

Hematológiai és gyulladásoz faktorok szerepének vizsgálata  
krónikus szívelégtelenség patogenezisében

Doktori tézisek

**Dr. Főrhécz Zsolt**

Semmelweis Egyetem  
Elméleti és Transzlációs orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Prohászka Zoltán MTA doktora, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. László Zoltán Ph.D., főorvos

Dr. Osztheimer István Ph.D., egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Losonczy György MTA doktora, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Járai Zoltán Ph.D., címzetes egyetemi tanár

Dr. Zsembery Ákos Ph.D., egyetemi docens

Budapest  
2022

# 1. BEVEZETÉS

Jelenleg a halálozások több mint feléért a szív- és érrendszeri betegségek felelnek. E halálos szívbetegségek leggyakoribb megnyilvánulási formái az ischaemiás szívbetegség és a szívelégtelenség

Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázisa alapján készült felmérés szerint a szívelégtelenség átlagos hazai prevalenciája 2004 és 2010 között 1,6% volt, 80 év felett már 15–20% körülnek bizonyult.

Sajnos a legkorszerűbb diagnosztikus módszerek és a tényeken alapuló, jól megválasztott terápia mellett a szívelégtelenségben szenvedő betegek túlélése a diagnózis felállítását követő ötödik évben nem több mint 50%.

Mindezen adatok alapján létfontosságú a betegség diagnosztikus és terápiás lehetőségeinek széleskörű ismerete és kutatása.

Krónikus szívelégtelenség hatékonyabb kezelésében elengedhetetlenül fontos a betegség súlyosságának, prognózisának meghatározása, mely alapján a súlyosabb állapotú, speciális kezelést igénylő betegek kiválaszthatók. A minél pontosabb rizikó besoroláshoz a prognózist meghatározó új markerek, ehhez a háttérben zajló kórélettani folyamatok kutatása kiemelt fontosságú, mert lehetőséget nyújt újabb terápiás célok meghatározására.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

A vizsgálat célja krónikus szívelégtelenség prognózisát meghatározó biomarkerek vizsgálata. Különös hangsúlyt helyeztem az RDW és az anémia további jellemzői, valamint a gyulladáshoz kapcsolódó markerek előfordulásának, patogenezisben betöltött szerepének és összefüggéseiknek jellemzésére. Tekintettel arra, hogy többféle kezelési stratégia is létezik a krónikus szívelégtelenségben szenvedők gyógyszeres kezelésére, ma kifejezetten nagy az igény a patogenezis kulcsfolyamataival kapcsolatot mutató biomarkerek felismerésére és jellemzőik leírására. Doktori munkám során ennek a kihívásnak megfelelően egy prospektív kohorszvizsgálat megvalósításán dolgoztam, amely kifejezetten alkalmas a betegség patogenezisének és markereinek vizsgálatára és a kimenetellel kapcsolatot mutató tényezők feltárására. Dolgozatom konkrét célkitűzéseit a következő kérdések mentén fogalmaztam meg:

1. Milyen összefüggés van a szívelégtelenség súlyossága és az anémia, illetve a gyulladáshoz kapcsolódó markerei között?

Célom az volt, hogy meghatározzuk és validáljuk az RDW prognosztikai szerepét egy prospektív kohorszvizsgálat keretein belül.

2. Milyen prognosztikai értékkel bír az RDW krónikus szívelégtelenségben szenvedők halálhozama tekintetében? Milyen szoros az összefüggés az RDW és a halálhozama között, valamint milyen

relatív súllyal rendelkezik az RDW az eddig ismert prognosztikai faktorokhoz képest?

A szívelégtelenség súlyosságát meghatározó markerek ismerete alapján kiválaszthatóok a súlyosabb állapotú speciális kezelést igénylő betegek, ezért célnak azt tűztem ki, hogy feltárjam az RDW prediktív értékét eddig ismert prognosztikai faktorok mellett a túlélés és a rehospitalizáció vonatkozásában.

3. Milyen biológiai kapcsolatokkal, összefüggésekkel jellemezhető az RDW krónikus szívelégtelenségben?

Vizsgálatomat megelőzően nem vizsgálták az RDW változását eredményező patofiziológiai folyamatok hátterét krónikus szívelégtelenségben.

