

# Širina distribucije eritrocita kao prediktor smrtnosti u nekirurških bolesnika na mehaničkoj ventilaciji

---

**Alomerović, Ezra**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:692712>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-11**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

**Ezra Alomerović**

**ŠIRINA DISTRIBUCIJE ERITROCITA**  
**KAO PREDIKTOR SMRTNOSTI U**  
**NEKIRURŠKIH BOLESNIKA NA**  
**MEHANIČKOJ VENTILACIJI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

**Ezra Alomerović**

**ŠIRINA DISTRIBUCIJE ERITROCITA**  
**KAO PREDIKTOR SMRTNOSTI U**  
**NEKIRURŠKIH BOLESNIKA NA**  
**MEHANIČKOJ VENTILACIJI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

Diplomski je rad ostvaren na Zavodu za pulmologiju i intenzivno liječenje internističkih pacijenata u sastavu Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentorica: prof. prim. dr. sc. Lada Zibar, dr. med.

Neposredni voditelj: dr. sc. Damir Mihić, dr. med.

Diplomski rad ima 24 lista, 4 tablice i 6 slika.

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<i>1.1. Širina distribucije eritrocita</i> .....	1
<i>1.2. RDW kao dijagnostički biomarker</i> .....	1
<i>1.3. RDW kao prediktivni biomarker</i> .....	1
<b>2. HIPOTEZA</b> .....	3
<b>3. CILJEVI</b> .....	4
<b>4. ISPITANICI I METODE</b> .....	5
<i>4.1. Ustroj istraživanja</i> .....	5
<i>4.2. Ispitanici</i> .....	5
<i>4.3 Metode</i> .....	5
<i>4.4. Statističke metode</i> .....	6
<b>5. REZULTATI</b> .....	7
<b>6. RASPRAVA</b> .....	15
<b>7. ZAKLJUČAK</b> .....	18
<b>8. SAŽETAK</b> .....	19
<b>9. SUMMARY</b> .....	20
<b>10. LITERATURA</b> .....	21
<b>11. ŽIVOTOPIS</b> .....	24

## 1. UVOD

### 1.1. Širina distribucije eritrocita

Širina distribucije eritrocita (RDW, prema engl. *red blood cell distribution width*) je brojčana mjera varijabilnosti u veličini cirkulirajućih eritrocita. Redovito se određuje kao dio kompletne krvne slike i koristi se s drugim eritrocitnim indeksima, poput prosječnog volumena eritrocita (MCV, prema engl. *mean corpuscular volume*), kako bi se opisala populacija eritrocita. RDW-CV je koeficijent varijacije (CV, prema engl. *coefficient of variation*) u veličini eritrocita i računa se tako da se standardna devijacija prosječne veličine eritrocita podijeli s MCV-om i pomnoži s faktorom 100 kako bi se dobio postotak. Normalan raspon RDW-CV je između 11 i 15 % (1). RDW se koristi kao dijagnostički i prognostički biomarker u raznim patološkim stanjima i bolestima (2).

### 1.2. RDW kao dijagnostički biomarker

RDW se povijesno koristi u diferencijalnoj dijagnozi anemija jer odražava stupanj diferencijacije u veličini eritrocita. Stoga se RDW povećava u bolesnika s anemijom uzrokovanom nedostatkom željeza, nedostatkom folne kiseline i/ili vitamina B12, kao i u bolesnika s hemolitičkom anemijom (3). Visok RDW se također pokazao kao koristan biomarker u dijagnosticiranju novorođenačke sepse s izuzetno visokom točnošću dijagnosticiranja od 93,5 % (4).

### 1.3. RDW kao prediktivni biomarker

Prediktivna sposobnost RDW-a za smrt u bolesnika sa sepsom je ravnopravna procjenama SOFA (prema engl. *Sepsis-related Organ Failure Assessment*) i APACHE-II (prema engl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II*) (5). Dva opsežna istraživanja, program CHARM (*Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*) i istraživanje na bolesnicima iz Duke baze podataka za srčanožilne bolesti, pokazala su neovisnu povezanost RDW-a s nepovoljnim događajima u bolesnika sa srčanim popuštanjem koji su rezultirali smrtnim ishodom (6). Omjer širine distribucije eritrocita i albumina (RAR, prema engl. *red cell distribution width/albumin ratio*) je važan prediktor smrtnosti u jedinici intenzivnog liječenja u bolesnika s akutnim infarktom miokarda (AMI, prema engl. *acute myocardial infarction*) (7). Širina distribucije eritrocita zajedno s omjerom neutrofila i limfocita

, omjerom monocita i limfocita i omjerom trombocita i limfocita koristi se kao prediktivni biomarker smrtnog ishoda u jedinici intenzivnog liječenja. Prediktivna sposobnost ovih krvnih parametara potvrđena je krivuljom AUROC (prema engl. *area under the receiver operating characteristic curve*) (8). Visoka vrijednost RDW-a također je povezana s povećanom smrtnosti tijekom pandemije COVID-19, posebno u prisustvu barem jednog komorbiditeta kao što su srčanožilna bolest, anemija, šećerna bolest, imunosupresija i astma (9).

Širina distribucije eritrocita ima izuzetno važnu dijagnostičku i prognostičku ulogu u bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica (2, 10). Povišen RDW pokazao se kao neovisan biomarker lošeg ishoda u bolesnika s difuznim velikim B-staničnim limfomom (11). Također, potvrđena je prognostička vrijednost RDW-a pri postavljanju dijagnoze s lošijom prognozom u bolesnika s multiplim mijelomom (12). Visoka vrijednost RDW-a povezana je s lošom prognozom u bolesnika s karcinomom dojke (13).

Istraživanje provedeno na bolesnicima starije životne dobi pokazalo je da se vrijednost RDW-a povećava za približno 1 % svake godine u bolesnika starijih od 60 godina (14).

