog sindrom bez ST-elevacije (14). Ti su pacijenti imali veći broj koronarnih arterija koje su bile stenozirane i imali su manju ejeckijsku frakciju (14). Broj trombocita je bio viši, a limfocita niži (14). Pronađeno je da je PLR važan u predviđanju sistoličke disfunkcije kod pacijenata s NSTEMI akutnim koronarnim sindromom (14). Akutni koronarni sindrom je značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata s koronarnom arterijskom bolesti u razvijenim državama svijeta. Oko 40% pacijenata s infarktom razvije sistoličku disfunkciju lijevog ventrikula sa ili bez znakova srčanog zatajenja (14). PLR je važan pokazatelj dugoročnog preživljenja kod ovih pacijenata (14). Pacijenti s LVSAD su bili stariji, imali povećanu frekvenciju srca, s anamnezom prijašnjeg NSTEMI infarkta, NLR je bio viši, limfociti su bili niži, PLR povišen (14). Također, pacijenti koji su imali povišenu vrijednost PLR su imali i povišen omjer NLR i ujedno i lošiji ishod (14). Povišen PLR je povezan s ejeckijskom frakcijom $\leq 40\%$ kod pacijenata s NST-ACS (14). Važno je utvrditi koji pacijenti s AKS imaju sistoličku disfunkciju odnosno smanjenu ejeckijsku frakciju, jer srčano zatajenje povećava stopu mortaliteta pacijenata s infarktom miokarda (14). Trombociti imaju važnu ulogu u progresiji ateroskleroze (14). Neke studije su pokazale da trombociti stupaju u interakciju s endotelnim stanicama i leukocitima te dovode do oslobađanja inflamatornih supstanci koje vode ka adheziji i transmigraciji monocita (35, 36). Monociti povećavaju inflamatorne procese u stijenci krvnih žila i potiču nastanak aterosklerotskih lezija (14). Trombociti potiču aterogenezu i njene komplikacije (14). Upala također inhibira kolateralnu formaciju zbog negativnog utjecaja na endotel (37). Također u sklopu AIM i kongestivnog srčanog zatajenja postoji i smanjenje broja limfocita (38). Mehanizam trenutno nije jasan. Smatra se da za vrijeme infarkta miokarda ili ishemije dolazi do oslobađanja kortizola. Visok

kortizol vodi ka limfopeniji (39). Pokazano je da su inflamatorni markeri povezani s funkcijom i prognozom kod pacijenata sa srčanim zatajenjem i da upala ima važnu ulogu kod ovih pacijenata (39). Limfopenija upućuje na visoku upalnu aktivnost i nastaje kao posljedica apoptoze limfocita i pri tome dolazi do oslobađanja inflamatornih citokina (40, 41). Pokazano je da su limfopenija i nizak broj CD4 limfocita snažno povezani sa smanjenom ejskijskom frakcijom i destrukcijom miokarda (42). Visoki NLR je znak inflamatornih procesa i neovisan pokazatelj sistoličke disfunkcije lijeve klijetke kod pacijenata s CAD i srčanim zatajenjem (38, 43). Trombocitoza i limfopenija su povezani sa sistemskom upalom, a PLR je povezan sa LVSAD (14). Veći inflamatorni odgovor rezultira većim oštećenjem miokarda kod AKS pacijenata (14). Inflamatorni procesi su povezani s kardiovaskularnim ishodima (14). Studije su pokazale da su visoki PLR, starija dob (≥ 73 godine), pušenje, smanjena glomerularna filtracija i povećan broj trombocita prognostički faktori koji upućuju na lošiju prognozu kod pacijenata sa srčanim zatajenjem. PLR je novi marker u zbrinjavanju pacijenata s akutnim srčanim zatajenjem (44). Upala i tromboza su centralni patofiziološki putovi u nastanku i progresiji akutnog zatajenja srca (44). Visoki PLR je pozitivno povezan s pušenjem, starijom dobi i smanjenom glomerularnom filtracijom (44). PLR pri prijemu pacijenata je značajno povezan s ozbiljnošću i kompleksnošću koronarne ateroskleroze kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromom (45). Također je utvrđeno da je PLR povezan i sa stupnjem periferne arterijske bolesti (46). PLR je značajan pokazatelj dugoročnog preživljenja kod pacijenata s akutnim srčanim zatajenjem (44). Moguća povezanost između PLR i akutnog srčanog zatajenja je povećani inflamatorni odgovor (44). Inflamatorni odgovor igra važnu ulogu u patogenezi akutnog srčanog zatajenja. (47, 48). Povišeni CRP je povezan s lošim ishodima kod pacijenata sa srčanim zatajenjem (49). Inflamatorni citokini doprinose kliničkom ishodu kod ovih pacijenata (47). Već su nedavna istraživanja pokazala da trombociti stupaju u interakciju s leukocitima i endotelnim stanicama i oslobađaju inflamatorne faktore i vode ka adheziji i transmigraciji monocita, a trombociti ujedno predstavljaju vezu između upale, tromboze, i aterogeneze (50, 51). Neutrofili su povezani s oštećenjem endotela i agregacijom trombocita (51). Također su istraživanja pokazala da neutrofili posreduju rupturu plaka i trombozu sekrecijom proteolitičkih enzima te inflamatornih citokina oštećujući krvne žile (52). Također kod pacijenata s ishemičnim moždanim udarom, NLR se može koristiti kao prediktor nepovoljnog kratkoročnog funkcionalnog ishoda (53). Pacijenti s višim vrijednostima NLR su imali veću vjerojatnoću da razviju ozbiljni neurološki deficit pri otpustu (53). U ovom istraživanju nije pronađena veza između povišenog NLR kod pacijenata s moždanim udarom i mortaliteta (53). Povišeni trombociti i smanjeni limfociti vode ka povišenom omjeru PLR i

