

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL MEDICINĂ**

*Volumul plachetar mediu: parametru de prognostic la  
pacienții cu insuficiență cardiacă*

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. CRINA JULIETA SINESCU**

**Student -doctorand:**

**CATANĂ ANDREEA**

**2024**

# REZUMAT

## I.PARTEA GENERALĂ - STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

În ciuda tuturor eforturilor și descoperirilor medicale, insuficiența cardiacă (IC) rămâne una dintre cele mai importante și frecvente probleme de sănătate publică, cu mortalitate și morbiditate încă foarte ridicate și cu rată mare de spitalizare, mai ales pentru pacienții vârstnici. În România, 1 din 3 pacienți sunt respitalizați sau decedază în primul an de la ultima spitalizare pentru IC [1], iar cea mai mare parte a spitalizărilor pentru IC este datorată decompensării acesteia sub influența unor factori precipitanți [2].

Deși metodele de diagnostic și tratament sunt din ce în ce mai complexe, rata de respitalizare și mortalitatea rămân încă foarte crescute, ceea ce va însemna un consum mare de resurse financiare.

În aceste condiții generale și în mod particular pentru România, prin studiul de față mi-am propus să identific un factor predictiv prin care să se poată evalua încă de la internarea unui pacient cu IC decompensată, riscul de reinternare și mortalitatea în primul an de la ultima externare.

Parametrul pe care mi-am propus să îl cercetez este volumul plachetar mediu (VPM). Acesta este foarte ușor de obținut (prin recoltare de sânge integral, intrând în componența hemoleucogramei uzuale) și puțin costisitor, fiind măsurat prin impedanța electrică de către autoanalizoarele hematologice. Se exprimă în fentolitri (fL), iar valorile normale sunt între 7.2-11.7 [3].

Întrucât în prezent, IC se asociază cu un prognostic rezervat tradus prin mortalitate crescută și reducerea calității vieții, dovedirea existenței unui posibil parametru de prognostic precum VPM inclus în componența oricărei hemoleucograme, ar putea oferi pe viitor soluții salutare de intervenție profilactică în ceea ce privește managementul pacienților cu IC decompensată.

Identificarea valorii de cut-off peste care VPM ar putea prezice un prognostic negativ la pacienții cu IC decompensată, ar reprezenta un instrument facil și ieftin de prognostic aflat la îndemâna oricărui practician.

Corelația dintre VPM și IC decompensată este puțin înțeleasă, iar mecanismele sunt neclare, studiile care arată că VPM ar putea fi un indicator al activării plachetare la pacienții cu IC acută, fiind minime [4].

În privința stadiului actual al cunoașterii în literatura medicală care să vizeze VPM ca posibil factor de prognostic negativ la pacienții cu IC, studiile sunt limitate, existând trei în acest sens: studiul efectuat de Hayati Kandis și colaboratorii săi [5], studiul efectuat de Budak și colab. săi [6], studiul efectuat de Hakki Kaya și colaboratorii săi [7].

Unul dintre studiile citate în literatura medicală actuală care s-a concentrat pe impactul prognostic al VPM asupra pacienților cu IC, este studiul efectuat de Hayati Kandis și colaboratorii săi [5], care s-a efectuat pe o populație de 207 pacienți cu IC, dintre care 136 cu IC decompensată și 71 cu IC clasele I-III NYHA, și ale căror rezultate au arătat următoarele: 1) valoarea VPM este cu mult mai crescută la pacienții cu IC decompensată comparativ cu cei cu IC stabilă, 2) un VPM crescut la internare ar putea fi un posibil predictor al mortalității intraspitalicești și la 6 luni la pacienții cu IC decompensată.

Studiul efectuat de Budak și colaboratorii săi [6] pe un lot de 319 pacienți cu IC, care a fost subîmpărțit în 2 grupuri, respectiv un grup de 190 pacienți admiși în urgență pentru fenomene de IC acută și un grup de 129 pacienți cu IC cronică stabilă, a arătat o corelație pozitivă între concentrațiile BNP și VPM, subliniind faptul că pacienții cu IC decompensată au avut valori ale VPM crescute.

Un alt studiu citat în literatura medicală care s-a concentrat pe impactul prognostic al VPM în populația pacienților cu IC, a fost cel efectuat de Hakki Kaya și colaboratorii săi [7] pe un lot de 197 de pacienți cu IC clasele I-III NYHA aflați în ritm sinusal (RS), și care a concluzionat că VPM ar putea fi un posibil predictor independent al spitalizării, la baza acestei concluzii stând două ipoteze posibile.

a) Prima ipoteză

Creșterea VPM, ca un predictor independent al spitalizării la pacienții cu IC, ar putea fi explicată de creșterea activării plachetare ca o consecință a activării mecanismelor neurohormonale compensatorii (creșterea activității catecolaminergice, a activității sistemului renină-angiotensină și a activității inflamatorii - exprimată printr-o eliberare crescută de citokine), toate aceste mecanisme declanșându-se la pacienții cu risc înalt de decompensare [8, 9].

Această ipoteză este sprijinită de câteva studii, dintre care menționez: 1) studiul efectuat de Karabacak și colaboratorii săi [10] care a investigat impactul tratamentului cu Carvedilol și Nebivolol asupra valorilor VPM la pacienții cu IC de etiologie non-ischemică, și ale cărui rezultate au subliniat că betablocantele reduc mortalitatea și spitalizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă

prin reducerea activității catecolaminergice [11], efectul reducerii celei din urmă ducând la scăderea nivelului VPM la pacientul cu IC; 2) studiul condus de Alper și colaboratorii săi care a relevat că terapia de resincronizare la pacienții cu IC a redus semnificativ nivelul VPM, explicația fiziopatologică a acestui fenomen fiind revers remodelarea secundară efectului benefic al terapiei de resincronizare, revers remodelarea în sine contribuind la reducerea activității catecolaminergice și inflamatorii și astfel la reducerea nivelului VPM prin scăderea activității plachetare [12].

b) A doua ipoteză

Creșterea volumului plachetar mediu ca un predictor independent al spitalizării la pacienții cu insuficiență cardiacă, s-ar putea explica prin episoadele de fibrilație atrială paroxistică, care pot apărea pe parcursul spitalizării. În sprijinul acestei ipoteze vin studiile anterioare care au arătat că valoarea volumului plachetar mediu este mai mare la pacienții cu fibrilație atrială (FiA) permanentă și paroxistică în comparație cu pacienții aflați în ritm sinusal [13, 14].