S obzirom na to da se RDW pokazao korisnim kao prediktor smrtnosti u više različitih stanja i bolesti, istraživanje za ovaj diplomski rad nastalo je u želji da se ispita je li RDW koristan kao prediktor smrtnosti u nekirurških mehanički ventiliranih bolesnika u Jedinici intenzivnog liječenja.

## **2. HIPOTEZA**

Širina distribucije eritrocita (RDW) je prediktor smrtnosti u nekirurških bolesnika na mehaničkoj ventilaciji.

Pretpostavka je da je povećana širina distribucije eritrocita na početku mehaničke ventilacije povezana sa smrtnim ishodom u nekirurških bolesnika na mehaničkoj ventilaciji.



### 3. CILJEVI

Cilj je bio utvrditi je li RDW u nekirurških bolesnika na mehaničkoj ventilaciji sa smrtnim ishodom značajno veći od onih koji nisu doživjeli smrtni ishod tijekom boravka u Jedinici intenzivnog liječenja i odrediti tzv. *cut-off* vrijednost RDW-a koja s najboljom osjetljivošću i specifičnošću predviđa smrt u ovih bolesnika.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj istraživanja

Istraživanje je provedeno kao povijesno kohortno istraživanje (15).

### 4.2. Ispitanici

Za potrebe ovog istraživanja bilo je uključeno 100 nekirurških bolesnika na mehaničkoj ventilaciji u Jedinici intenzivnog liječenja na Zavodu za pulmologiju i intenzivno liječenje internističkih bolesnika Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju siječanj – lipanj 2023. godine (prigodan uzorak od prvih 100 u tom razdoblju). Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek.

### 4.3 Metode

Podatci o ispitanicima preuzeti su iz bolničkog informatičkog sustava, i to: 1) demografski podatci (spol i dob), 2) razlog prijema u Jedinicu intenzivnog liječenja i glavna dijagnoza, 3) prisutnost kroničnih komorbiditeta, 4) laboratorijski nalazi - leukociti, eritrociti, hemoglobin, MCV, hematokrit, RDW, trombociti, međunarodni normalizirani omjer (INR, engl. *international normalized ratio*), aspartat aminotransferaza (AST, prema engl. *aspartate aminotransferase*), alanin aminotransferaza (ALT, prema engl. *alanine aminotransferase*), gama – glutamil transferaza (GGT, prema engl. *gamma – glutamyl transferase*), alkalna fosfataza (ALP, prema engl. *alkaline phosphatase*), ureja, kreatinin, natrij, kalij, C – reaktivni protein (CRP, prema engl. *C – reactive protein*), prokalcitonin, pH, kisik, ugljični dioksid i bikarbonati, 5) duljina boravka na mehaničkoj ventilaciji i boravka u Jedinici intenzivnog liječenja te 6) konačan ishod (preživio/umro).

#### 4.4. Statističke metode

Kategorijske varijable su opisno prikazane kao apsolutne i relativne učestalosti, numeričke kao prosječna vrijednost - aritmetička sredina i standardna devijacija ili medijan i interkvartilni raspon (IQR, od engl. *interquartile range*), ovisno o normalnosti raspodjele. Normalnost raspodjele varijabli utvrđena je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Za usporedbu numeričkih varijabli korišten je Studentov t-test ili Mann-Whitneyev U test, ovisno o normalnosti raspodjele, a za usporedbu kategorijskih varijabli korišten je  $\chi^2$  test. Za određivanje *cut-off* vrijednosti koja s najboljom osjetljivošću i specifičnošću predviđa smrt u ovih bolesnika korištena je ROC (prema engl. *receiver operating characteristic*) analiza. Vrijednost  $P < 0,05$  smatrana je statistički značajnom. Za statističku analizu podataka korišten je statistički program SPSS (inačica 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD) i MedCalc (za ROC analizu).

## 5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 100 nekirurških mehanički ventiliranih bolesnika, od kojih je 55 (55 %) muškaraca, a 45 (45 %) žena. Medijan dobi bolesnika bio je 67 godina (IQR 60 - 74), najstarija dob bila je 85, a najmlađa 22 godine.

Umrlo je 61 (61 %) bolesnika. Učestalost umrlih nije se statistički značajno razlikovala između muškaraca i žena (60 % vs 62 %,  $P = 0,821$ ;  $\chi^2$  test)

Razlozi za prijem u Jedinicu intenzivnog liječenja bili su zatajenje disanja, hemodinamička nestabilnost, poremećaj stanja svijesti, metabolički poremećaj i ostali razlozi, pri čemu je najčešći razlog za prijem bio zatajenje disanja u 95 (95 %) bolesnika, a najrjeđi metabolički poremećaj u 4 (4 %) bolesnika. Bolesnici s hemodinamičkom nestabilnosti su značajno rjeđe preživjeli od onih bez hemodinamičke nestabilnosti ( $P < 0,001$ ;  $\chi^2$  test). Druga se navedena obilježja nisu statistički značajno razlikovala između onih koji su preživjeli i onih koji su umrli. (Tablica 1)

**Tablica 1. Razlozi prijema bolesnika (N = 100)**

Obilježje n (%)	Ukupno	Preživjeli	Umrli	$P^*$
		n = 39 (39 %)	n = 61 (61 %)	
Zatajenje disanja	95 (95)	37 (38,95)	58 (61,05)	0,962
Hemodinamička nestabilnost	32 (32)	2 (6,25)	30 (93,75)	< 0,001
Poremećaj stanja svijesti	16 (16)	4 (25)	12 (75)	0,21
Metabolički poremećaj	4 (4)	2 (50)	2 (50)	0,645
Ostalo	24 (24)	12 (50)	12 (50)	0,205