predviđaju loš ishod kod pacijenata s akutnim srčanim zatajenjem. Fiziološki stres je također mogući mehanizam koji dovodi do smanjenog broja limfocita (44). Kortizol i katekolamini dovode do distribucije limfocita u limfatične organe i oslobađaju se za vrijeme fiziološkog stresa kod pacijenata s akutnim srčanim zatajenjem (54). Uočena je značajna pozitivna veza između PLR i broja trombocita te negativna veza s brojem limfocita (44). Viši PLR je povezan s povećanim dugoročnim mortalitetom kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromom (44). Važan razlog povećanog mortaliteta kod pacijenata s akutnim srčanim zatajenjem i povećanim PLR omjerom je taj što je visoki PLR povezan s usporenim protokom krvi kroz koronarne krvne žile (55). Visoki PLR predstavlja protrombotsko stanje (56). NLR je pokazatelj koji se može lako odrediti iz nalaza kompletne krvne slike (46). Istraživanja su pokazala da pacijenti sa srčanim zatajenjem i s visokim NLR vrijednostima imaju najviši bolnički mortalitet kao i mortalitet nakon otpusta iz bolnice. NLR je prognostički biomarker za procjenu rizika kod pacijenata s akutnim srčanim zatajenjem (16). RDW predstavlja varijabilnost veličine eritrocita, a veći RDW je povezan s lošim ishodima u kroničnom srčanom zatajenju, većim mortalitetom i rehospitalizacijama (57). RDW veći od 15 % je povezan s povećanim mortalitetom i transplantacijom srca (57). RDW se može koristiti kao marker za prognozu različitih kardiovaskularnih bolesti (58). Anizocitoza je povezana sa sistemskom upalom, oksidativnim stresom, povećanom aktivnošću adrenergičkog, endokrinog te RAA sustava, što vodi ka promjenama maturacije eritrocita i oštećenju njihove membrane te oslobađanja nezrelih eritrocita iz koštane srži (58). Iz različitih studija saznajemo da su mnogi inflamatorni markeri povezani s ozbiljnošću bolesti i prognozom srčanog zatajenja. Broj bijelih krvnih stanica i tipovi stanica su klasični markeri upale u kardiovaskularnim bolestima (59). Leukocitoza povećava incidenciju srčanog zatajenja i mortaliteta, a i NLR i PLR su povezani s lošijim ishodom nakon transplancije srca, iako je NLR bolji prediktor (60). Povišeni NLR je postao biomarker za predviđanje mortaliteta zbog kardiovaskularnih bolesti (61, 62). Pacijenti s višim NLR vrijednostima su bili stariji, u anamnezi su imali hipertenziju, dijabetes, ishemijsku bolest srca, cerebrovaskularnu bolest (16). Imali su povišen broj bijelih krvnih stanica, ureu i dušik u krvi, serumski kreatinin, a smanjen hemoglobin, albumin i natrij, NT-proBNP i BNP su bili povišeni (16). Pacijenti s višim NLR vrijednostima su imali višu frekvenciju srca i pripadali su stupnju srčanog zatajenja III i IV, prema NYHA klasifikaciji (16). Pacijenti sa srčanim zatajenjem koji imaju viši NLR češće su podvrgnuti transplantaciji srca (63). Bez obzira na broj dekompenzacija srčanog zatajenja i bez obzira na stupanj ejekcijske frakcije (pacijenti s očuvanom i smanjenom ejekcijskom frakcijom) povišen NLR je povezan s povećanim mortalitetom ovih pacijenata sa srčanim zatajenjem (16). NLR u kombinaciji s BNP-om može