## **II. PARTEA SPECIALĂ**

### **Ipoteza de lucru și obiectivele generale**

Pornind de la informațiile menționate mai sus, am lansat următoarele ipoteze de lucru:

1) Pacienții cu IC cronică decompensată ar putea avea o valoare a VPM mai mare comparativ cu pacienții cu IC cronică stabilă.

2) Valoarea crescută la internare a VPM ar putea reprezenta un nou indicator de estimare prognostică la pacienții cu IC, prin corelarea acestuia cu respitalizarea la 3 și respectiv la 6 luni, durata prelungită a spitalizării precum și cu mortalitatea la 1 an de cauză cardiacă.

3) Pacienții cu IC cronică și ritm de FiA la internare, antecedente de AVC, antecedente de boală cardiacă ischemică (BCI), antecedente de diabet zaharat (DZ) sau care asociază complicații non-cardiace (retenție azotată, hiponatremia, hiperpotasemia, anemie, sepsis), ar putea avea o valoare a VPM mai mare.

4) Valoarea crescută a VPM la internare s-ar putea corela cu disfuncția sistolică de VS tradusă prin fracție de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) sub 50%.

5) Valoarea crescută a VPM la internare s-ar putea corela cu o valoare crescută a NT pro BNP la pacienții cu IC.

6) Valoarea crescută a VPM la internare s-ar putea corela cu o valoare crescută a RDW (lărgimea distribuției eritrocitare) la pacienții cu IC.

Obiectivul principal al studiului meu îl va reprezenta testarea ipotezei de lucru conform căreia VPM ar putea reprezenta un nou factor de prognostic pentru pacienții cu IC, prin raportarea valorii acestuia la rata respitalizărilor la 3 luni, respectiv 6 luni, la rata mortalității la 1 an de la ultima externare, precum și la durata prelungită a spitalizării.

Obiectivele secundare ale studiului meu vor fi reprezentate de testarea ipotezelor de lucru de la punctele 3), 4), 5) și 6).

### **Metodologia generală a cercetării**

În vederea testării ipotezelor de lucru sus-menționate, am efectuat cercetarea într-o manieră retrospectivă, aceasta fiind desfășurată în Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență “Bagdasar-Arseni”, populația vizată fiind pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) cronică, atât stabilă cât și decompensată.

Cercetarea a fost împărțită în 2 studii, primul studiul fiind un concept de tip studiu-pilot realizat pe un număr de 130 pacienți și care s-a concentrat pe pacienții cu IC cronică decompensată (IC clasa IV NYHA/EPAC), iar studiul al doilea s-a realizat pe un lot mai mare de pacienți cu IC cronică (260 pacienți) incluzând pe lângă pacienții cu IC cronică decompensată și pacienți cu IC cronică stabilă (IC clasa II NYHA). Ambele studii au vizat parametrul de interes al cercetării, respectiv volumul plachetar mediu (VPM).

*Criteriile de includere* au fost:

- 1) pacienți cu IC cronică atât decompensată - definită prin IC clasele funcționale III/IV NYHA sau edem pulmonar acut cardiogen (EPAC), cât și pacienți cu IC cronică stabilă – definită prin IC clasa II NYHA, indiferent de fracția de ejeție a ventriculului stâng.
- 2) pacienți la care VPM a fost disponibil.
- 3) pacienți la care au fost disponibile datele privind respitalizarea și mortalitatea la 1 an.

*Criteriile de excludere* au fost:

- 1) pacienți fără criterii definitorii pentru IC cronică;
- 2) pacienți la care VPM nu a fost disponibil;
- 3) pacienți la care nu au fost disponibile datele privind respitalizarea și mortalitatea la 1 an;

- 4) boli cu durata de supraviețuire sub 1 an;
- 5) neoplazii;
- 6) boală renală cronică;
- 7) sindrom coronarian acut (infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST/ fără supradenivelare de segment ST);
- 8) accident vascular cerebral (AVC) acut;
- 9) trombolism pulmonar (TEP) acut sau tromboza venoasă profundă (TVP);
- 10) boli autoimune;
- 11) trombocitopenie.

În cazul ambelor studii s-au colectat următoarele date:

- 1) demografice (vârsta, sex, mediu de proveniență);
- 2) date antropometrice (greutate, înălțime, indexul de masă corporeală);
- 3) date de istoric medical patologic;
- 4) date legate de medicația cu viză cardiacă utilizată;
- 5) comorbidități asociate (hipertensiune arterială (HTA), diabet zaharat (DZ), dislipidemie, antecedente de infarct miocardic (IM) sechelar, antecedente de TEP sau TVP, antecedente de AVC, sepsis);
- 6) date de laborator (NT pro BNP la internare și la externare, presepsin la internare, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) la internare, fibrinogen la internare, creatinina serică la internare și la externare, ionograma serică la internare – sodiu, potasiu, hemoleucograma completă la internare– hemoglobina (Hb), indici eritrocitari (volumul eritrocitar mediu (VEM), concentrația medie a hemoglobinei (CHEM), hemoglobina eritrocitară medie (HEM), lărgimea distribuției eritrocitare (RDW), număr leucocite, număr trombocite, volumul plachetar mediu (VPM));
- 7) date ecocardiografice (IC cu FEVS redusă definită ca FEVS sub 50% sau IC cu FEVS păstrată definită ca FEVS peste 50%, diametrul atriului stâng (AS), diametrul ventriculului stâng (VS), prezența sau absența hipertensiunii pulmonare (HTP));
- 8) date electrocardiografice (ritm cardiac la internare și externare, bloc de ram stâng/bloc de ram drept major);
- 9) date legate de durata spitalizării;
- 10) date legate de respitalizare și deces (dihotomizate prin afirmația da/nu).