Célnak ezért az volt, hogy az RDW és a betegséget jellemző legfőbb marker- és mediátor szintek közötti összefüggések feltárásával megismerjem az RDW változását előidéző kórélettani folyamatokat.

Krónikus szívelégtelenség progressziójának hátterében fontos szerepet játszik az endothelium diszfunkció, ezért az alábbi kérdést is vizsgáltam:

4. Milyen prognosztikai szereppel rendelkezik a von Willebrand faktor szint krónikus szívelégtelenség halálózását illetően rövid és hosszú távú követési időt figyelembe véve? Milyen szoros az összefüggés von Willebrand faktor és a halálózás között krónikus szívelégtelenségben, az eddig ismert prognosztikai faktorok mellett?

Krónikus szívelégtelenség patogenezisében és progressziójában nagy jelentőségű a gyulladáshoz vezető folyamatok aktivációja, ezen belül kevés adattal rendelkezünk a természetes immunrendszer fontos részét képező komplement rendszer szerepéről. A C3 komplementnél található a klasszikus, alternatív és lektin aktiválási útvonal, ezért helyeztem a középpontba az alábbi kérdést:

5. Milyen prognosztikai szereppel rendelkezik az anafilatoxin C3a krónikus szívelégtelenség prognózisát illetően? Milyen biológiai kapcsolatokkal, összefüggésekkel jellemezhető az anafilatoxin C3a krónikus szívelégtelenségben?

A vizsgálat elrendezéséből adódóan a célok eléréséhez kétféle statisztikai eljárást alkalmaztam. Többváltozós logisztikus regressziós modelleket az egyes patogenetikai tényezők közötti kapcsolatok jellemzésére használtam, míg a vizsgálat végpontjainak (rehospitalizáció, halálózás) időbeliségét Cox proporcionális kockázat modellekkel vizsgáltam. Ez a stratégia lehetővé tette, hogy a vizsgálati csoportok alap jellemzőiben mutatkozó különbségekre az analízis szakaszában kiegyenlítés történhessen.

### **3. MÓDSZEREK**

#### **3.1 Betegek bevonása és követése**

2005. február és 2006. július között 195 egymást követő beteg került be prospektív, követéses vizsgálatunkba a Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinikán.

A vizsgálati protokoll megfelelt a Helsinki Deklarációnak és a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (TUKEB, 230-42/2006-1018EKU) engedélyezte.

A megfelelő szóbeli és írásbeli tájékoztatást követően beleegyező nyilatkozat aláírása után történt a betegek beválasztása.

Beválasztási kritériumok között szerepelt a szívelégtelenség tünetei mellett a transthoracalis echokardiográfia során igazolt 45% alatti bal kamrai ejekciós frakció. Kizárási kritérium akut infekció és ismert malignus megbetegedés voltak (emiat 13 beteget zártunk ki a vizsgálatból).

A bevételi adatlap kitöltésével egy időben fizikális vizsgálat történt.

A bevételi adatlap részletes anamnézisnek megfelelően rögzítette a beteg legfontosabb adatait és a követéshez szükséges elérhetőséget.

A vérvételek reggel, 12 órás éhezés után, az antecubitalis véna punkciójával történtek, zárt vérvételi rendszer alkalmazásával. Egy natív, egy EDTA-val és egy nátrium-citráttal alvadásgátolt

vérmentából megfelelő előkészítés után szérum és plazma aliquotok készültek, melyeket a további feldolgozásig  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltunk.

Az első vizitre a beválasztást követő 12-18 hónap között került sor (átlagosan 14.5 hónap). Az elsődleges végpontnak a mortalitást és romló szívelégtelenség miatti kórházi felvételt (rehospitalizáció) tekintettük. Amennyiben mindkét esemény előfordult a betegnél, akkor a rehospitalizációt dokumentáltuk elsődlegesnek ( $n=8$ ). Az összes betegnél egységesen a vizsgálat kezdő időpontjától számított 365 napot tekintettük a követéses (cenzurálisi) időszaknak.

A vizit személyesen történt, vagy telefonos interjú formájában, előzők hiányában a beteg nyilvántartási rendszer alapján rögzítettük az eseményeket.

### **3.2. Laboratóriumi mérések**

A rutin klinikai kémiai és biokémiai laborparaméterek meghatározását Roche Integra800, a hematológiai méréseket Cell-Dyn 3500 automatákkal végeztük a Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb Központi Laboratóriumában.

A szérum eritropoetin (EPO) (Roche Diagnostica, Mannheim, Németország), tumor nekrozis faktor alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), szolubilis TNF receptor I (TNF-RI), TNF receptor II (TNF-RII) (R and D Systems, Minneapolis, Minnesota, USA), az NT pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) (Biomedica

Gruppe, Bécs, Ausztria), von Willebrand faktor antigén (vWF-Ag) (Dako Cytomation ,Glostrup, Dánia) méréseket ELISA (Enzyme-Linked Immun Sorbent Assay) technikán alapuló módszerrel határoztuk meg a gyártók utasításainak megfelelő protokollt használva.

A szérum C3 és C4 szintek mérése Roche Integra 800 automata segítségével immunturbidimetriás módszerrel történt (Tina-quant®), míg a C3a és sC5b-9 komplementaktivációs termék meghatározások EDTA plazmából, ELISA Kitek segítségével történtek (Quidel, San Diego, California, USA) a gyártók utasításainak megfelelő protokollt használva.

### **3.3. Statisztikai elemzések**

A vizsgált változók többsége eltért a normál eloszlástól, így a leíró statisztika során a medián (interkvartilis tartomány vagy százalék) került feltüntetésre, valamint nem-paraméteres tesztekkel választottunk az elemzéshez.

Két független minta folytonos változóinak összehasonlításához a nemparaméteres Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztunk, három vagy több csoport esetén nemparaméteres varianciaanalízist (Kruskal-Wallis) végeztünk. A kategorikus változók közötti kapcsolat feltárásához Pearson  $\chi^2$  próbát használtunk. A változók közötti összefüggések vizsgálatánál a Spearman-féle rank korrelációs együtthatót határoztuk meg, míg



többszörös lineáris regressziós számítás a változók logaritmizált értékeivel végeztük.

A követés során fellépő események ábrázolásához Kaplan-Meier görbéket szerkesztettünk, az egyes csoportok közötti különbségeket Logrank teszt segítségével elemeztük. A túlélési idő számítása a beválasztástól a végpontig eltelt idő (halálozás vagy szívelégtelenség miatti kórházi felvétel) meghatározásával történt.

A túlélési analízis során egy- és többváltozós Cox regressziós analízist végeztünk. A többváltozós modell építéséhez az egyváltozós Cox regressziós analízissel meghatározott chi négyzet értékek alapján választottuk ki a legjobb prediktorokat a későbbi többváltozós regressziós modellbe. A prediktor változók összehasonlíthatóságának elősegítésére normalizálást (interkvartilis tartományra kifejezett változás, vagy logaritmizálás) végeztünk.

A Cox regressziós modellek esetén a prediktor változók egy egységnyi növekedéséhez tartozó relatív hazard értékét (HR), a 95%-os megbízhatósági tartomány határait (CI), a modell Wald chi-négyzet értékét és annak p-értékét tüntettük fel.

A statisztikai tesztek kétoldalasan végeztünk, a próbák eredményét  $p < 0,05$  értékek esetén tekintettük szignifikánsnak.

A statisztikai számításokat STATISTICA (Statsoft), SPSS (IBM) és GraphPadPrism 4.03 (GraphPad) programokkal végeztük.

## 4. EREDMÉNYEK

### 4.1. Az anémia és gyulladásos markerek vizsgálata a szívelégtelenség súlyosságával összefüggésben

A vizsgálatba 195 beteget vontuk be, akiknél a szívelégtelenség tünetei mellett a transthoracalis echokardiográfia során 45% alatti bal kamrai ejekciós frakció is igazolható volt. Az átlagos követési idő 14,5 hónap volt. A betegek medián életkora 69,5 év volt, többségük férfi (74,4%) volt, a testtömegindex alapján inkább túlsúlyosak voltak, aminek hátterében az ödéma is szerepet játszott. A medián bal kamrai ejekciós frakció kifejezetten csökkent, 34% volt. Az irodalmi adatoknak megfelelően az esetek többségében a koszorúér-betegség szerepelt alapbetegségként (62,6%).

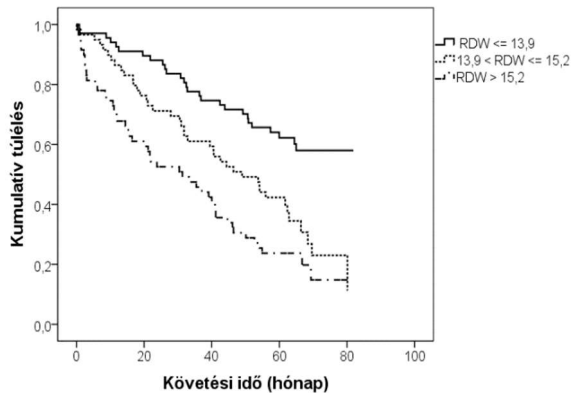
A betegek 21,6 %-ánál találtunk anémiát (Hgb  $\text{ff} \leq 13$  g/L, nő  $\leq 12$  g/L). Anémiás betegek 71%-ban, míg a nem anémiások 41%-ban tartoztak súlyos NYHA stádiumokba.

Súlyos betegeknél (NYHA III-IV) szignifikánsan alacsonyabb ( $p < 0,002$ ) a hemoglobin, vas, albumin, transzferin szaturáció szint és szignifikánsan magasabb ( $p < 0,018$ ) a CRP, TNF-alfa, szolubilis transzferrin receptor, kreatinin, EPO szint és RDW, mint a kevésbé súlyos betegeknél (NYHA I-II). Az anémiás csoportban szignifikánsan alacsonyabb a vas, transzferrin szaturáció ( $p < 0,0001$ ) és szignifikánsan magasabb a szolubilis transzferrin receptor, EPO, CRP, kreatinin szint, mint a nem vérszegény csoportban.

## **4.2. RDW prognosztikai szerepe szívelégtelenségben – követéses adatok**

A követési idő első 12 hónapjában 36 beteg halt meg, és 41 beteg került kórházi felvételre szívelégtelenség romlása miatt. Ezek után megvizsgáltuk az egyes laborparaméterek összefüggését a halálózással. Váratlan, és kifejezetten robusztus eltérés mutatkozott az RDW értéke és a halálozás között. Szignifikáns összefüggés ( $p < 0,0001$ ) volt igazolható növekvő RDW érték és a szívelégtelenség súlyossága és a kedvezőtlen rövid távú kimenetel között.

Az RDW terciliseknek megfelelően határoztuk meg a túlélési görbéket az egyéves és ötéves követési időszak eredményeit összehasonlítva. Az 5 éves követés során 110 beteg halt meg (56,4 %). Az RDW terciliseknek megfelelően végzett Kaplan-Meier túlélési görbék alapján megmaradt a szignifikáns különbség az egyes tercilisekbe tartozó betegek 5 éves követése során is. (1.ábra)



**1. ábra** Egyváltozós Kaplan-Meier analízis, amely a kiindulási RDW alapján kialakított betegcsoportok túlélését mutatja az öt éves követéses periódus során.

A többváltozós Cox regressziós modellekben vizsgáltuk az RDW prediktív értékét, ha a modellekhez a „gold standardként” ismert NT-proBNP-t is hozzáadtuk, a halálozás esetében az RDW erős, szignifikáns prediktor maradt (HR 1,61, CI 1,302-1,990  $p < 0,0001$ ).

#### **4.3. Az RDW kapcsolatai főbb biológiai markerekkel szívelégtelenségben**

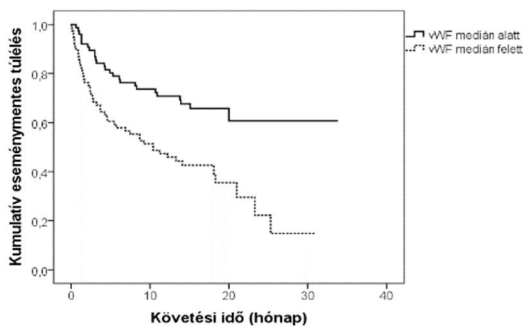
Az RDW biológiai összefüggéseinek és a szívelégtelenség kimenetelével mutatott kapcsolatának elemzésére olyan biomarkereket választottam, melyek a szívelégtelenség hátterében zajló patofiziológiai folyamatokkal - erythropoiesis, gyulladás,

veseműködés, tápláltság - kapcsolatban relevánsak. A paraméterek beválasztáskor mért szintjét az RDW tercilis csoportjainak megfelelően vizsgáltam. A magasabb RDW csoportba tartozó betegeknek rosszabb a vesefunkciója, alacsonyabbak a tápláltságot jellemző markerei, magasabbak a gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek.

A legnagyobb különbség az RDW alapján alsó és felső tercilis betegcsoport között a szolubilis transferrin receptor (2,6x), IL-6 (2,2x) és szérumban a TNF receptor (1,5x) szintek mérése kapcsán adódott. Az egyes változók és az RDW közötti összefüggések relatív súlyának, egymással mutatott kapcsolatának értékeléséhez többváltozós lineáris regressziós modellt alkalmaztunk. Az RDW változását 40-42%-ban magyarázzák a táblázatban szereplő változók ( $r^2=0,416$ ), a legerősebb kapcsolatot a szolubilis transferrin receptor, szérumban a TNF receptor és az összkoleszterin szint mutatta az RDW-vel.

#### **4.4. Von Willebrand-faktor (vWF) prediktív szerepe szívelégtelenségben**

Krónikus szívelégtelenségben megfigyelhető endothelium károsodás egyik korai markere az emelkedett plazma vWF szint.



**2. ábra Kaplan-Meier analízis az alacsony és magas von Willebrand-faktor (medián alatt és feletti) szint és a kumulatív eseménymentes túlélés elemzésére (minimum 5 éves követési idő) Log rank teszt  $p=0,002$**

Egyváltozós modellben a magasabb vWF szint az egyéves követés során szignifikáns prediktornak bizonyult a kumulált végpontok (halálozás vagy rehospitalizáció) tekintetében: HR 3,37 (CI 2,043-5,564,  $p<0,0001$ , és az 5 éves követési idő során is szignifikáns kapcsolat mutatkozott (HR 2,68 (CI 1,736-4,151,  $p<0,0001$ )). (2.ábra) Többváltozós Cox regressziós analízis segítségével vizsgáltuk a vWF prediktív értékét a halálozás és a rehospitalizáció tekintetében, a főbb klinikai adatokra, mint glomerulus filtrációs rátára, szívfrekvenciára, a testtömeg-indexre, a diasztolés vérnyomásra, nátrium, hemoglobin szintre és az életkorra való illesztés után. Az összehasonlíthatóság elősegítésére a változókat az interkvartilis tartományra normalizáltuk.

A vWF szignifikáns prediktor maradt az egy éves halálozás vagy ismételt kórházi felvétel esetében az NT-proBNP modellbe

illesztése után is (HR 2,254, CI 1,180-4,305,  $p=0,014$ ). A vWF prediktív értéke 5 éves mortalitási adatok vizsgálata során, a főbb klinikai változók NT-proBNP-vel kiegészített modell használatával is szignifikáns maradt. (HR 2,463, CI 1,411-4,300,  $p=0,002$ )

#### **4.5. C3a anafilatoxin jelentősége szívelégtelenségben**

Egyváltozós Cox regressziós analízis során a C3a anafilatoxin szignifikáns prediktív értékkel rendelkezik (HR 1,234 (95% CI 1,044-1,459) az események előrejelzésére. A C3a szint alapján tercilisekre bontottuk a betegeket, ez alapján az alsó harmadban ( $<185,4$  ng/mL) 24,6, a középső (185,4-317,2 ng/mL) és magasabb harmadban ( $>317,2$  ng/mL) 43, illetve 54 esemény jutott 100 beteg évre vonatkozóan.

Többváltozós Cox modellben vizsgáltuk a C3a szint prediktív értékét az 1 éves mortalitás és szívelégtelenség miatti hospitalizáció tekintetében, a főbb klinikai jellemzőkkel (kor, testtömeg-index, diasztolés vérnyomás, hemoglobin, kreatinin szint) és az NT-proBNP-vel összehasonlítva.

A C3a szint hozzáadásával szignifikánsan javult a modell prediktív képessége (HR 1,189 Wald  $\chi^2=4,195$  és  $p$ -érték=0,041).

A C3a anafilatoxin szint és az eddig ismert biomarkerek egyéves követés idő alatti eseményekre (rehospitalizáció és halál) vonatkozó prediktív értékének összehasonlításához elsőként ROC analízist végeztünk. A görbe alatti terület (AUC) meghatározása során nem volt lényeges különbség a vizsgált paraméterek esetében.

Többváltozós modellekben a főbb klinikai adatokra, a diasztolés vérnyomásra, a testtömeg-indexre, életkorra, hemoglobin és kreatinin szintre, valamint NT-proBNP-re illesztettünk, a változókat az interkvartilis tartományra normalizáltuk. A vizsgált biomarkerek közül egyedül a magasabb C3a anafilatoxin szint bizonyult az NT-proBNP-től független prediktornak a halálozás és rehospitalizáció tekintetében krónikus szívelégtelenségben. (1.táblázat)

**1. táblázat A C3a anafilatoxin és a gyulladásos biomarkerek prediktív erejének összehasonlítása receiver operating characteristics (ROC) analízis segítségével**

	AUC	95% CI	Hazard ratio	95% CI
<b>C3a</b>	0,659	0,579-0,739	1,189	1,023-1,383
<b>NT-proBNP</b>	0,692	0,618-0,767	-	-
<b>CRP</b>	0,609	0,530-0,688	0,992	0,795-1,238
<b>Interleukin-6</b>	0,660	0,576-0,744	1,118	0,848-1,473
<b>TNF-alfa</b>	0,592	0,511-0,673	1,164	0,964-1,405
<b>sTNF-RI</b>	0,629	0,549-0,709	0,970	0,808-1,165
<b>sTNF-RII</b>	0,630	0,552-0,708	0,957	0,753-1,215

A ROC görbe alatti terület (AUC), és a 95%-os konfidencia intervallum (CI) kerültek feltüntetésre



## 5. KÖVETKEZTETÉSEK

1. Prospektív vizsgálatunk során csökkent szisztolés bal kamra funkciójú krónikus szívelégtelen betegeket választottunk be. Eredményeink szerint a krónikus szívelégtelenség súlyosbodásával a gyulladás fokozódik, vérszegénység előfordulása gyakoribb, melynek háttérében a vashiánynak jelentős szerepe lehet.

2. 12 hónapos követési idő során megállapítottuk, hogy az RDW független előrejelzője a halálozásnak vagy a rehospitalizációnak. (HR 1,28, 95% CI 1,066-1,533,  $p=0,018$ )

A statisztikai modellek szerint az RDW a halálozás előrejelzésekor a „gold standard” NT-proBNP-től függetlenül additív módon is rendelkezik szignifikáns prediktív értékkel. Munkacsoportunknak sikerült elsőként Felker és munkatársai által közölt megfigyelést függetlenül igazolni, nevezetesen az RDW prognosztikai jelentőségét krónikus szívelégtelenségben.

3. Az irodalmi adatok alapján elsőként vizsgáltam krónikus szívelégtelenség patogenezisében szerepet játszó kórfolyamatok és RDW közötti összefüggést. Szignifikáns kapcsolat igazolható a magasabb RDW érték és az alacsonyabb GFR ( $p<0,0001$ ), alacsony koleszterin ( $p<0,0001$ ) és albumin ( $p<0,0001$ ), magasabb gyulladási biomarkerek (IL-6  $p<0,0001$ , CRP  $p=0,01$ ) és az alacsonyabb vas ( $p<0,001$ ), magasabb szolubilis transferrin szaturáció ( $p<0,0001$ ) szint között.

Statisztikai elemzések igazolták, hogy az RDW egy a háttérben szerepet játszó fentebbi kórfolyamatok mindegyikével összefüggést mutató, integráló marker.

Dolgozatom eredményéből kiemelendő, hogy a legszorosabb összefüggés az RDW és szérum szolubilis transferrin receptor ( $r_2=0,339$ ,  $p=0,003$ ), a vashiány között adódott krónikus szívelégtelenségben.

Mindezek alapján az RDW a vashiánnyal súlyosított krónikus betegséghez társuló anémia legjellegzetesebb markerének tűnik szívelégtelenségben.

4. Szívelégtelenségben a magasabb vWF szint szignifikáns és független prediktora rövid és hosszú távú mortalitásnak és a rehospitalizációnak, a halálozás előrejelzésekor NT-proBNP-től függetlenül additív módon is rendelkezik szignifikáns prediktív értékkel, ami alapján az endothel diszfunkció szerepe igazolható szívelégtelenség progressziójában.

5. Szívelégtelenségben a magasabb C3a anafilatoxin szint szignifikáns és független prediktora a rövid távú mortalitásnak és a rehospitalizációnak. Tekintettel arra, hogy az NT-proBNP-től függetlenül is rendelkezik szignifikáns prediktív értékkel, megállapítható, hogy a szívelégtelenség progresszióban szerepet játszik komplementrendszer aktivációja is.

## 6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

**Förhécz Z**, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohaszka Z, Janoskuti L Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state AMERICAN HEART JOURNAL 158: 4 pp. 659-666. (2009)

**IF: 4,357**

**Forhecz Z**, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohaszka Z, Janoskuti L Red cell distribution width: a powerful prognostic marker in heart failure EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE 12: 4 pp. 415-415. (2010)

**IF: 4,512**

Gombos Timea, **Forhecz Zsolt**, Pozsonyi Zoltan, Szeplaki Gabor, Kunde Jan, Fust George, Janoskuti Livia, Karadi Istvan, Prohaszka Zoltan Complement anaphylatoxin C3a as a novel independent prognostic marker in heart failure CLINICAL RESEARCH IN CARDIOLOGY 101: 8 pp. 607-615. (2012)

**IF: 3,667**

Gombos T, Mako V, Cervenak L, Papassotiriou J, Kunde J, Harsfalvi J, **Forhecz Z**, Pozsonyi Z, Borgulya G, Janoskuti L, Prohászka Z  
Levels of von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) activity predict clinical events in chronic heart failure THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS 102: 3 pp. 573-580. (2009)

**IF: 4,451**

### **A disszertációtól független közlemények**

Nádasdi Ákos, Sinkovits György, Bobek Ilona, Lakatos Botond, **Förhécz Zsolt**, Prohászka Zita Z, Réti Marienn, Arató Miklós, Cseh Gellért, Masszi Tamás, Merkely Bela, Ferdinandy Peter, ValyiNagy Istvan, Prohaszka Zoltan, Firneisz Gabor Decreased circulating dipeptidyl peptidase-4 enzyme activity is prognostic for severe outcomes in COVID-19 inpatients BIOMARKERS IN MEDICINE 16: 5 pp. 317-330. (2022)

**IF: 2,851\*\***

Sinkovits György, Réti Marienn, Müller,Veronika, Iványi Zsolt, Gál János, Gopcsa László, Reményi Péter, Szathmáry Beáta, Lakatos Botond, Szlávik János, Bobek Ilona, Prohászka Zita Z, **Förhécz Zsolt**, Mező Blanka, Csuka Dorottya, Lisa Hurler, Kajdácsi Erika, Cervenak László, Kizsel Petra, Masszi Tamás, Vályi-Nagy István, Prohászka Zoltán Associations between the von Willebrand Factor—ADAMTS13 Axis, Complement Activation, and COVID-19 Severity

and Mortality THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS 122: 2 pp. 240-256. (2022)

**IF: 5,723\*\***

Sinkovits Gyorgy, Mezo Blanka, Reti Marienn, Müller Veronika, Ivanyi Zsolt, Gal Janos, Gopcsa Laszlo, Remenyi Peter, Szathmary Beata, Lakatos Botond, Szlavik Janos, Bobek Ilona, Prohaszka Zita Z, **Förhecz Zsolt**, Csuka Dorottya, Hurler Lisa, Kajdacsi Erika, Cervenak Laszlo, Kiszal Petra, Masszi Tamas, Valyi-Nagy Istvan, Prohaszka Zoltan Complement Overactivation and Consumption Predicts In-Hospital Mortality in SARS-CoV-2 Infection FRONTIERS IN IMMUNOLOGY 12 Paper: 663187, 13 p. (2021)

**IF: 7,561\***

Gombos T, **Forhecz Z**, Pozsonyi Z, Janoskuti L, Prohaszka Z, Karadi I Long-Term Survival and Apolipoprotein A1 Level in Chronic Heart Failure: Interaction With Tumor Necrosis Factor alpha -308 G/A Polymorphism JOURNAL OF CARDIAC FAILURE 23: 2 pp. 113-120. (2017)

**IF: 3,942**

Pozsonyi Z, **Forhecz Z**, Gombos T, Karadi I, Janoskuti L, Prohaszka Z Copeptin (C-terminal pro Arginine-Vasopressin) is an Independent Long-Term Prognostic Marker in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction HEART LUNG AND CIRCULATION 24: 4 pp. 359-367. (2015)

**IF 1,575**

**\*,\*\*Várható IF érték Semmelweis Egyetem Doktori Iskola**

Jenei Zsigmond M, Gombos Timea, **Foerhecz Zsolt**, Pozsonyi Zoltan, Karadi Istvan, Janoskuti Livia, Prohaszka Zoltan Elevated extracellular HSP70 (HSPA1A) level as an independent prognostic marker of mortality in patients with heart failure CELL STRESS & CHAPERONES 18: 6 pp. 809-813. (2013)

**IF: 2,537**

Prohaszka Zoltan, Munthe-Fog Lea, Ueland Thor, Gombos Timea, Yndestad Arne, Förhecz Zsolt, Skjoedt Mikkel-Ole, Pozsonyi Zoltan, Gustavsen Alice, Janoskuti Livia, Karadi Istvan, Lars Gullestad, Christen P Dahl, Erik T Askevold, George Fust, Pal Aukrust, Tom E Mollnes, Peter Garred Association of Ficolin-3 with Severity and Outcome of Chronic Heart Failure PLOS ONE 8: 4 Paper: e60976, 9 p. (2013)

**IF: 3,534**

Czucz J, Cervenak L, **Forhecz Z**, Gombos T, Pozsonyi Z, Kunde J, Karadi I, Janoskuti L, Prohaszka Z Serum soluble E-selectin and NT-proBNP levels additively predict mortality in diabetic patients with chronic heart failure CLINICAL RESEARCH IN CARDIOLOGY 100: 7 pp. 587-594. (2011) **IF: 2,961**

Gombos T, **Forhecz Z**, Pozsonyi Z, Wallentin S, Papassotiriou J, Kunde J, Morgenthaler NG, Janoskúti L, Prohászka Z Adrenomedullin and endothelin-1 are related to inflammation in chronic heart failure INFLAMMATION RESEARCH 58: 6 pp. 298-305. (2009)

**IF: 1,586**

Gombos T, **Förhécz Z**, Pozsonyi Z, Jánoskúti L, Prohászka Z Interaction of serum 70-kDa heat shock protein levels and HspA1B (+1267) gene polymorphism with disease severity in patients with chronic heart failure CELL STRESS & CHAPERONES 13: 2 pp. 199-206. (2008)

**IF: 2,238**

Jánoskúti L, **Förhécz Z**, Keltai K, Zsáry A, Nagy E, Bodó I, Prohászka Z, Karádi I, Lengyel M Protrombotikus markerek változása pitvarfibrilláció elektromos kardioverziója után CARDIOLOGIA HUNGARICA 37: 3 pp. 166-170. (2007)

Pozsonyi Z, **Förhécz Z**, Keltai K, Prohászka Z, Lengyel M, Jánoskúti L Alkalmas-e az NT-proBNP a pitvarfibrilláció sikeres kardioverziója után a tartós sinusritmus fennmaradásának előrejelzésére? MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 60: 6 pp. 523-529. (2007)

Janoskúti L, **Forhecz Z**, Lengyel M Unique presentation of hypereosinophilic syndrome: Recurrent mitral prosthetic valve

thrombosis without endomyocardial disease JOURNAL OF HEART VALVE DISEASE 15: 5 pp. 726-729. (2006)

**IF: 1,118**

Janoskuti L, **Forhecz Z**, Hosszufalusi N, Kleiber M, Walentin S, Balint O, Duba J, Rugonfalvi-Kiss S, Romics L, Karadi I, Füst Gy, Prohászka Z High levels of C-reactive protein with low total cholesterol concentrations additively predict allcause mortality in patients with coronary artery disease EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION 35: 2 pp. 104-111. (2005)

**IF: 2,684**

**A megjelölt folyóiratok összesített impaktfaktora: 55,297**