\* $\chi^2$  test

Glavne dijagnoze bolesnika bile su akutno zatajenje disanja, globalno zatajenje disanja, gripa, trovanje lijekovima, kardiogeni šok, krvarenje iz probavnog sustava, plućna embolija, plućni edem, pneumonija, sepsa, pneumonija i sepsa, septički šok i srčano popuštanje. Najčešće glavne dijagnoze bile su srčano popuštanje, pneumonija i septički šok. Bolesnici su se značajno razlikovali prema učestalosti smrtnosti s obzirom na glavnu dijagnozu. (Tablica 2)

<b>Tablica 2. Glavne dijagnoze bolesnika (N = 100)</b>				
<b>Obilježje n (%)</b>	<b>Ukupno</b>	<b>Preživjeli</b> n = 39 (39 %)	<b>Umrli</b> n = 61 (61 %)	<b>P*</b>
Akutno zatajenje disanja	13 (13)	6 (46,15)	7 (53,85)	0,018
Globalno zatajenje disanja	5 (5)	2 (40)	3 (60)	
Gripa	1 (1)	0 (0)	1 (100)	
Trovanje lijekovima	3 (3)	3 (100)	0 (0)	
Kardiogeni šok	3 (3)	1 (33,33)	2 (66,67)	
Krvarenje iz probavnog sustava	1 (1)	1 (100)	0 (0)	
Plućna embolija	2 (2)	2 (100)	0 (0)	
Plućni edem	1 (1)	1 (100)	0 (0)	
Pneumonija	17 (17)	8 (47,06)	9 (52,94)	
Sepsa	10 (10)	5 (50)	5 (50)	
Pneumonija i sepsa	1 (1)	0 (0)	1 (100)	
Septički šok	17 (17)	0 (0)	17 (100)	
Srčano popuštanje	26 (26)	10 (38,46)	16 (61,54)	

\* $\chi^2$  test

Komorbidity bolesnika uključivali su kroničnu kardiomiopatiju, kroničnu plućnu bolest, kroničnu bubrežnu bolest, šećernu bolest, zloćudnu bolest, autoimunu bolest i ostale popratne bolesti. Bolesnici su najčešće imali i ostale komorbidity uz kroničnu kardiomiopatiju i kroničnu plućnu bolest, dok je autoimuna bolest bila najrjeđa. Šest bolesnika je imalo imunosupresiju prije prijema, a 34 su imala anemiju prije prijema (hemoglobin < 120 g/l). Bolesnici s pojedinačnim komorbiditytima nisu se razlikovali prema učestalosti smrtnog ishoda od onih bez takve dijagnoze. (Tablica 3)

**Tablica 3. Komorbiditeti bolesnika (N = 100)**

Obilježje n (%)	Ukupno	Preživjeli	Umrli	P*
		n = 39 (39 %)	n = 61 (61 %)	
Kronična kardiomiopatija	46 (46)	22 (47,83)	24 (52,17)	0,095
Kronična plućna bolest	39 (39)	17 (43,59)	22 (56,41)	0,452
Kronična bubrežna bolest	15 (15)	4 (26,67)	11 (73,33)	0,288
Šćerna bolest	29 (29)	9 (31,03)	20 (68,97)	0,297
Zloćudna bolest	19 (19)	8 (42,11)	11 (57,89)	0,758
Autoimuna bolest	4 (4)	0 (0)	4 (100)	0,103
Ostalo	77 (77)	33 (42,86)	44 (57,14)	0,148

\* $\chi^2$  test

Od laboratorijskih parametara bila su uključena 22 parametra, a to su leukociti, eritrociti, hemoglobin, MCV, hematokrit, RDW, trombociti, INR, AST, ALT, GGT, ALP, ureja, kreatinin, natrij, kalij, CRP, prokalcitonin, pH, kisik, ugljični dioksid i bikarbonati. Nije bilo statistički značajne razlike u RDW-u između bolesnika koji su preživjeli i onih koji su umrli. Nađena je statistički značajna razlika u vrijednostima alkalne fosfataze, ureje, kreatinina, CRP-a i prokalcitonina između bolesnika koji su preživjeli i onih koji su umrli tako da su bolesnici koji nisu preživjeli imali veće vrijednosti ovih parametara. Drugi laboratorijski parametri nisu se značajno razlikovali između preživjelih i umrlih. (Tablica 4)