Respitalizările au fost urmărite fie consultând sistemul informatic al spitalului (Hipocrate), fie telefonic, în situațiile în care respitalizările pentru acutizarea IC s-au făcut în alt spital.

Decesul la 1 an a fost documentat prin intermediul apelului telefonic sau prin consultarea sistemului informatic al spitalului, dacă evenimentul s-a produs în timpul uneia dintre respitalizări la 1 an de la internarea inițială.

Studiul meu s-a realizat în conformitate cu condițiile regăsite în Declarația din Octombrie 2008 de la Helsinki și întrucât nu a implicat testarea de proceduri sau tratamente experimentale pe pacienți/animale, ci doar colectarea retrospectivă a unor date clinice și paraclinice respectând confidențialitatea pacienților, studiul prezent nu a necesitat avizul Comisiei de Etică a Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București. Conform ghidului de etică al UMFCD, avizul este necesar doar pentru studiile intervenționale care implică intervenții sau testare de medicamente pe subiecți umani/animale.

Referitor la acordul semnat al pacienților privind colectarea datelor medicale ale acestora în scop didactic/științific, este de menționat că toate foile medicale ale Clinicii de Cardiologie a SCUBA au consimțământul semnat al pacienților încă de la internare.

Accesul la arhiva medicală a spitalului s-a obținut cu acordul Managerului și Directorului Medical.

În cazul ambelor studii datele clinice și paraclinice sus-menționate au fost colectate sub forma unei baze de date realizate prin intermediul programului Microsoft Excel 1997-2003.

Analiza statistică a datelor din primul studiu s-a efectuat utilizând software-ul de analiză statistică SPSS versiunea 18.0. Pentru parametrul principal de studiu VPM, s-au efectuat următoarele demersuri statistice: media, deviația standard, intervalul de confidență pentru o valoare a  $p$ -ului de 1%.

Utilizând testul T-Student, am comparat media VPM în grupul pacienților care au avut această variabilă cu cea a grupului pacienților care nu au avut variabila respectivă.

Coeficientul lui Pearson s-a utilizat pentru a analiza corelația dintre NT-pro BNP și VPM.

Pentru reprezentările grafice ale rezultatelor din primul studiu care au vizat distribuția valorilor VPM, s-au folosit diagrame de tip boxplot.

Rezultatele statistice din al doilea studiu au fost obținute aplicând modelele de regresie liniară și logistică, folosind programul de lucru Python versiunea 3.10.

Modelul de regresie liniară a fost aplicat în cazul variabilelor dependente continue: NT pro BNP, presepsin, RDW, dimensiunea transversală a AS, dimensiunea transversală a VS, valoarea FEVS, valoarea creatininei (Cr), valoarea hemoglobinei (Hb), iar modelul de regresie logistică a fost aplicat în cazul variabilelor dependente de tip binar: ICC clasa II/III/IV NYHA, EPAC, RS, FiA, FEVS redusă, FEVS prezervată, AS dilatat, VS dilatat, HTP, status fumător, sepsis, istoric de AVC/BCI, DZ, medicația utilizată (diuretic ansă, antialdosteronic, inhibitor de enzimă de conversie).

În cazul regresiei liniare, pentru a obține semnificația variabilei independente (VPM) și pentru a afla dacă există o relație între aceasta și o variabilă dependentă continuă, am estimat un model sub forma următoarei **formule matematice**:  $y = \beta_0 + \beta_1 \times x$

Unde  $y$  este variabila dependentă continuă,  $x$  este VPM (variabila independentă),  $\beta_0$  și  $\beta_1$  sunt parametrii care vor fi estimați în mostra de date colectate. Plecând de la acest model se poate obține o interpretare referitoare la relația dintre  $x$  și  $y$ , testând semnificația  $\beta_1$ , care la rândul ei ne spune dacă există o relație semnificativă statistic între  $x$  și  $y$ .

Pentru regresia logistică modelul este similar celui aplicat în cazul regresiei liniare, și este definit prin următoarea **formulă matematică**:  $scor = \beta_0 + \beta_1 \times x$

Unde *scorul* este probabilitatea ca un eveniment să aibă loc (variabila binară dependentă),  $x$  este valoarea VPM, iar  $\beta_0$  și  $\beta_1$  sunt parametrii care vor fi estimați în mostra de date colectate ( $\beta_0$  = coeficientul pentru variabila dependentă,  $\beta_1$  = coeficientul pentru VPM).

Interpretarea acestui model este similar ca în cazul celui aplicat folosind regresia liniară, cu excepția faptului că pentru a afla probabilitatea procentuală ca un eveniment să aibă loc, valoarea scorului obținut folosind formula matematică sus-menționată, trebuie convertită în probabilitate folosind următoarea **ecuație**:  $probabilitate = \frac{1}{1+e^{-scor}}$ , unde  $e$  reprezintă numărul lui Euler ( $e = 2.71282$ ).

Reprezentările grafice ale rezultatelor statistice din studiul al doilea sunt de tip boxplot, histograme și reprezentări de tip distribuție pe bază de densități.

În cazul ambelor studii, pragul  $p$  sub care rezultatele sunt considerate a fi semnificative statistic, este sub 0.05.



## **Studiul 1 - Volumul plachetar mediu – un posibil predictor pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cronică decompensată**

Studiul 1 a fost conceput ca un studiu de tip pilot, retrospectiv, care s-a concentrat pe un lot de 130 de pacienți, având drept criterii de includere pacienți cu IC cronică decompensată în categoria căreia au intrat pacienții cu IC clasa funcțională IV NYHA, respectiv pacienții cu EPAC.