biti jako koristan prognostički faktor (16). Veći broj egzacerbacija srčanog zatajenja i smanjena ejeckijska frakcija su prisutni kod pacijenata s višim vrijednostima NLR (16). NLR je inflamatorni marker i ujedno odražava aktivnost simpatikusa (16). NLR je kombinacija dva inflamatorna markera koji su uključeni u imunološke putove. Neutrofili su odgovorni za brži odgovor, a limfociti su povezani s fiziološkim stresom i dugoročnim odgovorom organizma (64, 65, 66). Leukociti oslobađaju pro-inflamatorne faktore kao što su kisela fosfataza, elastaza i mijeloperoksidaza (16). Oslobađanje ovih faktora ima štetan učinak na miokard i vodi ka smanjenju ventrikularne funkcije (67, 68, 69). Također pronađena je povezanost između povišenog NLR i pogoršanja renalne funkcije (68). Limfopenija je povezana s manjim preživljenjem pacijenata sa srčanim zatajenjem (16). Kada je simpatikus stimuliran, broj i funkcija granulocita su povišeni (16). S druge strane, broj i funkcija limfocita su povišeni pod djelovanjem parasimpatikusa (70). NLR i PLR su značajno viši kod pacijenata sa srčanim zatajenjem u odnosu na pacijente bez srčanog zatajenja (71). Kod pacijenata je postojala značajna inverzna korelacija između ejeckijske frakcije lijevog ventrikula i svih inflamatornih markera (71). Inflamatorni markeri su pokazali značajnu pozitivnu korelaciju jedan s drugim (71). Studije su pokazale da je visoki NLR povezan s povećanim stopama mortaliteta kod pacijenata s dekompenziranim srčanim zatajenjem i prediktivna vrijednost NLR je veća u odnosu na WBC (72). Povišeni trombociti i sniženi limfociti su povezani s lošim kardiovaskularnim ishodima (58, 73, 74). NLR i PLR su povezani s CRP-om, interleukinom-6 i TNF-alpha, faktorima koji imaju važnu ulogu u patogenezi srčanog zatajenja (71). Prevalencija hipertenzije, hiperlipidemije, dijabetes *mellitus*, atrijske fibrilacije je značajno viša kod pacijenata sa srčanim zatajenjem (71). Pacijenti sa srčanim zatajenjem su imali značajno veće promjere lijevog ventrikula na kraju sistole i dijastole kao i nižu ejeckijsku frakciju (71). Pacijenti s atrijskom fibrilacijom imaju više izraženu atrijsku upalu, fibrozu, miozitis (75). Atrijska fibrilacija može inducirati upalu povećavanjem aktivnosti trombocita (76). Visoki PLR je povezan s povećanim fibrinogenom i smanjenom oksigenacijom tkiva (76). NLR i PLR su pokazali značajnu inverznu korelaciju s ejeckijskom frakcijom (77). Pacijenti s dekompenziranim srčanim zatajenjem su imali značajno viši WBC (77). Primjećeno je da ehokardiografske značajke kao što su promjer lijevog ventrikula na kraju dijastole i sistole, interventrikularni septalni defekt, promjer desnog ventrikula, promjer lijevog atrija nemaju značajnih poveznosti s omjerima NLR i PLR (77). NLR i PLR su pokazali ipak značajnu inverznu korelaciju s ejeckijskom frakcijom (77). Pacijenti koji su imali rehospitalizacije imali su i više vrijednosti i NLR i PLR (77). Limfopenija je u različitim studijama razmatrana kao pokazatelj srčanog zatajenja kod pacijenata s različitim kardiovaskularnim bolestima.

Limfopenija se objašnjava neurohumoralnom aktivacijom s povišenim razinama kortizola i katekolamina što uzrokuje apoptozu i smanjenu proliferaciju limfocita (78). Značajna inverzna korelacija sa smanjenom ejeckijskom frakcijom može biti objašnjena oslobađanjem proteolitičkih enzima iz aktiviranih neutrofila koji vode ka destrukciji miokarda (79). Pacijenti koji su imali rehospitalizacije su imali i više PLR i NLR vrijednosti (77). NLR i PLR nisu dovoljni za postavljanje dijagnoze srčanog zatajenja, ali se mogu koristiti za predviđanje mortaliteta za vrijeme praćenja pacijenata sa srčanim zatajenjem (5). NLR i PLR pacijenata s atrijskom fibrilacijom su bili viši u odnosu na one pacijente bez atrijske fibrilacije (5). NLR je pozitivno povezan s veličinom lijevog atrija (5). Prijašnje studije su pokazale da povišene vrijednosti pro-inflamatornih citokina vode ka remodelaciji miokarda i aritmijama (52, 80). Pro-inflamatorni citokini imaju destruktivne učinke na miokard što rezultira smanjenom funkcijom lijevog ventrikula i srčanim zatajenjem (81 – 84). Jedno istraživanje je pokazalo da je produžena hospitalizacija nakon infarkta miokarda bila češće prisutna kod pacijenata koji su na prijemu imali više vrijednosti NLR (52). Najsnažniji pokazatelji mortaliteta kod pacijenata sa srčanim zatajenjem su starija dob (stariji od 60 godina), dijabetes *mellitus* i smanjena ejeckijska frakcija (85). Određivanje dodatnih prognostičkih faktora kod ovih pacijenata je važno. U studiji pacijenata s akutnim srčanim zatajenjem visoki NLR je bio povezan s većim mortalitetom i sposobnost NLR da predvidi lošu prognozu ovih pacijenata je bila bolja u odnosu na WBC i niske limfocite (86). Studija s pacijentima sa srčanim zatajenjem je pokazala da terapija levosimendanom kod pacijenata s višim vrijednostima NLR nije rezultirala uspješnim ishodom (87). Visoki PLR je povezan s lošom prognozom u različitim bolestima, uključujući neke karcinome i CAD (88 – 90). PLR vrijednosti su više kod pacijenata sa srčanim zatajenjem (5).

Iz svih prethodno navedenih istraživanja saznajemo da su omjer NLR kao i omjer PLR pokazatelji upalnog odgovora organizma i označavaju prisutnost upalnog stanja. Ovi omjeri imaju važno prognostičko značenje u kardiovaskularnim bolestima, ali se ne mogu koristiti kao jedino dijagnostičko sredstvo, već zajedno s ostalim dijagnostičkim pretragama. Povišeni omjeri ovih stanica rezultiraju kroničnim upalnim procesom koji dovodi do remodeliranja lijevog ventrikula, kao i promjene njegove funkcije, što možemo uočiti na temelju ehokardiografskog pregleda.