**Tablica 4. Laboratorijski nalazi (N = 100)**

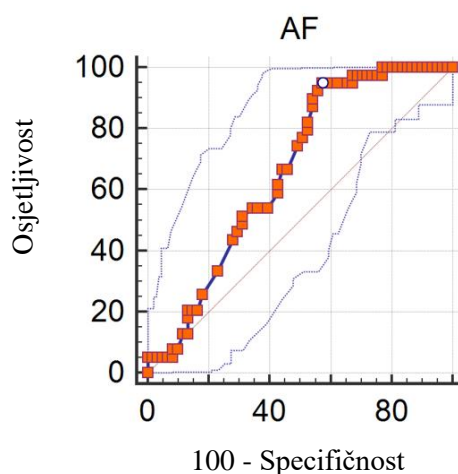
	<b>Ukupno</b>	<b>Preživjeli</b> n = 39 (39 %)	<b>Umrli</b> n = 61 (61 %)	<b>P</b>
	Medijan (Interkvartilni raspon) ili Aritmetička sredina [Standardna devijacija]	Medijan (Interkvartilni raspon) ili Aritmetička sredina [Standardna devijacija]	Medijan (Interkvartilni raspon) ili Aritmetička sredina [Standardna devijacija]	
Leukociti (10 <sup>9</sup> /l)	12,75 (8,83 – 17,6)	12,8 (8 – 16,9)	12,7 (9,35 – 20,15)	0,475*
Eritrociti (10 <sup>12</sup> /l)	4,33 [0,83]	4,37 [0,89]	4,3 [0,8]	0,692 <sup>†</sup>
Hemoglobin (g/l)	127,16 [23,29]	129,41 [23,89]	125,72 [22,98]	0,443 <sup>†</sup>
Prosječni volumen eritrocita (fl)	92,14 [7,65]	92,76 [6,29]	91,74 [8,43]	0,516 <sup>†</sup>
Hematokrit (l/l)	0,39 [0,08]	0,41 [0,08]	0,40 [0,07]	0,536 <sup>†</sup>
Širina distribucije eritrocita (%)	14,6 (13,7 – 16,28)	14,5 (13,6 – 15,2)	14,6 (13,7 – 16,35)	<b>0,546*</b>
Trombociti (10 <sup>9</sup> /l)	220,5 (181,5 – 306,5)	237 (193 – 336)	218 (177 – 297)	0,192*
Međunarodni normalizirani omjer	1,07 (0,98 – 1,19)	1,06 (0,97 – 1,15)	1,1 (0,98 – 1,25)	0,194*
Aspartat aminotransferaza (U/l)	43 (26,5 – 114)	41 (25 – 70)	43 (28 – 145)	0,269*
Alanin aminotransferaza (U/l)	37 (19,25 – 75,75)	40 (23 – 54)	32 (19 – 107,5)	0,824*
Gama – glutamil transferaza (U/l)	37 (22 – 70,25)	36 (20 – 57)	41 (23 – 98,5)	0,076*
Alkalna fosfataza (U/l)	74,5 (65 – 101,5)	69 (64 – 78)	78 (66 – 128,5)	0,006*
Ureja (mmol/l)	9,25 (6,18 – 16,2)	7,4 (5,8 – 12,7)	11,9 (7,05 – 18,4)	0,009*
Kreatinin (mmol/l)	94 (69,25 – 156,75)	84 (67 – 107)	117 (75 – 184,5)	0,026*
Natrij (mmol/l)	140,07 [6,89]	139,62 [3,33]	140,36 [8,43]	0,6 <sup>†</sup>
Kalij (mmol/l)	4,32 [0,83]	4,34 [0,82]	4,31 [0,85]	0,845 <sup>†</sup>
C – reaktivni protein (mg/l)	51,2 (15,48 – 167,88)	34,6 (5,5 – 84,4)	97,7 (20,6 – 190,4)	0,044*
Prokalcitonin (µg/l)	0,51 (0,2 – 2,42)	0,23 (0,1 – 0,5)	0,99 (0,37 – 2,87)	< 0,001*
pH	7,36 (7,31 – 7,43)	7,37 (7,31 – 7,42)	7,36 (7,29 – 7,44)	0,863*
Kisik (kPa)	9,57 (7,23 – 14,05)	11 (7,9 – 15,7)	9,48 (6,95 – 12,55)	0,311*
Ugljični dioksid (kPa)	5,29 (4,47 – 8,63)	6,17 (4,52 – 9,2)	5,1 (4,31 – 8,14)	0,261*
Bikarbonati (mmol/l)	25,53 [8,28]	27,33 [8,69]	24,38 [7,87]	0,082 <sup>†</sup>

\*Mann-Whitneyev U test

<sup>†</sup>Studentov t test

Dob bolesnika se značajno razlikovala između bolesnika koji su preživjeli (63 godine, IQR 52 – 73) i onih koji su umrli tako da su bolesnici koji su umrli bili stariji (68 godina, IQR 62 – 75), (Mann-Whitneyev U test,  $P = 0,029$ ).

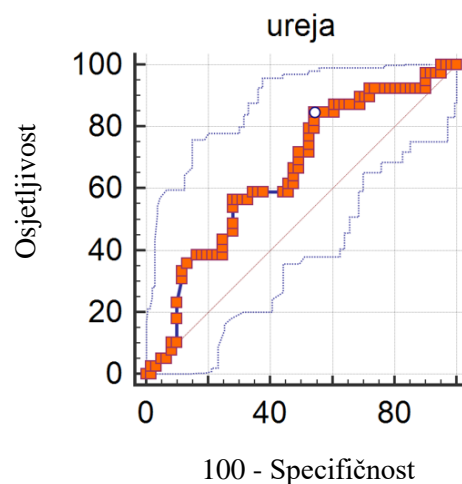
Slika 1. prikazuje ROC analizu za vrijednost alkalne fosfataze koja se pokazala statistički značajno različitom u Mann-Whitneyevom testu između onih koji su preživjeli i onih koji su umrli. Vrijednosti alkalne fosfataze veće od 92 IU/l bile su prediktorne za smrtni ishod s osjetljivošću 94,87 % i specifičnošću 42,62 %.



**Slika 1.** Prikaz ROC (od engl. *receiving operating characteristic*) analize za vrijednost alkalne fosfataze (AF) u predviđanju preživljenja. Alkalna fosfataza (IU/l); *cut-off* 92 IU/l; ROC-AUC (prema engl. *area under the curve*) = 0,663, 95 % raspon pouzdanosti = 91 – 130,  $P = 0,002$

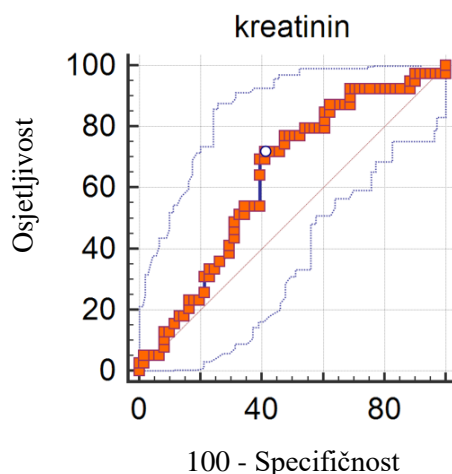
Slika 2. prikazuje ROC analizu za vrijednost ureje koja se pokazala statistički značajno različitom u Mann-Whitneyevom testu između onih koji su preživjeli i onih koji su umrli. Vrijednosti ureje veće od 14,1 mmol/l bile su prediktorne su za smrtni ishod s osjetljivošću 84,62 % i specifičnošću 45,9 %.