Rezultatele primului studiu au fost publicate în revista științifică *International Journal of General Medicine* [15] și au implicat informații care s-au focusat pe următoarele: datele demografice, relația dintre anumite date de laborator și valoarea VPM, relația dintre comorbiditățile lotului de studiu și valoarea VPM, relația dintre modificările ECG și valoarea VPM, corelația dintre valoarea VPM la internare și respitalizarea la 6 luni, respectiv mortalitatea pacienților cu IC cronică decompensată la 1 an de la externarea inițială.

Rezultatele statistice ale primului studiu au relevat următoarele constatări:

1) valoarea NT pro BNP la externare s-a corelat semnificativ statistic cu o valoare crescută a VPM la internare.

2) nu au existat corelații semnificative statistic între valorile VPM și valorile sodiului și potasiului seric, ale creatininei serice sau ale presepsin.

3) pacienții cu anemie microcitară, istoric de infarct miocardic, ritm de fibrilație atrială au avut valori crescute ale VPM (de cel puțin 9 fL).

4) pacienții cu IC cronică decompensată care s-au respitalizat la 6 luni sau au decedat la 1 an au avut o valoare a VPM de cel puțin 9.1 fL.

## **Studiul 2 - Volumul plachetar mediu ca predictor pentru pacienții cu insuficiență cardiacă -ipoteză bazată pe modele statistice**

Studiul al doilea reprezintă o continuare a primului studiu, fiind desfășurat tot într-o manieră retrospectivă, însă pe un număr mai mare de pacienți, respectiv 260, eșantionul de studiu vizat fiind pacienții cu IC cronică decompensată (IC clasa III/IV NYHA/EPAC) la care s-au adăugat și pacienți cu IC cronică stabilă (IC clasa II NYHA), parametrul de interes fiind tot volumul plachetar mediu (VPM).

Ipotezele de lucru de la care am pornit în studiul al doilea au fost următoarele:

- dacă pe baza valorii VPM putem estima probabilitatea unui eveniment la pacienții cu IC (respitalizarea la 3 luni, la 6 luni, decesul la 1 an, decesul intraspitalicesc, prelungirea spitalizării).

- dacă pacienții cu IC cronică decompensată au valori mai mari ale VPM comparativ cu pacienții cu IC cronică stabilă.

- dacă există o relație între valoarea VPM și anumite variabile la populația din studiu (FEVS, NT pro BNP, sepsis, valoarea Hb, valoarea Cr serice, valoarea RDW, APP CV (AVC/AIT/BCI), dilatarea AS, dilatarea VS, prezența HTP, ritmul de FiA, RS, antecedentele de DZ tip 2, medicația utilizată la domiciliu –IECA, MRA, DA).

Pornind de la ipotezele de lucru enumerate mai sus, analiza statistică a studiului meu a urmărit dacă există o relație plauzibilă între valoarea VPM și anumite categorii de variabile, aplicând modelul de regresie. Prin urmare, studiul meu s-a concentrat pe relația dintre VPM și următoarele variabile de interes:

-**variabile calitative** reprezentate de tipul de IC (IC cronică decompensată reprezentată de IC clasele III-IV NYHA/EPAC, IC cronică stabilă reprezentată de IC clasa II NYHA), respitalizarea la 3 luni, respitalizarea la 6 luni, decesul la 1 an, decesul intraspitalicesc, ritmul de FiA, RS, APP CV (AVC/AIT/IM), antecedente de DZ, medicația utilizată -IECA, MRA, DA, statusul de fumător/nefumător, prezența HTP.

-**variabile cantitative** reprezentate de durata spitalizării, valoarea presepsin, valoare NTproBNP, valoarea Hb, valoarea Cr serice, valoarea RDW, valoarea FEVS, diametrul AS, diametrul VS.

Rezultatele statistice ale celui de al doilea studiu au fost publicate în revistele *Applied Sciences* [16] și *Life* [17], și confirmă rezultatele primului studiu, respectiv că pacienții cu IC care s-au respitalizat la 6 luni sau au decedat la 1 an au avut valori ale VPM mai mari, valoarea cut-off a VPM peste care am observat aceste rezultate, fiind de peste 9 fL. Însă, față de primul studiu, cel de al doilea studiu aduce elemente suplimentare și anume:

- 1) eșantionul de studiu a fost mai mare și implicit și puterea statistică a fost mai relevantă;
- 2) pe lângă pacienții cu IC cronică decompensată (IC clasele III/IV NYHA/EPAC) am inclus și pacienți cu IC cronică stabilă (IC clasa II NYHA);
- 3) modelele statistice utilizate au fost diferite și mai inovatoare, respectiv modelul regresiei logistice și liniare, pe baza cărora s-au obținut modele matematice prin care am putut estima probabilitatea unui eveniment în funcție de valoarea VPM;
- 4) pacienții cu o valoare mai mare a VPM au avut o probabilitate mai mare de a avea IC cronică decompensată (IC clasa IV NYHA/EPAC) comparativ cu pacienții cu IC cronică stabilă (IC clasa II NYHA);

5) pe lângă faptul că am demonstrat că pacienții cu IC care s-au respitalizat la 6 luni sau au decedat la 1 an au avut o valoare a VPM mai mare (peste 9 fL), am demonstrat și că pacienții cu IC cu o valoare a VPM crescută, au avut o probabilitate mai mare de a se respitaliza la 3 luni și de a avea o perioadă de spitalizare prelungită;

6) am identificat o legătură semnificativă statistic între valoarea VPM și anumite variabile din studiu (sepsis, RDW, ritm de FiA, HTP, FEVS redusă, AS dilatat, VS dilatat, medicația specifică pentru IC (IECA, MRA), antecedente cardiovasculare (BCI), antecedente de DZ).

Coroborând toate rezultatele studiului 2, concluziile acestuia subliniază corelația prognostică dintre valoarea VPM și IC, respectiv că pacienții cu IC cronică decompensată au avut o valoare mai mare a VPM (peste 9 fL) comparativ cu pacienții cu IC cronică stabilă, și că pacienții cu IC care au avut o valoare a VPM peste 9 fL, au avut un prognostic mai rezervat prin prisma respitalizărilor la 3 luni, 6 luni, mortalității la 1 an și a spitalizării prelungite.