Na temelju našeg istraživanja možemo uočiti da nema značajne povezanosti omjera NLR i PLR s dimenzijama lijevog atrija, lijevog ventrikula na kraju dijastole i sistole niti s ejeckijskom frakcijom lijevog ventrikula, odnosno nema značajne povezanosti s ehokardiografskim obilježjima. Ovakvi rezultati su dobiveni i u nekim već prije navedenim studijama. Iz jedne studije saznajemo da ehokardiografske značajke kao što su promjer lijevog ventrikula na kraju dijastole i sistole, promjer desnog ventrikula te lijevog atrija nemaju značajnih povezanosti s omjerima NLR i PLR (77). Neke studije su ipak pokazale povezanost s ejeckijskom frakcijom. Iz jednog istraživanja saznajemo da je povišen PLR povezan s ejeckijskom frakcijom < 40% kod pacijenata s NST-ACS (14). Međutim, druge studije su ipak dobile slične rezultate našem istraživanju. Tako iz jedne studije saznajemo da bez obzira na broj dekompenzacija srčanog zatajenja i bez obzira na stupanj ejeckijske frakcije, očuvana ili smanjena, povišen NLR je povezan s povećanim mortalitetom ovih pacijenata sa srčanim zatajenjem (16). Naše istraživanje je pokazalo da nema značajne povezanosti oba omjera s E i A valom, omjerom E/A i E/e', odnosno s ehokardiografskim obilježjima koji su važni za procjenu dijastoličke funkcije. Nije utvrđena značajna razlika u oba omjera ovisno da li se radilo o pacijentima koji imaju očuvanu ili reduciranu sistoličku funkciju LV. Naše istraživanje je pokazalo da NLR i PLR nisu dobri prediktori za predviđanje ponavljanja hospitalizacije. Neka već prije spomenuta istraživanja u ovom radu su pokazala da pacijenti s visokim omjerima imaju veći broj rehospitalizacija. Nema značajne razlike u omjerima u odnosu na preživljenje pacijenata nakon tri mjeseca. Značajna je i pozitivna veza NT-proBNP-a s omjerima, s tim da je veza veća s omjerom NLR u odnosu na omjer PLR, što je potvrđeno i u drugim studijama u kojima je praćen ovaj srčani biljeg. BNP je važan pokazatelj trenutnog volumnog opterećenja kod oboljelih od srčanog zatajenja, neovisno o procijenjenoj sistoličkoj funkciji lijevog ventrikula. Pacijenti koji

su imali više vrijednosti BNP-a su imali i više vrijednosti upalnih pokazatelja (NLR i PLR) u našem istraživanju. Iz tog razloga NLR se može koristiti u kombinaciji s BNP-om s ciljem postavljanja dijagnoze i prognoze ovih pacijenata. Veza je također značajna i pozitivna između omjera CRP/albumini i oba omjera (NLR i PLR), s tim da je veza nešto jača s omjerom PLR u odnosu na omjer NLR, što su pokazala i druga istraživanja koja su promatrala ovaj važan upalni pokazatelj, CRP. PLR je pozitivno povezan s CRP-om (15). Drugo istraživanje je pokazalo povezanost oba omjera, PLR i NLR, s CRP-om te s IL-6, TNF-alpha, faktorima koji imaju značajnu ulogu u patogenezi srčanog zatajenja (71). PLR iz tog razloga može upućivati na upalno stanje u organizmu. Naše istraživanje upućuje da je omjer NLR u pozitivnoj i značajnoj vezi s leukocitima, RDW-om, s vrijednostima GUK-a, uree, CRP-a i uratima, dok je u negativnoj i značajnoj vezi s protrombinskim vremenom i natrijem. Ovakvi rezultati su također dobiveni i u nekim drugim studijama. Iz jednog istraživanja saznajemo da su pacijenti s višim vrijednostima NLR imali povišen broj bijelih krvnih stanica, ureu, serumski kreatinin, smanjen hemoglobin, albumin i natrij te povišen BNP (16). Već je prethodno naglašeno da su leukociti, CRP i RDW važni pokazatelji koji se svakako trebaju uzeti u obzir pri obradi ovih pacijenata, a naše istraživanje također upućuje na tu činjenicu. Naše istraživanje također upućuje da je omjer PLR u pozitivnoj i značajnoj vezi s RDW-om i CRP-om, a u negativnoj vezi s vrijednostima hemoglobina. Pozitivna korelacija s navedenim pokazateljima govori u prilog ukupnom inflamatornom odgovoru kod oboljelih, što je važno za trenutno stanje pacijenata. Druga istraživanja su pokazala da je RDW, pokazatelj varijabilnosti veličine eritrocita, povezan s lošim ishodom u kroničnom srčanom zatajenju, rehospitalizacijama, povećanim mortalitetom te je povezan s češćom potrebom za transplantacijom srca (57). Ova saznanja upućuju na važnost ovih dijagnostičkih markera. Jedno istraživanje je pokazalo da se RDW može koristiti kao marker za prognozu različitih kardiovaskularnih bolesti (58). Našim istraživanjem je uočena značajna i pozitivna povezanost omjera NLR i PLR s RDW-om. Ispitanici koji su na terapiji MRA imaju više vrijednosti PLR u odnosu na one koji nisu na terapiji MRA. Pacijenti koji koriste furosemid (diuretik Henleove petlje) u terapiji imaju više vrijednosti oba omjera, PLR i NLR. Antikoagulantna terapija pokazuje statistički značajnu razliku samo u omjeru NLR, pacijenti koji primaju antikoagulantnu terapiju imaju viši omjer NLR. Navedeno upućuje da postojanje povezanosti navedenih upalnih omjera s primjenom diuretika Henleove petlje i MRA govori da se radi o kroničnim pacijentima s posljedičnim značajnim sistemskim upalnim odgovorom. Postoji negativna i značajna veza omjera NLR s natrijem kao i sa saturacijom kisika, što proizlazi iz činjenice o težini kliničkog stanja bolesnika po prijemu na hospitalizaciju. Uzimajući u obzir važnu ulogu upalnog procesa kod pacijenata