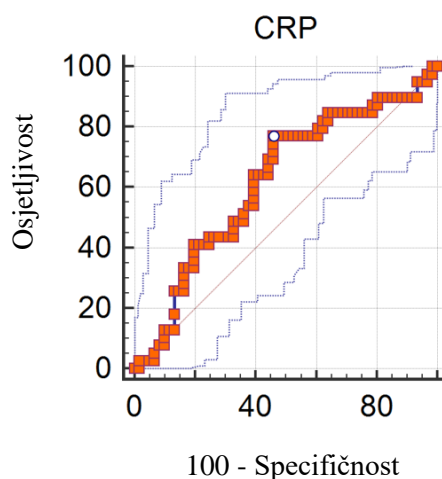
**Slika 2.** Prikaz ROC (od engl. *receiving operating characteristic*) analize za vrijednost ureje. Ureja (mmol/l); *cut-off* 14,1 mmol/l; ROC-AUC (prema engl. *area under the curve*) = 0,656, 95 % raspon pouzdanosti = 7,5 – 24,7,  $P = 0,006$

Slika 3. prikazuje ROC analizu za vrijednost kreatinina koja se pokazala statistički značajno različitom u Mann-Whitneyevom testu između onih koji su preživjeli i onih koji su umrli. Vrijednosti kreatinina veće od 98  $\mu\text{mol/l}$  bile su prediktorne za smrtni ishod s osjetljivošću 71,79 % i specifičnošću 59,02 %.



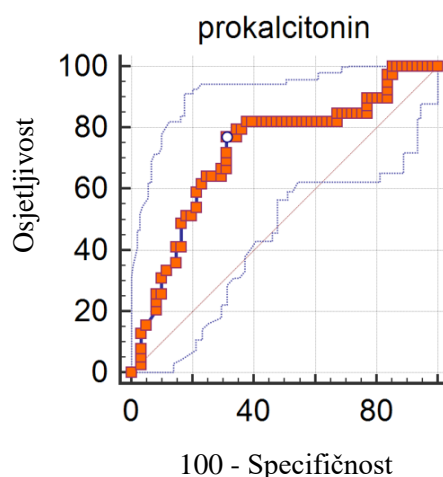
**Slika 3.** Prikaz ROC (od engl. *receiving operating characteristic*) analize za vrijednost kreatinina. Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ ); *cut-off* 98  $\mu\text{mol/l}$ ; ROC-AUC (prema engl. *area under the curve*) = 0,633, 95 % raspon pouzdanosti = 66 – 147,  $P = 0,019$

Slika 4. prikazuje ROC analizu za koncentraciju CRP-a koja se pokazala statistički značajno različitom u Mann-Whitneyevom testu između onih koji su preživjeli i onih koji su umrli. Vrijednosti CRP-a veće od 84,4 mg/l bile su prediktorne za smrtni ishod s osjetljivošću 76,92 % i specifičnošću 54,1 %.



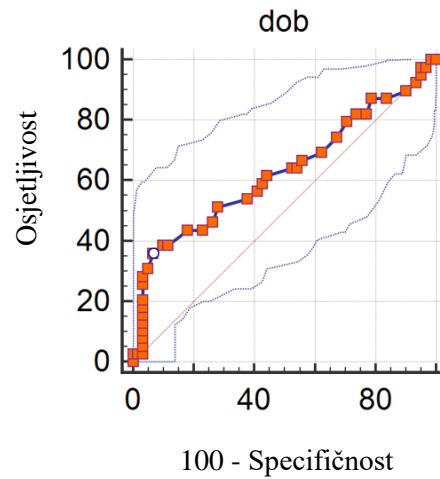
**Slika 4.** Prikaz ROC (od engl. *receiving operating characteristic*) analize za vrijednost C – reaktivnog proteina. CRP (prema engl. *C – reactive protein*), CRP (mg/l); *cut-off* 84,4 mg/l; ROC-AUC (prema engl. *area under the curve*) = 0,62, 95 % raspon pouzdanosti = 54,5 – 367,7,  $P = 0,04$

Slika 5. prikazuje ROC analizu za vrijednost prokalcitonina koja se pokazala statistički značajno različitom u Mann-Whitneyevom testu između onih koji su preživjeli i onih koji su umrli. Vrijednosti prokalcitonina veće od 0,5  $\mu\text{g/l}$  prediktorne su za smrtni ishod s osjetljivošću 76,92 % i specifičnošću 68,85 %.



**Slika 5.** Prikaz ROC (od engl. *receiving operating characteristic*) analize za vrijednost prokalcitonina. Prokalcitonin ( $\mu\text{g/l}$ ); *cut-off* 0,5  $\mu\text{g/l}$ ; ROC-AUC (prema engl. *area under the curve*) = 0,633, 95 % raspon pouzdanosti = 0,17 – 0,63,  $P < 0,001$

Slika 6. prikazuje ROC analizu za dob bolesnika koja se pokazala statistički značajno različitom u Mann-Whitneyevom testu između onih koji su preživjeli i onih koji su umrli. Vrijednosti dobi veće od 56 godina prediktorne su za smrtni ishod s osjetljivošću 35,9 % i specifičnošću 93,43 %.



**Slika 6.** Prikaz ROC (od engl. *receiving operating characteristic*) analize za dob bolesnika. Dob (godine); *cut-off* 56 godina; ROC-AUC (prema engl. *area under the curve*) = 0,629, 95 % raspon pouzdanosti = 50 – 60,  $P = 0,033$

## 6. RASPRAVA

Fokus je ovoga istraživanja bio ispitati postoji li razlika u RDW-u između nekirurških mehanički ventiliranih bolesnika koji su u Jedinici intenzivne njege preživjeli i onih koji su umrli. Nije bilo statistički značajnih razlika u širini distribucije eritrocita (RDW) između preživjelih i onih koji nisu preživjeli, što je iznenađujuće s obzirom na dosadašnje spoznaje i teško je objasniti.