### **Concluzii finale**

Concluziile finale care se pot desprinde din ambele studii reflectă relevanța prognostică a volumului plachetar mediu (VPM) în populația pacienților cu insuficiență cardiacă (IC) și sunt prezentate punctual în următoarele paragrafe:

- 1) Valoarea cut-off a VPM peste care am observat că pacienții cu IC au avut un prognostic rezervat, este de 9 fL.
- 2) Pacienții cu IC cronică decompensată (ICC clasa IV NYHA sau EPAC) au avut valori mai mari ale VPM (peste 9 fl) comparativ cu pacienții cu IC cronică stabilă (IC II NYHA) care au avut valori ale VPM scăzute (sub 9 fL).
- 3) Prin aplicarea modelului de regresie logistică am putut estima probabilitatea ca un pacient să aibă IC clasa II/III/IV NYHA sau EPAC pe baza valorii VPM, observând că o valoare a VPM peste 9 fL s-a asociat cu o probabilitate mai mare ca pacienții să aibă IC clasa IV NYHA sau EPAC.
- 4) Pacienții cu IC care s-au respitalizat la 3 luni, respectiv la 6 luni sau au decedat la 1 an, au avut o valoare a VPM mai mare (peste 9 fL) comparativ cu pacienții care nu s-au respitalizat sau nu au decedat (sub 9 fL).
- 5) Pe baza modelelor de regresie logistică am putut estima probabilitatea de respitalizare sau mortalitate în funcție de valoarea VPM, observând că pe măsură ce valoarea VPM crește

(peste 9 fL) probabilitatea de respitalizare la 3 luni, respectiv la 6 luni sau de deces la 1 an, este mai mare.

- 6) Referitor durată spitalizării, pe baza modelului de regresie liniară, am identificat o relație liniară semnificativă statistic între această variabilă și VPM, respectiv că există o tendință de creștere a duratei de spitalizare a pacienților cu IC pe măsură ce valoarea VPM crește.
- 7) În ceea ce privește decesul intraspitalicesc, nu am identificat o legătură semnificativă statistic între această variabilă și valoarea VPM, explicația posibilă fiind puterea statistică redusă grevată de numărul redus al pacienților cu IC care au decedat în spital.
- 8) Între valoarea NT pro BNP și valoarea VPM am identificat o relație semnificativă statistic, evidențiată în primul studiu de corelația pozitivă dintre valoarea NT pro BNP la externare și valoarea VPM la internare (Coeficient Pearson 0.249), iar în studiul al doilea, de modelul regresiei liniare care a arătat că există o relație liniară relevantă între valoarea NT pro BNP la internare și valoarea VPM la internare (pe măsură ce crește valoarea VPM, crește și valoarea NT pro BNP la internare).
- 9) Pacienții cu IC și sepsis au avut o valoare mai mare a VPM (peste 9 fL) comparativ cu pacienții fără sepsis.
- 10) Între valoarea presepsin și valoarea VPM nu am observat o relație semnificativă statistic, explicația acestui rezultat fiind numărul redus al pacienților cu IC pentru care valoarea presepsin a fost disponibilă.
- 11) Cu toate că în primul studiu am observat că pacienții cu anemie microcitară au avut un VPM crescut comparativ cu cei fără anemie microcitară (9.16 fL versus 8.79 fL), în cel de al doilea studiu nu am identificat o relație semnificativă statistic între valoarea VPM și valoarea hemoglobinei.
- 12) Nu am observat o legătură relevantă statistic între valoarea VPM și prezența diselectrolitemiilor sau valoarea creatininei serice la internare.
- 13) În ceea ce privește relația dintre medicația specifică pacienților cu IC și valoarea VPM la internare, rezultatele au fost variate; spre deosebire de pacienții aflați sau nu sub tratament cu IECA la care valorile VPM nu au diferit, la pacienții cu IC aflați sub tratament cu DA sau MRA, valorile VPM au fost mai mari (cel puțin 9 fL), comparativ cu pacienții cu IC care nu se aflau sub tratament cu DA sau MRA.

- 14) Nu am identificat o legătură relevantă statistic între valoarea VPM și statusul de fumător, istoricul personal de HTA sau a celui de AVC.
- 15) Rezultatele studiului meu au identificat existența unei relații semnificative între valoarea VPM și pacienții cu istoric personal de diabet zaharat tip 2 sau de BCI, observându-se că pacienții diabetici sau cu istoric de BCI au avut o valoarea a VPM mai mare comparativ cu cei non-diabetici, sau fără istoric de BCI (VPM de cel puțin 9 fL versus sub 9 fL).
- 16) Referitor la prezența ritmului de FiA sau a ritmului sinusal (RS), am constatat că pacienții în ritm de FiA au avut valori ale VPM mai mari (peste 9 fL) comparativ cu cei în RS (sub 9 fL), și că pe baza modelului de regresie logistică am putut estima probabilitatea ca un pacient cu IC să aibă ritm de FiA sau RS în funcție de valoarea VPM (probabilitatea pacienților cu IC de a avea FiA crește pe măsură ce valoarea VPM crește, iar probabilitatea pacienților cu IC de a avea RS crește pe măsură ce valoarea VPM scade).
- 17) În ceea ce privește relația FEVS și valoarea VPM, rezultatele studiului meu au indicat că pacienții cu IC cu FEVS redusă au avut valori ale VPM mai mari comparativ cu cei cu FEVS păstrată (VPM peste 9 fL versus sub 9 fL), și că între valoarea VPM și FEVS există o legătură liniară relevantă statistic, pusă în evidență prin aplicarea modelului de regresie liniară (pe măsură ce valoarea VPM crește, valoarea FEVS scade și invers).
- 18) Pacienții cu IC și AS dilatat cât și cei cu IC și VS dilatat au avut valori mai mari ale VPM comparativ cu cei cu AS nedilatat, respectiv VS nedilatat (peste 9 fL versus sub 9 fL), existând o relație liniară semnificativă statistic între valoarea dimensiunii transversale a AS, respectiv a VS și valoarea VPM (creșterea cu 1 unitate a VPM se corelează cu o creștere a dimensiunii AS cu 2.3 mm, respectiv cu 1.6 mm a dimensiunii VS).
- 19) În ceea ce privește relația dintre valoarea VPM și prezența sau absența HTP, prin aplicarea modelului de regresie logistică, am constatat o legătură semnificativă statistic între cele două variabile și anume că pe măsură ce valoarea VPM crește (peste 9 fL), probabilitatea pacienților cu IC de a avea HTP, crește.
- 20) Referitor la relația dintre VPM și RDW la pacienții cu IC, prin aplicarea modelului de regresie liniară, am constatat că există o relație liniară relevantă statistic între cele două variabile, și anume că pe măsură ce valoarea VPM crește (peste 9 fL), crește și valoarea RDW (peste 13%).