sa zatajenjem srca i očuvanom ejekcijskom frakcijom, NLR bi mogao biti važan pokazatelj prognoze ovih pacijenata. Kako je već poznato da upala ima važnu ulogu u patogenezi ateroskleroze, a koronarna bolest srca spada među najčešće uzroke srčanog zatajenja, uloga ovih upalnih pokazatelja u obradi pacijenata je važna. Uočeno je u drugim istraživanjima da je PLR značajno viši kod pacijenata s teškim oblikom ateroskleroze (15). PLR je često korišteni biomarker za određivanje ozbiljnosti ateroskleroze (15). Pacijenti s ovim povišenim omjerima su izloženi destruktivnom utjecaju pro-inflamatornih citokina na miokard što vodi zatajenju srca.

Jako je važno naglasiti da je naše istraživanje pokazalo da navedeni omjeri, NLR i PLR, predstavljaju sistemski upalni odgovor koji je neovisan o sistoličkoj i dijastoličkoj funkciji srca, neovisan o ehokardiografskim obilježjima.

7. ZAKLJUČCI

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

1. Uočena je značajna i pozitivna veza NLR i PLR s NT-proBNP. Veza je jača s omjerom NLR u odnosu na omjer PLR.
2. Nije utvrđena značajna povezanost između NLR i PLR s dimenzijama lijevog atrija i lijevog ventrikula na kraju dijastole i sistole.
3. Nije uočena značajna povezanost NLR i PLR s E i A valom, omjerom E/A i E/e'.
4. Uočena je značajna i pozitivna veza omjera CRP/albumini s omjerima NLR i PLR, s tim da je veza nešto jača s omjerom PLR u odnosu na omjer NLR.
5. Nije uočena značajna razlika u omjerima NLR i PLR u odnosu da li se radi o prvoj ili ponovljenoj hospitalizaciji.
6. Nije uočena značajna razlika u omjerima NLR i PLR u odnosu na preživljenje nakon tri mjeseca.
7. Uočeno je da je NLR u pozitivnoj i značajnoj vezi s leukocitima, RDW-om, vrijednostima GUK-a, uree, CRP-a i uratima, dok je u negativnoj i značajnoj vezi s protrombinskim vremenom i serumskom razinom natrija. Nije uočena povezanost s vrijednostima kreatinina i kalija.
8. Uočeno je da je PLR u pozitivnoj i značajnoj vezi s RDW-om i s CRP-om, a u negativnoj vezi s vrijednostima hemoglobina.
9. Uočena je statistički značajna razlika u PLR po grupi pacijenata koji uzimaju antagonist mineralokortikoidnih receptora kao terapiju. Također, utvrđena je značajna statistička povezanost oba omjera s primjenom diuretika Henleove petlje. Pacijenti koji su uzimali antikoagulantnu terapiju imali su samo povećan omjer NLR.
10. Utvrđena je negativna i značajna veza omjera NLR sa saturacijom kisika.
11. Nije utvrđena povezanost omjera NLR i PLR sa srčanom frekvencijom.
12. Nije utvrđena značajna povezanost oba omjera s procijenjenom sistoličkom funkcijom lijevog ventrikula (ejekcijskom frakcijom).

8. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja:

U istraživanju je ispitivana povezanost omjera neutrofililimfociti te omjera trombocitilimfociti sa sistoličkom i dijastoličkom funkcijom LV kod bolesnika sa srčanim zatajenjem te povezanost omjera NLR i PLR s BNP-om, razinom dušičnih metabolita, elektrolitskim statusom, glukozom, RDW-om, protrombinskim vremenom, hemoglobinom, omjerom CRP/albumin, saturacijom kisika, frekvencijom srca, terapijom, hospitalizacijom i preživljenjem nakon tri mjeseca.

Nacrt studije: Presječna studija s povijesnim podacima

Ispitanici i metode: U istraživanje su uključeni pacijenti liječeni zbog srčanog zatajenja na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Osijek, u razdoblju od 1. listopada 2019. godine do 1. listopada 2020. godine. Demografski i klinički podatci su prikupljeni iz dostupne medicinske dokumentacije.