U provedenom istraživanju na 100 ispitanika analizirao se i razlog prijema, glavna dijagnoza, prisustvo komorbiditeta, laboratorijski nalazi, trajanje mehaničke ventilacije i duljina boravka u Jedinici intenzivnog liječenja.

Razlozi za prijem u Jedinicu intenzivnog liječenja bili su raznoliki, pri čemu je zatajenje disanja bilo najčešći uzrok, zabilježeno u 95 % bolesnika, što je i očekivano, s obzirom da je uključni kriterij bio mehanička ventilacija. Najčešća glavna dijagnoza uključivala je srčano popuštanje, pneumoniju, sepsu i septički šok. Navedeni razlozi prijema i glavne dijagnoze bolesnika pokazale su statistički značajnu udruženost sa smrtnim ishodom u Jedinici intenzivnog liječenja što je u skladu s brojnim drugim istraživanjima (16 – 18). Bolesnici su kao najčešće komorbiditete imali kroničnu kardiomiopatiju i kroničnu plućnu bolest, no prisustvo komorbiditeta nije se pokazalo prediktivno za smrtni ishod u Jedinici intenzivnog liječenja. Duljina trajanja mehaničke ventilacije nije se pokazala povezanom sa smrtnim ishodom u Jedinici intenzivnog liječenja, što je u skladu s istraživanjem koje su proveli Depuydt i sur. na bolesnicima sa traheostomijom koji su zahtijevali mehaničku ventilaciju i onih koji nisu zahtijevali mehaničku ventilaciju te su zaključili da nije bilo povezanosti između bolesnika koji su zahtijevali mehaničku ventilaciju i onih koji to nisu sa smrtnim ishodom u Jedinici intenzivnog liječenja. Ni duljina boravka u Jedinici intenzivnog liječenja nije se pokazala povezanom sa smrtnim ishodom u Jedinici intenzivnog liječenja što je u skladu s rezultatima istraživanja o povezanosti duljine boravka bolesnika u Jedinici intenzivnog liječenja i na bolničkom odjelu koje su proveli Flabouris i sur. na 43 484 bolesnika te su zaključili da duljina boravka u Jedinici intenzivnog liječenja nije bila povezana sa češćim smrtnim ishodom (19, 20). Ovakvi nalazi upućuju na to da prisustvo komorbiditeta, duljina trajanja mehaničke ventilacije te duljina boravka u Jedinici intenzivnog liječenja nisu blisko povezani sa smrtnim ishodom u Jedinici intenzivnog liječenja.

Nađene su značajne razlike u dobi te u razinama alkalne fosfataze, ureje, kreatinina, CRP-a i prokalcitonina između pacijenata koji su preživjeli i onih koji su umrli tako da je dob starija od 56 godina bila rizik za smrtni ishod, a umrli su imali i veće koncentracije navedenih laboratorijskih parametara. Ovi nalazi ističu kliničku relevantnost ovih biomarkera u predviđanju konačnog ishoda u nekirurških mehanički ventiliranih bolesnika u Jedinici intenzivnog liječenja.

Fan i suradnici sprovedli su meta-analizu o povezanosti povećane vrijednosti alkalne fosfataze sa smrtnošću u bolesnika na hemodijalizi i u zdravih ispitanika te su pri tome zaključili da su povećane vrijednosti alkalne fosfataze povezane sa lošim preživljenjem i u bolesnika na hemodijalizi i u zdravih ispitanika (21). Luo i suradnici sprovedli su istraživanje na bolesnicima s intrakranijskim krvarenjem u kojih su utvrdili povezanost većih vrijednosti ureje i kreatinina s lošijim ishodom u Jedinici intenzivnog liječenja (22). Ryu i suradnici sprovedli su istraživanje o korisnosti većih CRP-a i prokalcitonina kao prediktora smrtnosti u bolesnika sa sepsom i septičkim šokom. Zaključili su da su veće vrijednosti CRP-a i prokalcitonina podjednako prediktorne za lošiji ishod preživljenja (23). Alkalna fosfataza, ureja, kreatinin, CRP i prokalcitonin su i u ovom istraživanju potvrđeni prediktori preživljenja, za razliku od RDW-a za kojega je bilo očekivano slično.

Ljuca i suradnici sprovedli su istraživanje na 325 kirurških i nekirurških bolesnika u Jedinici intenzivnog liječenja koji su bili podijeljeni u dvije skupine: bolesnici koji su imali vrijednost RDW-a manju od 14,5 % i bolesnici koji su imali vrijednost RDW-a veću od 14,5 %. Bolesnici u kojih je vrijednost RDW-a veća od 14,5 % imali su višu stopu smrtnosti u odnosu na bolesnike u kojih je vrijednost RDW-a bila manja od 14,5 %. Zaključili su da vrijednost RDW-a veća od 14,5 % ima prediktivnu korist u kirurških i nekirurških bolesnika u Jedinici intenzivnog liječenja (24). Naš je rezultat različit od navedenoga, iako je i postupak analize bio različit jer ovdje bolesnici nisu kategorizirani prema RDW-u.

Meta – analiza publicirana 2022. godine analizirala je 91 članak objavljen na znanstvenim bazama podataka kao što su PubMed, Scopus, Web of Science, and Excerpta Medica baza podataka. Autori su usporedili vrijednost RDW-a u odraslih bolesnika s akutnim apendicitisom i pedijatrijskih bolesnika s akutnim apendicitisom. Zaključili su da RDW nije koristan biomarker u pedijatrijskih bolesnika s akutnim apendicitisom te da bi se RDW mogao smatrati korisnim kao biomarker u dijagnozi akutnog apendicitisa ako bi se provele opsežnija istraživanja s velikim uzorkom ispitanika ili ako bi se provela istraživanja koja bi uključila

specifičnije skupine bolesnika (visoko rizični bolesnici i bolesnici starije životne dobi) (25). Ipak, naša je ispitivana skupina prema svojim obilježjima bila sličnija istraživanju Ljuca i sur. nego skupini s akutnim apendicitisom.

U konačnici, čini se da RDW ipak nije univerzalni prediktor ishoda.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata izvode se sljedeći zaključci:

- nije nađena razlika u širini distribucije eritrocita (RDW) u nekirurških mehanički ventiliranih bolesnika koji su preživjeli i onih koji su umrli, odnosno RDW nije bio prediktivan biljeg preživljenja
- hemodinamička nestabilnost kao razlog prijema bolesnika bila je prediktivna za smrtni ishod u Jedinici intenzivnog liječenja ( $P < 0,001$ ;  $\chi^2$  test).
- glavne dijagnoze bolesnika pokazale su se prediktivne za smrtni ishod i to su akutno i globalno zatajenje disanja, kardiogeni šok, septički šok i srčano popuštanje ( $P = 0,018$ ;  $\chi^2$  test).
- prisustvo komorbiditeta, te prisustvo imunosupresije i anemije prije prijema kao i duljina trajanja mehaničke ventilacija i duljina boravka u Jedinici intenzivnog liječenja nisu bile prediktivne za smrtni ishod.
- starija dob (stariji od 56 godina), te veće koncentracije alkalne fosfataze (veće od 92 IU/l), ureje (veće od 14,1 mmol/l), kreatinina (veće od 98  $\mu$ mol/l), CRP-a (veće od 84,4 mg/l) i prokalcitonina (veće od 0,5  $\mu$ g/l) bili su prediktivni za smrtni ishod.

## 8. SAŽETAK

**Cilj istraživanja.** Cilj je bio utvrditi je li širina distribucije eritrocita RDW (prema engl. *red blood cell distribution width*) u mehanički ventiliranih nekirurških bolesnika sa smrtnim ishodom značajno veći od onih koji nisu doživjeli smrtni ishod tijekom boravka u Jedinici intenzivnog liječenja i odrediti tzv. *cut-off* vrijednost RDW-a koja s najboljom osjetljivošću i specifičnošću predviđa smrt u ovih bolesnika.

**Nacrt istraživanja.** Povijesno kohortno istraživanje.

**Ispitanici i metode.** Uključeno je 100 (prigodan uzorak) nekirurških bolesnika na mehaničkoj ventilaciji u Jedinici intenzivnog liječenja na Zavodu za pulmologiju i intenzivno liječenje internističkih bolesnika Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju siječanj – lipanj 2023. godine. Podatci o ispitanicima prikupljeni su iz bolničkog informatičkog sustava i statistički obrađeni.

**Rezultati.** Nije bilo značajne razlike u RDW-u između bolesnika koji su preživjeli i onih koji su umrli. Hemodinamička nestabilnost kao razlog prijema bolesnika ( $P < 0,001$ ) i glavne dijagnoze bolesnika ( $P = 0,018$ ) bili su prediktorni za smrtni ishod. Bolesnici stariji od 56 godina te većih koncentracija alkalne fosfataze (veće od 92 IU/l), ureje (veće od 14,1 mmol/l), kreatinina (veće od 98  $\mu\text{mol/l}$ ), C – reaktivnog proteina (veće od 84,4 mg/l) i prokalcitonina (veće od 0,5  $\mu\text{g/l}$ ) bili su pod većim rizikom za smrtni ishod.

**Zaključak.** RDW nije bio prediktivan za preživljenje u nekirurških bolesnika na mehaničkoj ventilaciji. Unatoč povezanosti s lošijim ishodima u drugim stanjima i istraživanjima sličnima ovome, rezultati doprinose spoznaji da se ipak ne radi o univerzalnom prediktoru najlošijeg ishoda.

**Ključne riječi:** *jedinica intenzivnog liječenja; mehanička ventilacija; nekirurški bolesnici; smrtnost; širina distribucije eritrocita*



## 9. SUMMARY

### **Red cell distribution width as mortality predictor in mechanically ventilated nonsurgical patients**

**Objectives.** The aim was to determine whether red cells distribution width (RDW) in mechanically ventilated nonsurgical patients with a fatal outcome was significantly higher than in those who did not experience a fatal outcome during their stay in the intensive care unit and to establish the so-called cut-off value of RDW that best predicted death in those patients, with the highest sensitivity and specificity.

**Study design.** Historical cohort study.

**Participants and methods.** The research was conducted on 100 nonsurgical patients on mechanical ventilation in the Intensive Care Unit at the Department of Pulmonology and Intensive care for Internal Medicine patients within the Clinical Hospital Center Osijek in the period from January to June 2023. Patient data were collected from the hospital information system.

**Results.** There was no significant difference in RDW between patients who survived and those who died. Hemodynamic instability as the reason for patient admission ( $P < 0.001$ ) and the main diagnoses of patients ( $P = 0.018$ ) showed statistically significant association with the poor survival outcome in the Intensive Care Unit. Patients older than 56 years and with higher concentrations of alkaline phosphatase (greater than 92 IU/L), urea (greater than 14.1 mmol/L), creatinine (greater than 98  $\mu\text{mol/L}$ ), C-reactive protein (greater than 84.4 mg/L), and procalcitonin (greater than 0.5  $\mu\text{g/L}$ ) were at higher risk of death in the Intensive Care Unit.

**Conclusion.** RDW was not predictive of survival in nonsurgical patients who were mechanically ventilated. Despite its association with poor outcomes of survival in the Intensive Care Unit considering other conditions and studies similar to this one, our results contribute to the understanding that RDW is not a universal predictor of the worst outcome..

**Keywords:** *intensive care unit; mechanical ventilation; mortality; non-surgical patients; red blood cell distribution width*

**10. LITERATURA**

1. Ćatić J. Povezanost vrijednosti širine volumena eritrocita i ultrazvučnih pokazatelja sistoličke i dijastoličke funkcije lijeve klijetke u bolesnika s akutnim srčanim infarktom s uzdignutom spojnicom [Disertacija]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2018.
2. Song B, Shi P, Xiao J, i sur. Utility of red cell distribution width as a diagnostic and prognostic marker in non-small cell lung cancer. *Sci Rep.* 2020;10:15717.
3. Lippi G, Plebani M. Red blood cell distribution width (RDW) and human pathology. One size fits all. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(9):1247-1249.
4. Deka A, Aravind P. Red cell distribution width as a diagnostic marker in neonatal sepsis. *Int J Contemp Pediatr.* 2020;7:820.
5. Ghimire R, Shakya YM, Shrestha TM, Neupane RP. The utility of red cell distribution width to predict mortality of septic patients in a tertiary hospital of Nepal. *BMC Emerg Med.* 2020;20(1):43.
6. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, i sur. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(1):40-7.
7. Jian L, Zhang Z, Zhou Q, Duan X, Ge L. Red Cell Distribution Width/Albumin Ratio: A Predictor of In-Hospital All-Cause Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction in the ICU. *Int J Gen Med.* 2023;16:745-756.
8. Ng WW, Lam SM, Yan WW, Shum HP. NLR, MLR, PLR and RDW to predict outcome and differentiate between viral and bacterial pneumonia in the intensive care unit. *Sci Rep.* 2022;12(1):15974.
9. Jandaghian S, Vaezi A, Manteghinejad A, Nasirian M, Vaseghi G, Haghjooy Javanmard S. Red Blood Cell Distribution Width (RDW) as a Predictor of In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients; a Cross-Sectional Study. *Arch Acad Emerg Med.* 2021;9(1):e67.
10. Kiriu T, Yamamoto M, Nagano T, i sur. Prognostic Value of Red Blood Cell Distribution Width in Non-small Cell Lung Cancer Treated With Anti-programmed Cell Death-1 Antibody. *In Vivo.* 2019;33(1):213-220.
11. Periša V, Zibar L, Sinčić-Petričević J, Knezović A, Periša I, Barbić J. Red blood cell distribution width as a simple negative prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Croat Med J.* 2015;56(4):334-343.

12. Gačić M. Prognostička vrijednost širine distribucije eritrocita u bolesnika s multiplim mijelomom [Diplomski rad]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2019.
13. Yao D, Wang Z, Cai H, Li Y, Li B. Relationship between red cell distribution width and prognosis in patients with breast cancer after operation: a retrospective cohort study. *Biosci Rep.* 2019;39(7):BSR20190740.
14. Frater JL, Hurley MY. Red blood cell distribution width as a biomarker: the importance of age-dependent changes and other variables. *Aging Clin Exp Res.* 2023;35:897.
15. Marušić M i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
16. Lovrek A. Zdravstvena njega bolesnika s respiratornom insuficijencijom [Završni rad]. Zagreb: Zdravstveno veleučilište; 2016.
17. Friščić Rašić M. Sepsa u jedinici intenzivnog liječenja [Završni rad]. Koprivnica: Sveučilište Sjever; 2016.
18. Hamzagić A. Mogućnosti hemodinamskog monitoringa u jedinicama intenzivnog liječenja [Završni rad]. Zagreb: Zdravstveno veleučilište; 2018.
19. Depuydt P, Oeyen S, De Smet S, De Raedt S, Benoit D, Decruyenaere J, Derom E. Long-term outcome and health-related quality of life in difficult-to-wean patients with and without ventilator dependency at ICU discharge: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):133.
20. Flabouris A, Jeyadoss J, Field J, Soulsby T. Association between emergency department length of stay and outcome of patients admitted either to a ward, intensive care or high dependency unit. *Emerg Med Australas.* 2013;25(1):46-54.
21. Fan Y, Jin X, Jiang M, et al. Elevated serum alkaline phosphatase and cardiovascular or all-cause mortality risk in dialysis patients: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:13224.
22. Luo H, Yang X, Chen K, Lan S, Liao G, Xu J. Blood creatinine and urea nitrogen at ICU admission and the risk of in-hospital death and 1-year mortality in patients with intracranial hemorrhage. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:967614.
23. Ryu J-A, Yang JH, Lee D, Park C-M, Suh GY, Jeon K, et al. Clinical Usefulness of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Outcome Predictors in Critically Ill Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *PLoS ONE.* 2015;10(9):e0138150.
24. Ljuca A, Rizvanović N, Ljuca S, Jahić A. Red blood cell distribution width as a predictor of outcome in Intensive Care Unit: a retrospective cohort study. *Med Glas (Zenica).* 2023;20(2):135-141.

25. Anand S, Krishnan N, Jukić M, Križanac Z, Llorente Muñoz CM, Pogorelić Z. Utility of Red Cell Distribution Width (RDW) as a Noninvasive Biomarker for the Diagnosis of Acute Appendicitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 5222 Cases. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(4):1011.

## 11. ŽIVOTOPIS

Ezra Alomerović

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Ulica Josipa Huttlera 4, Osijek

Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina

### OSOBNİ PODATCI:

Datum rođenja: 21. srpnja 1987.

Adresa: Trg bana Josipa Jelačića 26, Osijek

Mobitel: 092 3406 628

E-mail: ezra.alomerovic@gmail.com

### OBRAZOVANJE:

Katolička gimnazija Sv. Franjo, Tuzla, Bosna i Hercegovina, 2002. – 2006.

Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina, Medicinski fakultet Osijek,  
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, 2013. –

JEZICI: hrvatski, engleski