21) Luând în considerare că am identificat o legătură semnificativă statistic între valoarea VPM și valoarea RDW, rezultatele studiului meu au identificat o corelație relevantă între valoarea RDW și tipul de IC (IC clasa IV NYHA/EPAC), respitalizarea și mortalitatea, și anume că pacienții cu o valoare a RDW crescută (peste 14%) au avut o probabilitate mai mare de a avea IC clasa IV NYHA/EPAC, de a se respitaliza sau de a deceda.

### **Limitele studiilor**

Întrucât studiul a fost condus într-o manieră retrospectivă, au existat următoarele limite:

- 1) culegerea retrospectivă ale datelor medicale ar fi putut fi influențată de erori umane de colectare sau interpretare.
- 2) anumite variabile de interes nu au fost disponibile la un număr mare de pacienți ceea ce a influențat rezultatele studiului (spre exemplu presepsin – disponibil doar la un număr de 39 de pacienți).
- 3) posibilitatea unei recoltări sau depozitări necorespunzătoare ale probelor de sânge din pricina cărora, valorile VPM și ale celorlalte variabile biologice ar fi putut fi influențate.

### **Contribuții personale**

Evoluția unui pacient cu insuficiență cardiacă este influențată nefavorabil de anumite elemente de prognostic negativ reprezentate fie de decompensări sau respitalizări frecvente, fie de mortalitate, prin urmare, identificarea unui parametru precum VPM care ar putea prezice aceste evenimente negative, ar putea reprezenta un element de noutate în literatura medicală.

Punctul forte al cercetării mele este dat de faptul că rezultatele statistice au concluzionat că VPM poate fi utilizat ca parametru de prognostic în populația pacienților cu IC, noțiune subliniată de următoarele argumente: 1) pacienții cu IC cronică decompensată (IC clasa IV NYHA/EPAC) au avut valori mai mari ale VPM comparativ cu pacienții cu IC cronică stabilă (pacienții cu ICC clasa II NYHA), care au avut valori mai mici ale VPM; 2) pacienții cu IC care s-au respitalizat la 3 luni, 6 luni sau au decedat la 1 an au avut o valoarea a VPM mai mare comparativ cu cei care nu au trecut prin evenimentele menționate.

Datele statistice din studiul meu conform cărora pacienții cu IC cronică decompensată au avut valori ale VPM mai mari comparativ cu pacienții cu IC cronică stabilă, confirmă rezultatele studiului efectuat de Hayati Kandis și colaboratorii săi [5], însă noutatea studiului meu comparativ

cu cel făcut de Hayati Kandis este metodologia statistică utilizată, respectiv aplicarea modelelor de regresie logistică prin care am putut estima probabilitatea ca un pacient să aibă IC cronică decompensată sau stabilă pe baza valorii VPM.

Referitor la relația dintre mortalitatea la 1 an și valoarea VPM identificată la pacienții cu IC din studiul meu, aceasta subliniază parțial rezultatele studiului efectuat de Hayati Kandis și colaboratorii săi, diferența în studiul menționat, fiind dată de variabila dependentă urmărită, respectiv decesul la 6 luni. Cu toate acestea, similar rezultatelor obținute în studiul efectuat de Hayati Kandis, studiul meu a relevat faptul că pacienții cu IC care au decedat, au avut valori ale VPM mai mari comparativ cu cei care nu au decedat.

În ceea ce privește legătura statistică dintre respitalizare (la 3 și 6 luni) și valoarea VPM, precum și cea dintre numărul zilelor de spitalizare și valoarea VPM, rezultatele studiului meu au arătat că există o legătură semnificativă statistic între variabilele menționate și valoarea crescută a VPM. Elementele de noutate pe care le aduce cercetarea mea în literatura medicală referitoare la acest aspect, sunt reprezentate de următoarele: 1) nu există studii în literatura medicală actuală care să fi studiat ținând relația dintre variabilele menționate și valoarea VPM, singurele studii care au urmărit ideea conform căreia VPM ar putea fi un parametru de prognostic în populația pacienților cu IC, sunt studiul efectuat de Hayati Kandis [5] (care a studiat relația dintre decesul la 6 luni și valoarea VPM la pacienții cu IC) și studiul efectuat de Hakki Kaya [7] (care a studiat relația dintre respitalizare în general și valoarea VPM); 2) analiza statistică utilizată în studiul meu (modelele de regresie logistică și liniară) mi-a permis estimarea probabilităților procentuale ca un pacient cu IC să se respitalizeze la 3 luni, respectiv la 6 luni, să aibă un anumit număr de zile de spitalizare, sau să decedeze la 1 an, în funcție de valoarea VPM.

Privitor la relația dintre valoarea NT pro BNP și valoarea VPM, studiul meu a identificat o legătură relevantă statistic între cele două variabile, confirmând rezultatele studiului efectuat de Budak și colaboratorii săi [6], și anume că există o corelație pozitivă între valoarea BNP și valoarea VPM la pacienții cu IC. Comparativ cu studiul menționat, noutățile aduse de cercetarea mea sunt reprezentate de următoarele: 1) prin aplicarea modelului de regresie liniară, cercetarea mea a demonstrat o relație liniară între valoarea NT pro BNP și valoarea VPM și anume că, o creștere cu 1 unitate a VPM se corelează cu o creștere a valorii NT pro BNP cu 2677 pg/ml; 2) dacă în studiul 2 am identificat o legătură semnificativă statistic între valoarea NT pro BNP la internare și valoarea

VPM la internare, în studiul 1, am demonstrat o corelație pozitivă între valoarea NT pro BNP la externare și valoarea VPM la internare, folosind coeficientul lui Pearson.

Rezultatele statistice ale cercetării mele au identificat o legătură relevantă între sepsis și valoarea crescută a VPM, confirmând datele unui studiu efectuat de J. Van Der Lelie [18] care a arătat că pacienții cu sindrom infecțios au avut un VPM mare. Noutatea cercetării mele comparativ cu studiul menționat mai sus, este populația de studiu vizată (pacienții cu IC), precum și analiza statistică utilizată (modelul de regresie logistică) conform căreia am putut estima probabilitatea procentuală ca pacienții cu IC să aibă sepsis, pe baza valorii VPM.

Referitor la relația dintre valoarea VPM și FEVS, cercetarea mea a identificat o legătură semnificativă statistic între cele două variabile, evidențiind datele statistice a 2 studii citate în literatura medicală, referitoare la acest aspect, respectiv cel efectuat de Nassiba M. [19] care s-a concentrat pe impactul prognostic al VPM la pacienții cu IC cu FEVS păstrată, și cel efectuat de Fujita S. [20] care s-a concentrat pe impactul VPM asupra pacienților cu IC indiferent de valoarea FEVS. Noutățile aduse de cercetarea mea comparativ cu studiile menționate anterior, sunt reprezentate de următoarele: 1) comparativ cu studiul efectuat de Nassiba M., studiul meu a inclus pacienți cu IC indiferent de valoarea FEVS, relevând că pacienții cu FEVS redusă au avut o valoarea a VPM mai mare comparativ cu pacienții cu FEVS păstrată; 2) comparativ cu cele 2 studii citate, noutatea adusă de cercetarea mea este dată de analiza statistică utilizată (modelele de regresie logistică) conform căreia am avut posibilitatea de estimare a probabilității ca pacienții cu IC să aibă FEVS redusă sau păstrată pe baza valorii VPM (pacienții cu IC cu valori ale VPM peste 9 fL au avut o probabilitate mai mare de a avea FEVS redusă, iar pacienții cu IC cu valori ale VPM sub 9 fL au avut probabilitate mai mare de a avea FEVS păstrată).

Dacă în literatura medicală sunt disponibile studii referitoare la interrelația prognostică dintre VPM și FEVS, în ceea ce privește interrelația prognostică dintre valoarea VPM și variabilele ecocardiografice reprezentate de AS, VS sau HTP la pacienții cu IC, nu există studii disponibile, iar cercetarea mea aduce noutăți în acest sens, aplicând modelul de regresie logistică pe baza căruia am putut estima probabilitatea ca pacientul cu IC să aibă AS dilatat, VS dilatat, sau HTP, în funcție de valoarea VPM.

Rezultatele cercetării mele au identificat o corelație semnificativă statistic între valoarea VPM și prezența ritmului de FiA, acestea confirmând datele din studiul efectuat de Yucel Colkesen [21] și cel efectuat de Okan Turgut [14], conform cărora pacienții cu ritm de FiA au un VPM mare.



Noutatea adusă de studiul meu, referitor la acest aspect, este populația de studiu vizată (pacienții cu IC), alături de metodologia statistică folosită (modelul de regresie logistică), pe baza căreia am putut estima probabilitatea procentuală ca un pacient să aibă ritm de FiA, în funcție de valoarea VPM.

O altă noutate adusă de cercetarea mea este cea referitoare la legătura statistică dintre VPM și RDW, întrucât studiile referitoare la acest aspect sunt absente, fiind disponibile doar cele referitoare la IC și VPM sau IC și RDW, luate individual. Folosind modelul de regresie liniară, datele studiului meu au indicat o relație liniară relevantă statistic între valoarea crescută a VPM și cea a RDW, și anume că există o tendință de creștere a RDW pe măsură ce valoarea VPM crește.

Dacă extrapolez rezultatele statistice din studiul meu conform cărora valoarea crescută a VPM (peste 9 fL) se corelează cu un prognostic rezervat la pacienții cu IC, și că între valoarea RDW și VPM la pacienții cu IC există o corelație pozitivă semnificativă statistic, se poate înțelege de ce rezultatele statistice ale cercetării mele au relevat și că o valoare crescută a RDW (peste 14%) la pacienții cu IC s-a corelat cu un prognostic rezervat, reprezentat de respitalizare și mortalitate. Prin urmare, rezultatele cercetării mele privind interrelația prognostică dintre valoarea VPM și valoarea RDW la pacienții cu IC, sunt promițătoare.

În lumina celor menționate mai sus, doresc să menționez că punctele forte ale studiului meu sunt reprezentate de: 1) identificarea unei corelații semnificative statistic între valoarea VPM și anumite variabile calitative (IC clasa IV NYHA/EPAC, respitalizarea, mortalitatea, prezența sepsisului, prezența ritmului de FiA, prezența AS dilatat, prezența VS dilatat, prezența HTP) și cantitative (RDW crescut, NT pro BNP crescut, numărul prelungit de zile de spitalizare, valoarea redusă a FEVS); 2) identificarea valorii cut-off a VPM peste care am observat că pacienții cu IC au avut un prognostic rezervat sau s-au decompensat, și care este de 9 fL.

Pe baza acestor observații constatate în studiul meu, se poate spune că volumul plachetar mediu ar putea reprezenta un posibil parametru de prognostic negativ pentru pacienții cu insuficiență cardiacă, și că pe baza valorii acestuia putem identifica pacienții cu insuficiență cardiacă aflați la risc de a avea un prognostic nefavorabil sau de a se decompensa.

## BIBLIOGRAFIE

1. Vinereanu Dragoş, Chioncel Ovidiu, Cintează Mircea, Gheorghe Dan. *Romanian heart failure awareness weeks. Prevalence and incidence of heart failure in Romania*. Bucureşti, 2018.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.*, 42(36), 2021.
3. Noris P, Melazzini F, Balduini CL. New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice? *Platelets*, 27(7), 2016.
4. Chung I, Choudhury A, Lip GYH. Platelet activation in acute, decompensated congestive heart failure. *Thromb Res.*, 120(5), 2007.
5. Kandis H, Ozhan H, Ordu S, Erden I, Caglar O, Basar C, et al. The prognostic value of mean platelet volume in decompensated heart failure. *Emergency Medicine Journal*, 28(7), 2011.
6. Budak YU, Huysal K, Demirci H. Correlation between mean platelet volume and B-type natriuretic peptide concentration in emergency patients with heart failure. *Biochem Med (Zagreb)*, 2015.
7. Hakki K, Mustafa KY, Recep K, Osman B, Mehmet BY. Mean Platelet Volume as a Predictor of Heart Failure-Related Hospitalizations in Stable Heart Failure Outpatients with Sinus Rhythm. *Acta Cardiol Sinica*, 33:292–300, 2017.
8. Aukrust P, Ueland T, Müller F, Andreassen AK, Nordøy I, Aas H, et al. Elevated Circulating Levels of C-C Chemokines in Patients With Congestive Heart Failure. *Circulation*, 97(12), 1998.
9. Jafri SM, Ozawa T, Mammen E, Levine TB, Johnson C, Goldstein S. Platelet function, thrombin and fibrinolytic activity in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 14(2):205–12, 1993.

10. Karabacak M, Dogan A, Aksoy F, Ozaydin M, Erdogan D, Karabacak P. Both Carvedilol and Nebivolol May Improve Platelet Function and Prothrombotic State in Patients With Nonischemic Heart Failure. *Angiology*, 65(6), 2014.
11. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.*, 26(3), 2005.
12. A.T. Alper, A. Akyol, H. Hasdemir, A. Yildirim, Z. Nurkalem, T.S. Güvenç, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on mean platelet volume. *Acta Cardiol.*, 63(6), 2008.
13. Bayar N, Arslan S, Cagirci G, Ureyen CM, Cay S, Yuksel IO, et al. Usefulness of mean platelet volume for predicting stroke risk in paroxysmal atrial fibrillation patients. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 26(6), 2015.
14. Turgut O, Zorlu A, Kilicli F, Cinar Z, Yucel H, Tandogan I, et al. Atrial fibrillation is associated with increased mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets*, 24(6), 2013.
15. Andrei CL, **Catană A**, Sinescu CJ, Mirică A, Ceban O, Chioncel VP, et al. Mean Platelet Volume: A Possible Predictor for Patients with Decompensated Chronic Heart Failure. *Int J Gen Med.*, Volume 15, 2022 Apr.
16. **Catană A**, Andrei CL, Ceban O, Sinescu CJ. Mean Platelet Volume Used as a Potential Negative Predictor in Patients with Heart Failure; Hypothesis Based on Statistical Modeling. *Applied Sciences*, 13(19):10853, 2023.
17. **Catană A**, Andrei CL, Guberna S, Ceban O, Sinescu CJ. Possible Correlations between Mean Platelet Volume and Biological, Electrocardiographic, and Echocardiographic Parameters in Patients with Heart Failure. *Life*, 14(2):260, 2024 Feb 16.
18. Van der Lelie J, Von dem Borne AK. Increased mean platelet volume in septicaemia. *J Clin Pathol.*, 36(6):693–6, 1983.

19. Menghoum N, Beuloye C, Lejeune S, Badii MC, Gruson D, van Dievoet MA, et al. Mean platelet volume: a prognostic marker in heart failure with preserved ejection fraction. *Platelets*. 34(1), 2023.
20. Fujita S ichi, Takeda Y, Kizawa S, Ito T, Sakane K, Ikemoto T, et al. Platelet volume indices are associated with systolic and diastolic cardiac dysfunction and left ventricular hypertrophy. *BMC Cardiovasc Disord.*, 15(1):52, 2015.
21. Colkesen Y, Acil T, Abayli B, Yigit F, Katircibasi T, Kocum T, et al. Mean platelet volume is elevated during paroxysmal atrial fibrillation: a marker of increased platelet activation? *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 19(5):411–4, 2008.

## LISTA CU LUCRĂRI PUBLICATE

1. Andrei CL, **Catană A\***, Sinescu CJ, Mirică A, Ceban O, Chioncel VP, et al. Mean Platelet Volume: A Possible Predictor for Patients with Decompensated Chronic Heart Failure. *Int J Gen Med*. 2022 Apr;Volume 15. **FI 2.3**. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S362257> (**CAPITOLUL 5**, paginile 32-40).
2. **Catană A\***, Andrei CL, Ceban O, Sinescu CJ. Mean Platelet Volume Used as a Potential Negative Predictor in Patients with Heart Failure; Hypothesis Based on Statistical Modeling. *Applied Sciences*. 2023 Sep 29;13(19):10853. **FI 2.7**. DOI: <https://doi.org/10.3390/app131910853> (**CAPITOLUL 6**, paginile 46-65, 90-91, 127-128).
3. **Catană A\***, Andrei CL, Guberna S, Ceban O, Sinescu CJ. Possible Correlations between Mean Platelet Volume and Biological, Electrocardiographic, and Echocardiographic Parameters in Patients with Heart Failure. *Life*. 2024 Feb 16;14(2):260. **FI 3.2**. DOI: <https://doi.org/10.3390/life14020260> (**CAPITOLUL 6**, paginile 43-45, 65-70, 88-89, 93-111, 114-115, 128-131).