Rezultati: Utvrđena je značajna i pozitivna veza NT-proBNP-a s NLR i PLR. Nije utvrđena značajna povezanost oba omjera s ehokardiografskim obilježjima, kao niti s procijenjenom sistoličkom funkcijom LV. NLR u pozitivnoj i značajnoj je vezi s leukocitima, RDW-om, vrijednostima GUK-a, uree, CRP-a i uratima, dok je u negativnoj i značajnoj vezi s protrombinskim vremenom, natrijem, saturacijom kisika. PLR je u pozitivnoj i značajnoj vezi s RDW-om i s CRP-om, a u negativnoj s vrijednostima hemoglobina. Postoji značajna i pozitivna povezanost oba omjera s CRP/albumin omjerom. Nije uočena povezanost s frekvencijom srca, hospitalizacijom i tromjesečnim preživljenjem.

Zaključak: NLR i PLR su korisni i neovisni dijagnostički pokazatelji kod pacijenata sa srčanim zatajenjem. Upućuju na sistemski upalni odgovor i neovisni su u odnosu sa sistoličkom i dijastoličkom funkcijom srca. Riječ je o upalnim biomarkerima koji se široko koriste i dobivaju iz kompletne krvne slike.

Ključne riječi: omjer neutrofila/limfocita; omjer trombocita/limfocita; srčano zatajenje

9. SUMMARY

Relationship between neutrophil and lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio with echocardiographic parameters of left ventricular systolic and diastolic function in patients with heart failure

Objectives:

To study how neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) correlate with left ventricular systolic and diastolic function in patients hospitalized as a result of heart failure.

To study how NLR and PLR correlate with heart failure marker, level of nitrogen metabolites, electrolyte status, blood glucose, RDW, prothrombin time, hemoglobin, CRP/albumin ratio, oxygen saturation heart rate, heart failure therapy administered, hospitalization and three-month survival.

Study design: Cross-sectional study using historical data

Participants and methods: The study included patients treated for heart failure at the Department of Cardiovascular Diseases of the Clinical Hospital Osijek in the period from 1 October 2019 to 1 October 2020. Demographic and clinical data were collected from available medical records.

Results: There is a significant positive correlation between NT-proBNP and CRP/albumin on the one side and NLR and PLR on the other. There is no significant correlation between the ratios and ECG characteristics. There are no significant differences in the ratio between different patient groups when it comes to ejection fraction. NLR has a significant positive correlation with leucocytes, RDW, blood sugar level, urea, CRP and urates, and a significant negative correlation with prothrombin time, sodium levels and oxygen saturation. PLR has a significant positive correlation with RDW and CRP, and a negative correlation with haemoglobin levels. The correlation is not seen with heart rate, hospitalization and three-month survival.

Conclusion: NLR and PLR are useful and independent diagnostic indicators in patients suffering from heart failure. They indicate a systemic inflammatory response and they are independent in terms of the systolic and diastolic function of the heart. They are commonly measured inflammatory markers, observable based on a complete blood count.

Key words: heart failure; neutrophil-to-lymphocyte ratio; platelet-to-lymphocyte ratio

10. LITERATURA

1. Vogels RL, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:440–449.
2. Pourafkari L, Wang CK, Tajlil A, Afshar AH, Schwartz M, Nader ND. Platelet-lymphocyte ratio in prediction of outcome of acute heart failure. *Biomark Med.* 2018;12:63–70.
3. Rudiger A, Burckhardt OA, Harpes P, Muller SA, Follath F. The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for long-term mortality in patients with acute heart failure. *Am J Emerg Med.* 2006;24:451–454.
4. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., i sur. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.).* 2016;69:1167.
5. Durmus, E. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 2015;6:606-613.
6. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *Egypt Heart J.* 2014;67:89-97.
7. Yurtdaş M, Yaylali YT, Kaya Y, Ozdemir M, Ozkan I, Aladağ N. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio May Predict Subclinical Atherosclerosis in Patients with Psoriasis. *Echocardiography.* 2014;31:1095-104.
8. Yurtdaş M, Yaylali YT, Aladağ N, Özdemir M, Ceylan Y, Gençaslan M, i sur. Heart rate recovery after exercise and its relation with neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with cardiac syndrome X. *Coron Artery Dis.* 2014;25:485-92.

9. Yildiz A, Yuksel M, Oylumlu M, Polat N, Akyuz A, Acet H, i sur. The utility of the platelet-lymphocyte ratio for predicting no reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21:223-8.
10. Turkmen K, Güney I, Yerlikaya FH, Tonbul HZ. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end stage renal disease patients. *Renal Failure*. 2012; 34:2:155-9.
11. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, i sur. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int*. 2013;17:391-6.
12. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, i sur. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One*. 2013;8:e67688.
13. Oylumlu M, Yıldız A, Oylumlu M, Yüksel M, Polat N, Bilik MZ, i sur. Platelet-to-lymphocyte ratio is a predictor of in-hospital mortality patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol*. 2015;15:277-83.
14. Bekler, A. Could elevated platelet-lymphocyte ratio predict left ventricular systolic dysfunction in patients with non-ST elevated acute coronary syndrome? *Anatolian journal of cardiology*. 2015;5:385-390.
15. Yüksel, M. The association between platelet/lymphocyte ratio and coronary artery disease severity. *Anatolian journal of cardiology*. 2015;8:640-647.
16. Cho JH. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients with Acute Heart Failure Predicts In-Hospital and Long-Term Mortality. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;2:1-16.
17. Mihić D, Mirat J, Včev A. *Interna medicina*. 1. izd. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021.

18. Fauci A, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19. izd. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2017.
19. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
20. Turnpenny PD, Ellard S. Emeryjeve Osnove medicinske genetike. 14. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
21. Gamulin S, Marušić M, Kovač, Z, i sur. Patofiziologija. 8. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
22. Bergman Marković B, Diminić Lisica I, Katić M, i sur. Smjernice u praksi obiteljskog liječnika. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2020.
23. Matijević Rončević S, Ružić A. Nalaz ehokardiograma za nekardiologe – kako čitati nalaz? Portal hrvatskih znanstvenih i stručnih časopisa. 2016;25:213-218.
24. Hadžić N, Radonić M, Vucelić B. Priručnik interne medicine. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 1985
25. Antonin B. Propedeutika interne medicine. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 1982.
26. Čustović F, Petravić D. Anamneza i fizikalni pregled. 2. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2003.
27. ASE/EACVI GUIDELINES AND STANDARDS. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography. 2016; 29:277-314.
28. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. 14. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2020.

29. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
30. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
31. Smith RA, Ghaneh P, Sutton R, Raraty M, Campbell F, Neoptolemos JP. Prognosis of resected ampullary adenocarcinoma by preoperative serum CA19-9 levels and platelet-lymphocyte ratio. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:1422-8.
32. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, i sur. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer.* 2011;47:2633-41.
33. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, i sur. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PloS One.* 2013;8:e67688.
34. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-STelevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;34:326-34.
35. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and athero- genesis. *J Clin Invest.* 2005;115:3378–84.
36. Lindemann S, Kramer B, Seizer P, Gawaz M. Platelets, inflammation and atherosclerosis. *J Thromb Haemost.* 2007;5:203–11.
37. Schneeweis C, Gräfe M, Bungenstock A, Spencer-Hänsch C, Fleck E, Goetze S. Chronic CRP-exposure inhibits VEGF-induced endothelial cell migration. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:203–12.

38. Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Thomson SP, Gibbons RJ. Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 1998;97:19–22.
39. Thomson SP, McMahon LJ, Nugent CA. Endogenous cortisol: a regulator of the number of lymphocytes in peripheral blood. *Clin Immunol Immunopathol*. 1980;17:506–14.
40. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348:138–50.
41. Gupta S, Agrawal A, Agrawal S, Su H, Gollapudi S. A paradox of immunodeficiency and inflammation in human aging: lessons learned from apoptosis. *Immun Ageing*. 2006;3:5.
42. Blum A, Sclarovsky S, Rehaviah E, Shohat B. Levels of T-lymphocyte subpopulations, interleukin-1 beta, and soluble interleukin-2 receptor in acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1994;127:1226–30.
43. Dođdu O, Akpek M, Yarıođluę M, Kalay N, Ardıç I, Elçık D, i sur. Relationship between hematologic parameters and left ventricular systolic dysfunction in stable patients with multi-vessel coronary artery disease. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012;40:706–13.
44. Ye, G. The prognostic role of platelet- to-lymphocyte ratio in patients with acute heart failure: A cohort study. *Scientific Report*. 2019;1-8.
45. Kurtul, A. Association of platelet-to-lymphocyte ratio with severity and complexity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol*. 2014;114:972–978.
46. Gary, T. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PloS One*. 2013;8:e67688.
47. Dick SA. Chronic Heart Failure and Inflammation: What Do We Really Know? *Circ. Res*. 2016;119:159–176.

48. Shirazi LF, Bissett J, Romeo F. Role of Inflammation in Heart Failure. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2017;19:27.
49. Radenovic, S. Systemic inflammation and functional capacity in elderly heart failure patients. *Clin. Res. Cardiol. Off. J. Ger. Card. Soc.* 2018;107:362–367.
50. Gawaz M, Langer H. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J. Clin. Invest.* 2005;115:3378–3384.
51. Turcato, Gianni. Evaluation of Neutrophil-lymphocyte and Platelet-lymphocyte Ratios as Predictors of 30-day Mortality in Patients Hospitalized for an Episode of Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of medical biochemistry.* 2019;4:452-460.
52. Bajari R, Tak S. Predictive prognostic value of neutrophil-lymphocytes ratio in acute coronary syndrome. *Indian Heart J.* 2017;69:46-50.
53. Yu S, Arima H, Bertmar C, Clarke S, Herkes G, Krause M. Neutrophil to lymphocyte ratio and early clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2018;387:115-118.
54. Thomson SP, McMahon LJ, Nugent CA. Endogenous cortisol: a regulator of the number of lymphocytes in peripheral blood. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1980;17:506–514.
55. Oylumlu, M. Relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and coronary slow flow. *Anatol. J. Cardiol.* 2015;15:391–395.
56. Li L, Ma Y, Geng XB, Tan Z, Wang JH, Cui C, i sur. Platelet-to-lymphocyte ratio relates to poor prognosis in elderly patients with acute myocardial infarction. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(3):619-624.

57. Sobrino-Márquez JM, Grande-Trillo A, Cantero-Pérez EM, Rangel-Sousa D, Lage-Galle E, Adsuar-Gómez A. Prognostic Value of Blood Panel Parameters in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Advanced Heart Failure. *Transplant Proc.* 2018;50(2):650-652.
58. Haybar H, Pezeshki SMS, Saki N. Evaluation of complete blood count parameters in cardiovascular diseases: An early indicator of prognosis? *Exp Mol Pathol.* 2019;110:104267.
59. Huang WM, Cheng HM, Huang CJ, Guo CY, Lu DY, Lee CW, i sur. Hemographic indices are associated with mortality in acute heart failure. *Sci Rep.* 2017;7(1):17828.
60. Seropian IM, Romeo FJ, Pizarro R, Vulcano NO, Posatini RA, Marenchino RG, i sur. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as predictors of survival after heart transplantation. *ESC Heart Fail.* 2018;5(1):149-156.
61. Kim S, Eliot M, Koestler DC, Wu WC, Kelsey KT. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with mortality and cardiovascular disease in the Jackson Heart Study and modification by the Duffy antigen variant. *JAMA Cardiol.* 2018;3:455–462.
62. Boralkar KA, Kobayashi Y, Amsallem M, Ataam JA, Moneghetti KJ, Cauwenberghs N, i sur. Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Its Trajectory in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2020;125(2):229-235.
63. Benites-Zapata V.A., Hernandez A.V., Nagarajan V., Cauthen C.A., Starling R.C., Tang W.H. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio in risk stratification of patients with advanced heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2015;115:57–61.
64. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, i sur. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2010;106:470–476.

65. Nunez J, Nunez E, Bodi V, Sanchis J, Minana G, Mainar L, i sur. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2008;101:747–752.
66. Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Neutrophil lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int.* 2018;2018:2703518.
67. Tang WH, Tong W, Troughton RW, Martin MG, Shrestha K, Borowski A, i sur. Prognostic value and echocardiographic determinants of plasma myeloperoxidase levels in chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49:2364–2370.
68. Wang X, Fan X, Ji S, Ma A, Wang T. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure patients. *Clin Chim Acta.* 2018;485:44-49.
69. Briasoulis A, Androulakis E, Christophides T, Tousoulis D. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2016;21:169–176.
70. Abo T, Kawamura T. Immunomodulation by the autonomic nervous system: therapeutic approach for cancer, collagen diseases, and inflammatory bowel diseases. *Ther. Apher.* 2002;6:348–357.
71. Yurtdaş, M. Investigation of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Patients with Compensated Heart Failure. *JAREM.* 2018;2:67-71.
72. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, i sur. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2011;107:433-8.

73. Yıldız A, Yüksel M, Oylumlu M, Polat N, Akyuz A, Acet H, i sur. The utility of the platelet-lymphocyte ratio for predicting no reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21:223-8.
74. Oylumlu M, Yıldız A, Oylumlu M, Yüksel M, Polat N, Bilik MZ, i sur. Platelet-to-lymphocyte ratio is a predictor of in-hospital mortality patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol*. 2015;15:277-83.
75. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96:1180-4.
76. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, i sur. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One*. 2013;8:e67688.
77. Ashry, M. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in decompensated heart failure. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. 2019;3:353–359.
78. Rudiger A, Burckhardt OA, Harpes P, Muller SA, Follath F. The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for long-term mortality in patients with acute heart failure. *Am J Emerg Med*. 2006;24:451–454.
79. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, i sur. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting longterm outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;107:433–438.
80. Prabhu SD. Cytokine-induced modulation of cardiac function. *Circ Res*. 2004;95(2):1140–1153.

81. Curran FM, Bhalraam U, Mohan M, Singh JS, Anker SD, Dickstein K, i sur. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and outcomes in patients with new-onset or worsening heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2021.
82. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(5):1201–1206.
83. Reichlin T, Socrates T, Egli P, Potocki M, Breidthardt T, Arenja N, i sur. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clin Chem.* 2010;56(6):944–951.
84. Sadeghi MT, Esgandarian I, Nouri-Vaskeh M, Golmohammadi A, Rahvar N, Teimourizad A. Role of circulatory leukocyte based indices in short-term mortality of patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Med Pharm Rep.* 2020;93(4):351-356.
85. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, i sur. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2006;27(1):65-75.
86. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, i sur. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2011;107(3):433–438.
87. Tasal A, Erturk M, Uyarel H, Karakurt H, Bacaksiz A, Vatankulu MA, i sur. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio for predicting in-hospital mortality after levosimendan infusion in patients with acute decompensated heart failure. *J Cardiol.* 2014;63(6):418–423
88. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;34(3):326–334

89. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2011;13(7):499–503.

90. Pourafkari L, Wang CK, Tajlil A, Afshar AH, Schwartz M, Nader ND. Platelet-lymphocyte ratio in prediction of outcome of acute heart failure. *Biomark Med*. 2018;12(1):63-70.

ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI:

Ime i prezime: Emina Sakić

Datum i mjesto rođenja: 29. lipnja 1996., Tuzla, BiH

Adresa stanovanja: Vukovarska 134, 31000 Osijek, RH

Kontakt: 0996360157

E-mail: eminasakic21@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2003. – 2007.: Osnovna škola „Višća”, Višća Donja

2007. – 2011.: Osnovna škola „Sjenjak”, Tuzla

2011. – 2015.: Katolički školski centar „Sveti Franjo” Opća gimnazija, Tuzla

2015. – 2021.: Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera