

# **DOKTORI (PhD) ÉRTKEZÉS**

**Borbásné Dr. Sebestyén Veronika**

**A pitvari és kamrai szívritmuszavarok előrejelzése és  
rizikóbecslése szisztémás szklerózisban**

**DEBRECENI EGYETEM**

**EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2025.**

# **DOKTORI (PhD) ÉRTKEZÉS**

## **A pitvari és kamrai szívritmuszavarok előrejelzése és rizikóbecslése szisztémás szklerózisban**

**Borbásné Dr. Sebestyén Veronika**

**Témavezető: Prof. Dr. Szabó Zoltán**



**DEBRECENI EGYETEM**

**EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2025.**

# Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke .....	1
Ábrák jegyzéke .....	4
Táblázatok jegyzéke .....	5
<b>1. Bevezetés .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Irodalmi áttekintés .....</b>	<b>7</b>
2.1. A szisztémás szklerózis (SSc) epidemiológiája, osztályozása, klinikuma .....	7
2.2. A szisztémás szklerózisban szenvedő betegek szívérintettsége, kardiovaszkuláris rizikója .....	10
2.3. A szisztémás szklerózis és a pitvari ritmuszavarok .....	11
2.4. A pitvari elektromos anizotrópia elektrokardiográfiás diagnosztikája .....	12
2.5. A szisztémás szklerózis és a kamrai ritmuszavarok .....	13
2.6. A kamrai ritmuszavarok elektrokardiográfiás diagnosztikája .....	14
2.7. A szklerodermás betegek szívérintettségének megítélésében alkalmazott képalkotó diagnosztikai módszerek .....	16
2.8. A szklerodermás betegek kardiovaszkuláris rizikóbecslésében alkalmazható laboratóriumi markerek .....	17
2.8.1. Klasszikus labormarkerek .....	17
2.8.2. Adhéziós molekulák .....	17
2.8.3. Progranulin .....	18
2.8.4. Lipidparaméterek .....	18
2.9. A szklerodermás betegek kardiovaszkuláris diagnosztikája és követése .....	19
<b>3. Célkitűzések .....</b>	<b>21</b>
<b>4. Betegek és módszerek .....</b>	<b>22</b>
4.1. A vizsgálati populáció .....	22
4.2. Elektrokardiográfiás (EKG) mérések .....	24
4.3. Echokardiográfiás mérések .....	27
4.4. Vértétel és laboratóriumi paraméterek meghatározása .....	28
4.5. LDL és HDL szubfrakciók meghatározása .....	28
4.6. Statisztikai módszerek .....	29
<b>5. Eredmények .....</b>	<b>30</b>
5.1. Elektrokardiográfiás és echokardiográfiás eredmények .....	30
5.2. Laborparaméterek eltérései .....	37
5.3. Elektrokardiográfiás aritmia rizikómarkerek és laboratóriumi paraméterek összefüggései .....	39
5.4. Új eredmények összefoglalása .....	44
<b>6. Megbeszélés .....</b>	<b>45</b>

<b>7. Összefoglalás</b> .....	52
<b>8. Summary</b> .....	53
<b>9. Tárgyszavak</b> .....	54
<b>10. Köszönetnyilvánítás</b> .....	55
<b>11. Felhasznált irodalom</b> .....	56
<b>12. Saját közlemények</b> .....	70

## Rövidítések jegyzéke

A: késődiasztolés áramlási sebesség

ACE-I: angiotenzin konvertáz enzim inhibitor

ACR: American College of Rheumatology

AIX: aritmogenitási index

AMI: akut miokardiális infarktus

ANOVA: varianciaanalízis

Apo A-I: apolipoprotein A-I

Apo B: apolipoprotein B

ARB: angiotenzin receptor blokkoló

AVNRT: AV-nodális reentry tahikardia

BKT: bal kamrai tömeg

BKTI: bal kamrai szívizomtömeg-index

BMI: body mass index, testtömegindex

BNP: B-típusú nátriuretikus peptid

CK: kreatin-kináz

CRP: C-reaktív protein

E: koradiasztolés mitrális áramlási sebesség

Ea: (e') mitrális annulus szeptális longitudinális elmozdulási sebessége

E/e': bal kamrai töltőnyomás

eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta

EKG: elektrokardiogram

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

EULAR: European League Against Rheumatism

EUSTAR: European Scleroderma Trials and Research Group

HDL-C: nagy sűrűségű lipoprotein-koleszterin

HRV: szívfrekvencia variabilitás

hsTnT: nagy szenzitivitású troponin T

IDL: közepes sűrűségű lipoprotein

IL: interleukin

ILD: intersticiális tüdőbetegség

sICAM-1: szolubilis intercelluláris adhéziós molekula

LDL-C: kis sűrűségű lipoprotein-koleszterin

LF/HF arány: frekvencia alapú szívfrekvencia variabilitás

Lp(a): lipoprotein a

LQT sy: hosszú QT szindróma

MR: mágneses rezonancia

mRSS: módosított Rodnan pontszám

NK-sejt: természetes ölősejt

NSVT: nem tartós monomorf kamrai tahikardia

NT-proBNP: N-terminális-pro B típusú nátriuretikus peptid

PAH: pulmonalis artériás hipertónia

Pd: P hullám diszperzió

PF: pitvarfibrilláció

PGRN: progranulin

P int: P hullám intervallum

P max: maximális P hullám intervallum

QTc: korrigált QT intervallum

QTd: QT diszperzió

QT int: QT intervallum

QTv: QT variabilitás

QTVI: QT variabilitási index

RP: Raynaud-jelenség

SDNN: standard deviation of NN intervals

SHI: szkleroderma szívérintettség

SNP: egy-nukleotid polimorfizmus

SSc: szisztémás szklerózis/szkleroderma

SVES: szupraventrikuláris extraszisztolé

TAPSE: tricuspidalis annulusz síkjának szisztolés elmozdulása

TC: totál koleszterin szint

TG: triglicerid

Th1-sejt: 1-es típusú helper T sejt

TNF- $\alpha$ : tumor nekrozis faktor alfa

Tpe: T hullám csúcs-vég távolság

TSH: thyreoidea stimuláló hormon

sVCAM-1: szolubilis vaszkuláris sejt adhézións molekula

VCI: vena cava inferior

VES: ventrikuláris extraszisztolé

VLDL: nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein

## Ábrák jegyzéke

- 1. ábra** A P hullám hosszának meghatározása.
- 2. ábra** A szklerodermás betegekben potenciálisan kialakuló szívérintettség monitorizálásának lehetséges laboratóriumi markerei.
- 3. ábra** A QT intervallum és a T hullám csúcs-vég távolság (Tpe) meghatározása a felületi EKG-n.
- 4. ábra** A QT intervallum variabilitás (QTv) meghatározása a CardioSys szoftver segítségével.
- 5. ábra** Az LDL és HDL szubfrakciók megoszlása méret szerint a Lipoprint módszer alkalmazása során.
- 6. ábra** A P hullám intervallum (P int), a maximális P hullám intervallum (P max) és a P hullám diszperzió (Pd) értéke a kontrollcsoportban és az SSc betegek körében.
- 7. ábra** A QT intervallum (QT int), a korrigált QT intervallum (QTc), a QT intervallum diszperzió (QTd), a QT intervallum variabilitás (QTv), a T hullám csúcs-vég távolság (Tpe) és az aritmogenitási index (AIX) értékei a kontrollcsoportban és SSc betegeink körében.
- 8. ábra** A Holter-EKG vizsgálatok eredményei alapján meghatározott értékek a kontrollcsoport és SSc betegek esetén.
- 9. ábra** A különböző pitvari és kamrai ritmuszavarok előfordulása az SSc alcsoportban.
- 10. ábra** Echokardiográfiás vizsgálataink főbb eredményei a kontroll és az SSc betegcsoportban.
- 11. ábra** A vizsgált echokardiográfiás és elektrokardiográfiás értékek összefüggései SSc betegeink körében.
- 12. ábra** A vizsgált laborparaméterek és a pitvari aritmia rizikómarkerek összefüggései SSc-ben.
- 13. ábra** A vizsgált lipidparaméterek és pitvari EKG markerek közötti összefüggések SSc-ben.
- 14. ábra** A vizsgált laborparaméterek és biomarkerek, valamint a kamrai aritmia rizikó EKG markerei közt észlelt összefüggések SSc-ben.

## **Táblázatok jegyzéke**

- 1. táblázat** A szisztémás szklerózis diagnosztikus kritériumai az ACR (American College of Rheumatology) és az EULAR (European League Against Rheumatism) ajánlása alapján.
- 2. táblázat** Az SSc főbb klinikai tünetei és megjelenési formái.
- 3. táblázat** A megnyúlt QT intervallum leggyakoribb lehetséges okai.
- 4. táblázat** A szklerodermás betegek kardiovaszkuláris követésének javasolt protokollja a UK Systemic Sclerosis Study Group ajánlása alapján.
- 5. táblázat** A vizsgálati csoportok klinikai adatai a szedett gyógyszerek és a társbetegségek tekintetében.
- 6. táblázat** A vizsgált betegek autoantitest profilja és észlelt szervérintettségei.
- 7. táblázat** Vizsgálatunk során meghatározott echokardiográfiás paraméterek.
- 8. táblázat** A vizsgált elektrokardiográfiás és echokardiográfiás eredmények a szklerodermás és kontroll csoportokban (átlag $\pm$ szórás).
- 9. táblázat** A vizsgált betegek laborparamétereinek összefoglalása (átlag $\pm$ szórás normál eloszlás, medián és interkvartilis értékek nem normál eloszlás esetén).

## 1. Bevezetés

A szisztémás szklerózis (SSc) egy krónikus autoimmun betegség, amelyre diffúz mikrovaszkuláris károsodás, endotél diszfunkció, valamint a bőr és a belső szervek fibrózisa jellemző [1]. Az SSc betegek 15%-ánál írtak le primer szívérintettséget [2], és további 20%-nál többnyire a vese- és tüdőérintettség talaján kialakuló szekunder szívérintettséget [3, 4]. A fibrózis mellett a folyamatosan fennálló gyulladás és az autonóm idegrendszer diszfunkciója együttesen vezethetnek a szív-érrendszeri szövődmények kialakulásához már a betegség korai szakaszában [5, 6]. A kardiális tényezők miatt létrejövő halálozás az SSc betegek összmortalitásának 20-30%-át teszi ki [7]. A klinikailag is manifesztálódó szívérintettség a betegség fontos prognosztikai faktora, és jelentősen rontja a túlélést [8]. A szkleroderma szívérintettség esetén a szív ingerületvezető rendszerének fibrózisa és a gyakori vazospazmusok miatt kialakuló fokális iszkémiás-reperfúziós károsodások következtében a szívizom elektromos instabilitása alakul ki [9]. Az inhomogén ingerületvezetődés pedig aritmiák (35%) és ingerületvezetési zavarok (11%) kialakulásához vezethet [10]. A leggyakrabban kialakuló aritmiák a pitvarfibrilláció, a szupraventrikuláris tahikardia, a pitvari és kamrai extraszisztolék, illetve a ventrikuláris tahikardia. A hirtelen szívhalál az SSc betegek 1-3,3%-ában fordul elő. Az SSc betegekben létrejövő aritmiák a kardiovaszkuláris mortalitás 6%-áért felelősek [11]. A szklerodermás betegek szívérintettség kapcsán kialakuló kedvezőtlen halálozási mutatói miatt ezen betegek kardiológiai követése elengedhetetlen. Ugyan a nemzetközi szakirodalom a szív MR vizsgálatot ajánlja a szívérintettség korai kimutatására, azonban a szerzők is elismerik, hogy ez nehezen hozzáférhető és drága módszer. Így a fokozott rizikójú betegek felismerésében leggyakrabban az elektrokardiográfiás, az echokardiográfiás és laborvizsgálatokat hívják segítségül.

Az SSc betegek kardiovaszkuláris és aritmia rizikójának becslésére alkalmazott protokollok továbbfejlesztése, olyan lehetséges új biomarkerek megtalálása, melyek jól korrelálnak az elektro- és echokardiográfiás vizsgálatok eredményeivel hasznos lehet a veszélyeztetett betegek mihamarabbi felismerésében.

Kutatásunk során célunk volt, hogy meghatározzuk a pitvari és kamrai aritmia rizikómarkereit SSc betegek esetén, és ezek összefüggéseit vizsgáljuk a különböző gyulladásozó és lipid paraméterekkel.

## 2. Irodalmi áttekintés

### 2.1. A szisztémás szklerózis (SSc) epidemiológiája, osztályozása, klinikuma

Az SSc előfordulási gyakorisága világszerte nagyon változó, incidenciája 0,2–300 eset/millió fő/év [12, 13]. Egyes országokban, például az Amerikai Egyesült Államokban vagy Ausztráliában magasabb, míg a skandináv és ázsiai országokban jóval alacsonyabb prevalencia és incidencia értékeket észleltek [14, 15]. Ez az autoimmun kórkép általában 45 és 65 éves életkor között jelenik meg, és jellemzően több nőt érint, mint férfit (5-6:1 a nő-férfi arány) [16]. Vannak olyan régiók, ahol ez az arány 3-4:1-re módosul. Magyarországon 9:1-hez arány figyelhető meg a nők „javára” [17]. A betegség az afro-amerikai populációban gyakrabban fordul elő, mint a kaukázusi rasszban, illetve incidenciája az életkor előrehaladtával nő [18]. Kialakulásában a genetikai okok mellett környezeti faktorok is szerepet játszhatnak [14, 19-21].

A szisztémás szklerózis kórképen belül 2 fő alcsoport képezhető: a diffúz cutan szisztémás szklerózis (dcSSc) és a limitált cutan szisztémás szklerózis (lcSSc) [22, 23]. DcSSc esetén a Raynaud-jelenség (RP) kialakulása után a belső szervei elváltozások egy év alatt megjelenhetnek az lcSSc-hez képest súlyosabb fokban. LcSSc-ben a RP évekkal korábban alakul ki a szklerodermára jellemző egyéb tünetekhez képest. A bőrtünetek pedig csak az acralis részeket érintik. Az lcSSc betegekben ritkábban figyelhető meg súlyos tüdőérintettség, illetve szív- vagy vesebetegség, ugyanakkor gyakoribb a pulmonális artériás hypertonia (PAH) késői előfordulása. A CREST (kalcinózis, Raynaud-jelenség, nyelöcső diszmotilitás, szklerodaktília, teleangiectázia) szindróma az lcSSc olyan változata, mely jellegzetes tünetekkel jár. Ritkán kialakulhat a belső szervek fibrózisa a szklerodermára jellemző bőrtünetek hiányában (scleroderma sine scleroderma). Emellett a szkleroderma SSc-overlap tünetegyüttes képében társulhat más szisztémás autoimmun betegségekkel is [24].

A besorolás a bőr fibrotikus átalakulásának mértéke, a belső szervei érintettség, a specifikus autoantitestek jelenléte, valamint az abnormális kapillármikroszkópos eredmény alapján történik [25].

A szisztémás szklerózis diagnózisának meghatározása érdekében eredetileg az Amerikai Reumatológusok Társaságának (American College of Rheumatology (ACR)) 1980-ban megfogalmazott ajánlását és pontrendszerét alkalmazták [26], mely azonban kevésbé volt hatékony a korai SSc és az lcSSc felismerésében, így azóta már több alkalommal frissítették. A 2001-ben leírt ún. LeRoy-Medsger kritériumrendszer valamelyest jobbnak bizonyult, de sem a

szenzitivitása, sem a specificitása nem ért el kifejezetten magas értéket. Jelenleg az ACR és az EULAR (European League Against Rheumatism) által 2013-ban közösen publikált új klasszifikációs kritériumai a mérvadóak (**1. táblázat**) [25]. A bőrérintettség vizsgálata a módosított Rodnan pontszám (modified Rodnan skin score) meghatározásával történik, ami a bőr megvastagodásának mértékét írja le a különböző testtájakon [27].

<b>kritérium</b>	<b>alkritérium</b>	<b>pontszám</b>
az ujjak bőrének megvastagodása mindkét kézen proximálisan az MCP ízületig	-	9
az ujjak bőrének megvastagodása a kezeken	ujjak duzzanata (ún. puffly fingers)	2
	szklerodaktília (az MCP ízületől disztálisan, de a PIP ízületől proximálisan)	4
ujjbegy léziók	ujjbegyfekélyek	2
	ujjbegy hegek (ún. pitting scars)	3
teleangiectázia	-	2
rendellenes kapillármikroszkópos lelet	-	2
PAH és/vagy ILD	PAH	2
	ILD	2
Raynaud-jelenség	-	3
SSc-hez társultan előforduló autoantitestek jelenléte (max. 3 pont)	anticentromer autoantitest	3
	anti-topoizomeráz I	
	anti-RNS-polimeráz III	

**1. táblázat** A szisztémás szklerózis diagnosztikus kritériumai az ACR (American College of Rheumatology) és az EULAR (European League Against Rheumatism) ajánlása alapján.  $\geq 9$  pont esetén az SSc jelenléte egyértelműen kimondható. Nem alkalmazható azon betegek esetén, akiknél a bőr megvastagodása nem terjed ki az ujjakra, illetve van más olyan állapot, mely az említett eltéréseket magyarázhatja (pl. szkleroderma diabeticorum, generalizált morfea, eozinofil fasciitis, pofiriák...) MCP: metacarpophalangealis, PIP: proximalis interphalangealis, PAH: pulmonális artériás hipertenzió, ILD: intersticiális tüdőbetegség, RNS: ribonukleinsav

A klinikai tünetek háttérében három fő patogenetikai folyamat kombinációja áll: fibrózis, az autoimmun gyulladás jelenléte, illetve a vaszkulopátia [28]. Ezek a tünetek a szervezet egészét érintve, azaz szisztémás jelleggel fordulnak elő [29-32]. A bőrtünetek mellett igen gyakori a gasztrointesztinális és a tüdőbetegség is, illetve igen kedvezőtlen a vese- és a szívérintettség jelenléte [33] (**2. táblázat**).

<b>A szisztémás szklerózis főbb klinikai tünetei, megjelenési formái</b>
<b>Raynaud-jelenség</b>
<b>bőrmanifesztációk</b>
a bőr megvastagodása a könyökízülettől és a térdízülettől disztálisan (lcSSc) a bőr megvastagodása a könyökízülettől és a térdízülettől proximálisan és a törzsön (dcSSc) arc bőrének megvastagodása ujjduzzanat (ún. puffy fingers) szklerodaktília ujjbegyhegek, ujjfekélyek, szekunder infekciók, akár autoamputáció lipodisztrófia bőrpigmentációs zavarok viszketés, a bőr érzészavara subcutan kalcinózis teleangiectázia, kisebb beverzések
<b>muszkuloszkeletális manifesztációk</b>
artralgia, artritisz izomfájdalmak, izomgyengeség periartikuláris kalcinózis disztális csontok reszorpciója
<b>gasztrointesztinális manifesztációk</b>
periorális szklerózis, következményes csökkent orális apertúra periodontitisz, gingivitisz szájszárazság nyelőcső diszmotilitás, émelygés, gyakori teltségérzet teleangiectázia a gyomornyálkahártyán, gasztrointesztinális vérzés emelkedett rizikója vékony- és vastagbél motilitászavar, bakteriális túlnövekedés, pszeudoobstrukciók rektális prolapszus, akár széklet-inkontinencia a sphincterizomzat csökkent tónusa miatt
<b>tüdőmanifesztációk</b>
intersticiális tüdőbetegség (ILD), restriktív légzészavar, nehézlégzés pulmonális artériás hipertónia (PAH) pleuritisz a tüdőgyulladás kialakulásának megnövekedett rizikója
<b>szívmanifesztációk</b>
perikarditisz, perikardiális effúzió diasztolés diszfunkció (általában szekunder) a miokardium foltos fibrózisa aritmia események, ingerületvezetési zavarok kardiomiopátia
<b>vesemanifesztációk</b>
vaszkulopátia a vesében szkleroderma renális krízis proteinuria
<b>egyéb manifesztációk</b>
anémia, trombocitopénia döntően mikroangiopátia vagy AI folyamat miatt pajzsmirigy alulműködés (kb. a betegek 15%-ában) hangulatzavar, major depresszió overlap szindrómák más AI betegségekkel (PM, Sjögren-sy, PBC, Hashimoto-sy...)

**2. táblázat** Az SSc főbb klinikai tünetei és megjelenési formái. [34-44] AI: autoimmun, PBC: primer biliáris cirrózis, PM: polimiozitisz, sy: szindróma, lcSSc: limitált cutan szkleroderma, dcSSc: diffúz cutan szkleroderma

A diffúz cutan formára súlyosabb tünetek, kiterjedtebb belszervi érintettség és magasabb mortalitás jellemző, mint a limitált cutan szkleroderma esetén [19, 45].

A szisztémás szklerózisos betegek körében az ötéves kumulatív túlélés 84%, a tízéves túlélés pedig 72,6%-nak adódott Czirják és mtsai kutatásai alapján [17]. DcSSc esetén az ötéves túlélés 67%, a tízéves túlélés 48,6%-ra módosul, mely sokkal kedvezőtlenebb, mint az lcSSc esetén észlelhető értékek (ötéves túlélés: 90,5%, tízéves túlélés: 81,8%). Ezek az értékek jelentősen nem térnek el a nemzetközi viszonylatban észleltekhöz képest [3, 8, 46-48]. A leggyakrabban előforduló pulmonális, kardiális és renális okokból kialakuló halálozás mellett érdemes megemlíteni a tumoros betegségek következtében kialakuló haláleseteket is [3, 49]. A szklerodermás betegek körében 3-11%-ban fordulnak elő malignus tumoros betegségek [50]. Magyarországon ez az érték 4,4%-nak adódott [17, 51]. Vélhetően a bőr és a belső szervek fibrózisa miatt az SSc betegeknek körülbelül 1,5-5x-ös rizikója van a rosszindulatú daganatok kialakulására vonatkozóan [52-54]. A magyar SSc populációt vizsgáló egyik legújabb retrospektív tanulmány során azt észlelték, hogy a női nem, az idős kor, a dcSSc alcsoport, az anti-topoizomeráz I és az anti-RNS-polimeráz III autoantitest pozitivitás jelenléte, valamint a dohányzás emelkedett tumorrizikót eredményez [55]. Emellett azt is kimutatták, hogy a leggyakoribb tumoros léziók a vizsgált SSc populációban a bőrdaganatok, ezen belül a melanóma, illetve az emlő- és tüdődaganatok voltak [55]. Ezek az eredmények felhívják a figyelmet az SSc betegek daganat szűrővizsgálatokon való rendszeres részvételének fontosságára.

## **2.2. A szisztémás szklerózisban szenvedő betegek szívérintettsége, kardiovaszkuláris rizikója**

A szklerodermás betegekben a kardiovaszkuláris események kialakulásának kockázata több mint kétszerese az egészséges kontroll személyekben észlelthez képest [56]. A szkleroderma szívérintettséget a szívizomzat fibrózisa és a jelen lévő folyamatos autoimmun gyulladás, illetve vaszkulopátia eredményezi [4]. Megjelenhet a szívizomzat tünetmentes, fokális fibrózisaként, de akár miokarditisz, perikarditisz, endokarditisz, szívelégtelenség, ingerületvezetési zavarok, aritmia események, illetve hirtelen szívhalál képében is [57-59]. A primer szívérintettséget (szkleroderma kardiomiopátia) olykor nehéz elkülöníteni az iszkémiás szívbetegségtől, és általában rossz prognózissal jár [60]. Ennek háttéréül szolgál, hogy a szklerodermás betegek esetén kifejezett endotél diszfunkció észlelhető. Az endotelin-1 és a nitrogénmonoxid (NO) termelődése megváltozik, emellett több szuperoxid-anion kerül kibocsátásra [61-63]. Emiatt a szívizomban lévő arteriolák megnövekedett vazospasztikus

aktivitása létrehoz egy úgynevezett kardiális Raynaud jelenséget, ami tranziens iszkémiás periódusok kialakulásához vezet [64]. Mindezek alapján nem meglepő, hogy SSc-s betegekben a miokardiális infarktus általában a fentiekben részletezett kórfolyamatok, kiemelten a mikrovaszkuláris eltérések következtében alakulhat ki, akár koronária szklerózis jelenléte nélkül is [65-67]. Mindazonáltal, a mikrovaszkuláris érintettség mellett a jelen lévő autoimmun gyulladás miatt fokozott ateroszklerózis is észlelhető, így makrovaszkuláris károsodások, koronária érintettség is kialakulhat [56, 65]. A szekunder szívér érintettség leginkább a PAH következtében jön létre, de súlyos, előrehaladott veseérintettség is okozhat szívbetegséggel összefüggő tüneteket [4]. A kardiális szempontból tünetmentes SSc betegek esetén is gyakorta észlelhető diasztolés diszfunkció az echokardiográfia során, illetve a betegek egyharmadában emelkedett CK és NT-proBNP szintek is megjelennek, már a szubklinikus szívér érintettség fázisában [68].

Az SSc betegek körében az esetek 65%-ában a halál oka a betegség valamilyen pulmonális vagy kardiális manifesztációjának következménye [17]. A kardiális tényezők miatt kialakuló halálozás (bár sokszor a pulmonális okoktól nehezen elkülöníthető) SSc betegek esetén az ösztörtalitás kb. 20-30 %-a [7, 8]. A kardiovaszkuláris halálozásnak pedig körülbelül 6%-a valamely szívritmuszavarral összefüggő esemény következménye [11]. Egy svéd szklerodermás populáció klinikai adatait vizsgáló tanulmányban az aritmiák incidenciája 255/10000 fő/év volt [69]. Az aritmia epizódok pedig már a betegség korai fázisában is jellemzőek és jelenlétük fokozott mortalitással jár (2,2x kockázat) [69].

### **2.3. A szisztémás szklerózis és a pitvari ritmuszavarok**

Szklerodermás betegek esetén az autoimmun gyulladáshos folyamat részeként a miokardiumban ún. foltos fibrózis (angolul: patchy fibrosis) alakul ki, mely a szívizomzat strukturális inhomogenitása révén másodlagos elektromos instabilitáshoz, ún. anizotrópiához vezet, s ezáltal növeli a szív ingerképzési és ingerületvezetési zavarainak kialakulási valószínűségét [70]. A kórkép részeként fellépő PAH következtében a szívben másodlagosan kialakuló strukturális változások (pl. pitvari és kamrai dilatáció, kamrafal megvastagodás, újonnan megjelenő billentyűelégtelenségek stb.), továbbá a koronária vazokonstriktió miatt létrejövő iszkémiás károsodás, és a keringő  $\beta$ -adrenerg receptor ellenes autoantitestek egyaránt fokozhatják az aritmia rizikót SSc esetén [71]. A szklerodermás betegek 32-66%-ánál észlelhető valamilyen szupraventrikuláris aritmia, melyek közül leggyakrabban a szupraventrikuláris extraszisztólia fordul elő (2,6-90%) [71, 72]. Pitvarfibrilláció (PF) a szklerodermás betegek 1,8-36,7%-ánál fordul elő. Fairley és mtsai kimutatták, hogy a kezdeti, szubklinikus szívér érintettség

fázisában a PF előfordulási gyakorisága nem nagyobb a kontroll személyek körében észlelhető képest [73]. Az előrehaladott szívbetegségben azonban a pitvari és szupraventrikuláris tahikardiák 7,1x gyakrabban fordulnak elő SSc esetén az egészséges kontrollhoz viszonyítva [73]. A pitvarfibrillációnak szklerodermás betegek körében a lehetséges tromboembóliás szövődmények túl az is nagy jelentőséget ad, hogy az aritmia miatt hospitalizált betegek körében 3x valószínűbb a kórházon belüli elhalálozás az SSc diagnózisa mellett, mint SSc egyidejű jelenléte nélkül [74]. Megjegyzendő, hogy szklerodermás betegekben a pitvarfibrilláció az ismert kardiovaszkuláris rizikófaktorok (diszlipidémia, obezitás, hipertónia) jelenlététől függetlenül is kialakulhat [74]. A ritmuszavar elektrofiziológiai szubsztrátuma többnyire bal pitvari multiplex mikroentry, melynek kiváltásában a pitvari szívizomzat strukturális és elektromos anizotrópiája következtében megjelenő egyenirányító ingerületvezetési blokk (ún. unidirekcionális blokk) játszik szerepet [11].

#### **2.4. A pitvari elektromos anizotrópia elektrokardiográfiás diagnosztikája**

Az EKG regisztrátumokon a pitvari szívizomzat depolarizációját a P hullám testesíti meg. Egészen pontosan a P hullám jelalakjának kezdeti szakaszát a jobb pitvar depolarizációja, a középső és végső szakaszt pedig a bal pitvari depolarizáció hozza létre [75]. A P hullám morfológiájának és időbeniségének változásai tehát a pitvari szívizomzat elektromos abnormalitásaira utalnak, így olyan kórállapotok előrejelzésében és felismerésében segíthetnek, mint például a pitvari szívritmuszavarok, a pulmonális hipertenzió, a billentyűbetegségek vagy a bal és jobb kamra hipertrófia [76, 77]. Azon betegek esetén, akiknél korábban paroxizmális pitvarfibrillációt megfigyeltek, az intra- és interatriális ingerületvezetési idő meghosszabbodik, melyet a felszíni elektrokardiogram P hullám intervallumának (P int) megnyúlása jelez [78, 79]. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a P int értékének növekedése arányos a pitvari vezetési idő megnyúlásával. Ennek alapján nem meglepő, hogy a P int és egy, az abból származtatott elektrokardiográfiás paraméter, az ún. P hullám diszperzió (Pd) a pitvari ritmuszavarok előrejelzésére alkalmas aritmia markereknek bizonyultak [79-81]. A P int meghatározásakor a P hullám kezdőpontja a T vagy U hullámot követő első elektromos aktivitás, végpontja pedig a P hullám leszálló szára és az izoelektromos vonal által képzett metszéspont. Az adott elvezetésre vonatkoztatott P hullám intervallum meghatározásakor 5 egymást követő, jól kivehető P hullám hosszát mérjük meg, és ezen értékek átlagát számoljuk ki [82, 83] (**1.ábra**). A Pd az egyén felszíni EKG regisztrátumának 12 elvezetésében észlelhető leghosszabb és legrövidebb P hullámának különbségeként adható meg, mely a pitvari szívizomzat térbeli

elektromos inhomogenitására utal [84]. A P int és a Pd értéke korigálható a szívfrekvenciára a Bazett formula segítségével ( $P_{intc} = P_{max}/\sqrt{RR}$  (ms),  $P_{dc} = Pd/\sqrt{RR}$  (ms)) [83, 84].



**1. ábra** A P hullám hosszának meghatározása. A felszíni EKG adott elvezetésében öt egymást követő P hullám hosszát alapul véve, azok átlagaként képezhető.

Szklерodermás betegek körében a maximális P hullám intervallum (P max) és a pitvari miokardium térbeli inhomogenitását jellemző P hullám diszperzió (Pd) megnyúlását leírták [85, 86]. Wokhlu és mtsai 23 SSc beteg vizsgálata során pedig azt találták, hogy az EKG standard II-es elvezetésében mérhető P hullám amplitúdó értéke pozitívan korrelált a jobb szívfél katéterezés során észlelt átlagos pulmonális artériás nyomással [87].

## **2.5. A szisztémás szklерózis és a kamrai ritmuszavarok**

Szisztémás szklерózis esetén az érrendszerben és a szívben a jelen lévő gyulladás és a kialakuló strukturális eltérések következtében funkcionális szövődmények lépnek fel, melyek a koronária-keringés és a mikrocirkuláció zavarán túl a kamrai szívizomszövet repolarizációs inhomogenitását növelve malignus kamrai ritmuszavarok kialakulását okozhatják [88-90]. Az esetenként kialakuló autoimmun miokarditisz általában miocita nekrozissal és perivaszkuláris gyulladással jár, és igen ritkán jelentkezik akut gyulladás képében [91]. Az aritmia eseményekkel összefüggő halálozás a 2010-es European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) adatbázis szerint a szisztémás szklерózishoz kapcsolódó kardiovaszkuláris mortalitást okozó eseményeknek 6%-a [92]. Bienias és mtsai azt találták, hogy az SSc fellépését követően 6 év elteltével, jóval gyakoribbak a kamrai ritmuszavarok, mint a 6 évnél rövidebb SSc kórtörténettel rendelkező betegek esetén [93, 94]. Bernardo és mtsai vizsgálati eredményei szerint viszont már 1-2 évvel az autoimmun kórkép felismerését követően a betegek akár 7-13%-ában kialakulhat kamrai tahikardia [95]. Fairley és mtsai 13609 szklерodermás beteg adatainak metaanalízisét elvégezve igazolták, hogy a hirtelen szívhalál éves előfordulási gyakorisága 1-3,3 %, mely tízszer magasabb a kontroll populációhoz képest. Az egészséges személyek eredményeihez viszonyítva a nem tartós monomorf kamrai tahikardia (NSVT) előfordulási gyakorisága 13,3-szor, míg a kamrai extraszisztólia előfordulási gyakorisága 10,5-szer volt magasabb a szklерodermás betegek esetében [73].

## 2.6. A kamrai ritmuszavarok elektrokardiográfiás diagnosztikája

A kamrai miociták monofázisos akciós potenciáljának felszálló szárát, tehát a kamrai depolarizációt döntően a nátriumáramok hozzák létre [96]. A kamrai repolarizációt a plató fázis és a leszálló szár reprezentálja, melyek közül az előbbit a kálium- és kalciumáramok, utóbbit pedig a káliumáramok hozzák létre [96]. A kamrai miokardium repolarizációját jellemző QT intervallum (QT int), a kamrai monofázisos akciós potenciál plató fázisát és leszálló szárát jeleníti meg. Amennyiben az akciós potenciál időtartama megnő, illetve, ha időtartama nem egységes a kamrai miokardiumon belül, akkor kialakul egy ún. transzmurális elektromos inhomogenitás, ami fokozott kamrai aritmia vulnabilitást eredményez [97]. A felszíni EKG-n ez a jelenség a QT intervallum megnyúlásaként is megjelenhet, mely segíthet a megnövekedett kamrai aritmia rizikójú betegek felismerésében [98, 99]. A kamrai miokardium térbeli inhomogenitásának leírására pedig a QT intervallum diszperziót (QTd) hívhatjuk segítségül [100]. A QT diszperzió értéke korrelál a kamrai repolarizációs inhomogenitás fokozódásában kiemelt szerepet játszó kamrai mid-miokardiális sejtek (ún. M sejtek) monofázisos akciós potenciáljának időtartamával [101, 102].

A QT intervallum megnyúlását leírták örökletes és szerzett állapotokban is [103-122] **(3. táblázat)**.

A QT intervallum megnyúlását okozó kongenitális állapotok közt említendők az *SCN5A* (LQT3) Na-csatornát kódoló gén, a gyorsan aktiválódó, kifelé rektifikáló káliumcsatornákat ( $IK_r$ ) kódoló *KCNH2* (LQT2) és *KCNE2* (LQT6) gének, és a lassan aktiválódó kifelé rektifikáló káliumcsatornákat ( $IK_s$ ) kódoló *KCNQ1* (LQT1) és *KCNE1* (LQT5) gének hibái [114, 123, 124].

A QT intervallum szerzett megnyúlása kialakulhat akut miokardiális infarktust követően, szívelégtelenségben, diszlipidémiában, a miokardiumban lerakódó egyes anyagok kapcsán (kalcinózis, amiloidózis, szkleroderma...), cukorbetegség esetén, veseelégtelenségben, illetve számos gyógyszer mellékhatásaként [125, 126] **(3. táblázat)**.

<b>A QT intervallum megnyúlásának lehetséges okai</b>
<b>szerzett okok</b>
miokardiális depozitumok kialakulásával járó állapotok (amiloidózis, szarkoidózis, SSc...) akut miokardiális infarktust, hirtelen szívhalált követően antiaritmiás szerek hatásaként (procainamid, kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid...) egyéb gyógyszerhatás kapcsán (antimikrobás ágensek, antipszichotikumok, antidepresszánsok...) kardiomiopátiák szívelégtelenség veseelégtelenség diabétesz mellitusz hiperlipidémia pajzsmirigy alulműködés alvási apnoe szindróma
<b>örökletes okok</b>
ioncsatorna betegségek (ún. channelopátiák) Brugada-szindróma egyéb genetikai rendellenességek (pl. SNP-k a 21q21 és a 2q24.2 lókuszon) kongenitális szívbetegségek

**3. táblázat** A megnyúlt QT intervallum leggyakoribb lehetséges okai. SNP: egy-nukleotid polimorfizmus

A QT intervallum meghatározása azonban igen nehéz, nagy gyakorlatot igénylő feladat, és még szoftveres meghatározás esetén is gyakorta ellenőrzést igényel, mivel a T hullám végpontja nagyon sokszor nehezen definiálható [100, 127]. A QT intervallum meghatározható a küszöb, a tangens és az ún. „superimposed median beat” módszerekkel, melyeket közel egyforma gyakorisággal alkalmaznak a különböző szoftverek is [127, 128].

A QT intervallum hosszát a szívfrekvencia jelentősen befolyásolja. Ahogyan a szívfrekvencia nő, úgy rövidül a QT intervallum hossza. Az elektrokardiográfiás mérések pontosságának javítása érdekében a klinikai gyakorlatban a szívfrekvenciához korrigált QT intervallum (QTc) meghatározása terjedt el, a Bazett formula segítségével ( $QTc = QT/\sqrt{RR}$ ). A QTc hossza nők esetén 451–470 msec, férfiak esetén 431–450 msec közé tehető, mely alapján a korrigált QT intervallum kórosan megnyúlt értékét konvencionálisan nők esetén 470 msec, míg férfiak esetén 450 msec felett határozzuk meg [100]. Kimutatták azonban, hogy nemtől függetlenül, a 450 msec fölötti QTc esetén már megnövekedett kamrai aritmia rizikóval kell számolnunk [129]. A QT diszperzió normál tartománya pedig 10 és 71 msec között adható meg [83, 100, 130].

A kamrai miokardium repolarizációjának időbeli, egyes ütések között észlelhető változékonyságát leíró egyik paraméter a QT variabilitás (QTv), melynek meghatározásához legalább egy ötperces EKG regisztrátum elkészítésére van szükség [131]. A QTv értéke

emelkedett lehet például hosszú QT szindróma, miokardiális iszkémia, hipertrófiás és dilatatív kardiomiopátia, illetve szívelégtelenség eseteiben [132-137]. A MADIT-II study egy alvizsgálata során Haigney és mtsai azt találták, hogy a QTv megnövekedett a miokardiális infarktuson a közelmúltban átesett betegek vonatkozásában. Emellett az emelkedett QTv jelenléte esetén a kamrai tahikardia/kamrafibrilláció kialakulási kockázatának közel kétszeres növekedését észlelték az AMI-t követő két évben [132].

A T hullám csúcs-vég távolság (Tpe) értéke, melynek megnyúlása megnövekedett kamrai aritmia vulnerabilitásra utalhat, férfiak esetén 94 msec alatt, nők esetén 92 msec alatt van normál tartományban [138, 139]. A Tpe megnyúlását leírták például szívinfarktus, hosszú QT szindróma, alvási apnoe szindróma és hipertrófiás kardiomiopátia eseteiben is [139-143]. A Tpe és a QT intervallum hányadosaként definiálható aritmogenitási index (AIX) jó prediktora lehet a hirtelen szívhalál, valamint a pontfordulós kamrai tahikardia (ún. torsades de pointes) kialakulásának [144, 145]. Fiziológias tartománya 0,19-0,2 között található [146].

A fent részletezett, testfelszíni 12-elvezetésű elektrokardiogramról leolvasható, a kamrai repolarizáció inhomogenitásával összefüggő markerek a fokozott kamrai aritmia rizikóbecslésében szklerodermás betegekben is jól alkalmazhatóak. Korábbi kutatások rámutattak, hogy a QTc és a QTd megnyúlt az egészséges kontroll személyekhez képest [121, 147-150]. Nussinovitch és mtsai azt is leírták, hogy a QT variabilitás és szívfrekvencia variabilitás átlagainak, illetve logaritmusainak arányából képezhető QT variabilitási index is jelentősen nagyobb szklerodermás betegek esetén, mint egészségesekben [151]. Okutucu és mtsai azt találták, hogy a Tpe, valamint az AIX értéke is megnyúlt a szklerodermás csoportban, a kontrollhoz viszonyítva [152, 153]. A 12-elvezetésű EKG és a Holter-EKG vizsgálatok kapcsán meghatározott szívfrekvencia-variabilitás és a szívfrekvencia-turbulencia a kamrai aritmia rizikóbecslésében egyaránt hasznosnak bizonyultak SSc betegek körében [10, 154].

## **2.7. A szklerodermás betegek szívérintettségének megítélésében alkalmazott képalkotó diagnosztikai módszerek**

A korai strukturális szívérintettség kimutatásában a leghasznosabb a szív MR vizsgálata, mivel már a szubklinikus szívbetegség fázisában is eltérések jeleníthetők meg a betegek közel 75%-ában [155]. A korai diagnózist és követést az évenkénti transztorakális echokardiográfiás vizsgálat, újabban a 2D, vagy 3D speckle tracking echokardiográfiás (STE) technikák alkalmazása is segítheti [7, 156-158]. Ismert, hogy a szklerodermás betegek 69%-ánál található valamilyen eltérés szívultrahang vizsgálat során [159, 160]. A korai diasztolés diszfunkcióra

utaló eltérések mellett perikardiális folyadékgyülem, billentyűelégtelenség is gyakorta előfordul [161]. A globális longitudinális strain speckle tracking technikával történő meghatározása is egyre nagyobb teret nyer az SSc betegek követésében, mivel szenzitív diagnosztikai módszernek bizonyult [162, 163].

Sharifkazemi és mtsai bemutatták, hogy a vena cava inferior átmérője mellett a bal pitvari volumen és a bal pitvari area értéke is nagyobb SSc betegeknél a kontrollcsoporthoz képest, továbbá csökkent a bal pitvari ejekciós frakció és a bal pitvari strain paraméterek értéke [164]. Durmus és munkatársai PAH-ban nem szenvedő SSc betegeknél a jobb kamrai strain paraméterek csökkenése mellett, a jobb pitvari rezervoár és kondukt strain értékek csökkenését észlelték a tricuspidalis annulusz sík szisztolés elmozdulásának (TAPSE) csökkenése mellett [165]. Aktoz és mtsai vizsgálatában a bal kamrai E hullám értéke jól korrelált a bal pitvari elektromechanikus késést leíró paraméterekkel, s ebből arra következtettek, hogy ez a paraméter jól használható a pitvarfibrilláció rizikó-stratifikációjában SSc betegek eseteiben [85].

## **2.8. A szklerodermás betegek kardiovaszkuláris rizikóbecslésében alkalmazható laboratóriumi markerek**

### **2.8.1. Klasszikus labormarkerek**

Szklerodermás betegek esetén a szív érintettségének kimutatására „gold standard” az NT-proBNP szint meghatározása, de emellett rutinszerűen követik az izomsérüléssel korreláló hsTnT és CK szinteket is [157, 166]. Rodríguez-Reyna és mtsai 62 szklerodermás beteg vizsgálata alapján megállapították, hogy szív MR vizsgálattal igazolt miokardiális fibrózisban a CRP-szint emelkedése is megfigyelhető [167].

### **2.8.2. Adhéziós molekulák**

Az intercelluláris adhéziós molekula 1 (ICAM-1) és a vaszkuláris sejt adhéziós molekula 1 (VCAM-1) a mieloid sejvonalba tartozó sejtalakok retencióját eredményezik a szklerodermás betegek bőrében, ami a bőr fibrotikus elfajulásának irányába hat [168]. Ismert, hogy a VCAM-1 és ICAM-1 szérumszint is korrelál a betegség súlyosságával [169, 170]. A szklerodermás betegekben az autoimmun gyulladásos folyamat részeként a szérumban tumor nekrosis faktor alfa (TNF- $\alpha$ ) szint is megemelkedik [171], mely az endotélium sérülését az ICAM-1 és a VCAM-1 adhéziós molekulák indukcióján keresztül is súlyosbítja [172].

### 2.8.3. Progranulin

Az utóbbi évek kutatásai kimutatták, hogy zajló gyulladásos folyamatokban a TNF- $\alpha$  jelátviteli útvonal aktivitását befolyásoló progranulin (PGRN) nevű organokin is kiemelkedő szereppel bír. A PGRN egy olyan glikoprotein, mely ezen túl szerepet játszhat a szöveti regenerációban, a csont homeosztázisban, a glükóz és lipid metabolizmus modulálásában [173-175]. A PGRN növekedési faktorként is funkcionál, valamint védő szerepet tölthet be számos autoimmun betegségben azáltal, hogy a TNF- $\alpha$  jelátviteli útvonalat befolyásolja [176-178]. Prognosztikus faktorként írták le szubklinikus ateroszklerózisban, illetve emberi sejten bizonyították, hogy csökkenti a májfibrózis mértékét [179-181]. Emellett állatkísérletes modellben bemutatták, hogy a PGRN-nak kardioprotektív szerepe lehet az anti-inflammatorikus, anti-aterogén, és antioxidáns hatásai révén [182]. Szintén állatkísérletekben észlelték, hogy a PGRN deficiens egerek szívinfarktust követően hamarabb elpusztultak, továbbá esetükben a szívizomzat jelentősebb mértékű strukturális károsodását észlelték a mutációt nem hordozó állatokkal összevetve [183]. Mindezek mellett nem-diabéteszes, elhízott betegekben és inzulin rezisztencia esetén is hiperprogranulinémiát lehet észlelni [175, 184]. Klemm és mtsai progranulin ellenes autoantitestek jelenlétét is észlelték SSc betegekben. Azt feltételezték, hogy ezen autoantitestek felfüggesztik a PGRN TNF- $\alpha$  ellenes hatását, ezáltal a fibrotikus folyamatok előrehaladásának irányába hatnak [185]. Snarskaya és mtsai viszont azt fedezték fel, hogy a szklerodermás betegek bőréből nyert fibroblasztok túltermelik a PGRN-t. Továbbá, hogy minél magasabb a PGRN szintje, annál biztosabb, hogy a betegség előrehaladásával a limitált cutan SSc diffúz cutan szklerodermává alakul [186]. A PGRN kardioprotektív hatásait számos helyen leírták, azonban szklerodermás betegek esetén a hiperprogranulinémia a bőr fokozott fibrózisával is járhat.

### 2.8.4. Lipidparaméterek

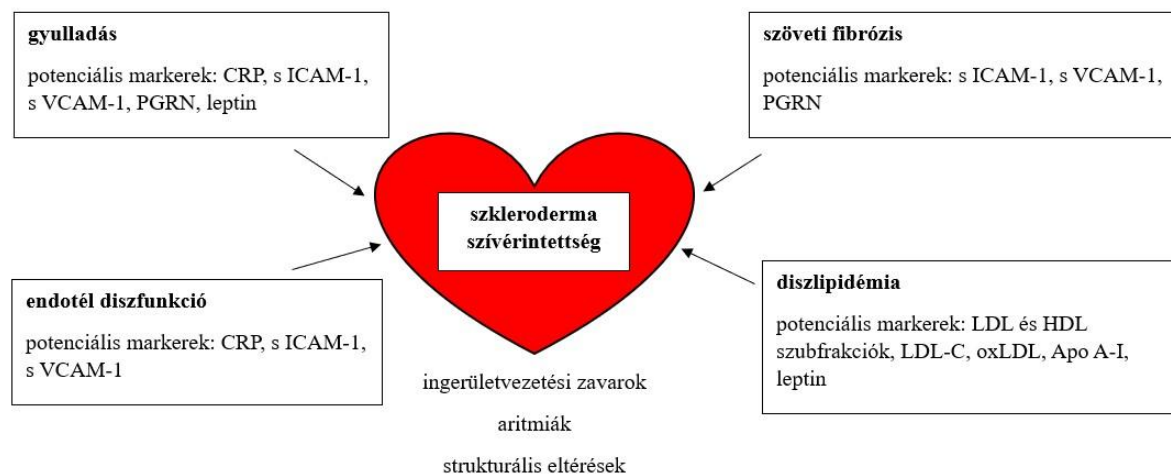
SSc betegek esetén az emelkedett kardiovaszkuláris kockázat kialakulásához hozzájárul a diszlipidémia jelenléte is. Ferraz-Amaro és mtsai 73 SSc beteg és 115 kontroll személy vizsgálata során azt észlelték, hogy a HDL-C, az LDL-C és Apo A-I szintje alacsonyabb, azonban az Lp(a), a TG, valamint az Apo B/A-I arány és az atherogenitási index (TC/HDL-C) értéke is magasabb volt a betegcsoportban [187]. Kotyla és mtsai azt észlelték, hogy az LDL-C szint és totál koleszterin (TC) szint magasabb volt SSc-ben kontroll személyekkel összevetve [188]. Lippi és mtsai bemutatták, hogy SSc betegekben magasabb a CRP és az Lp(a) érték a kontroll személyekhez viszonyítva [189]. Számos autoimmun betegségben beszámolnak az ún. lipid paradoxonról, miszerint a kezeletlen gyulladásos betegségek esetén a szérum TC és LDL-

C szintje alacsonyabb, melyet a szisztémás gyulladás lipidszint csökkentő hatásaként értékelnek [190].

Az érlemezeseledést okozó atheroscleroticus plakkok kialakulásában az oxidált LDL (oxLDL) fontos kockázati tényezőként szerepel. Az oxLDL kolokalizál az immunreaktív limfocitákkal, így vélhetően szerepet játszik az érfalban zajló immunfolyamatokban is [191].

A leptin többek között szerepel a gyulladásos folyamatok modulálásában, mivel up-regulálhatja a pro-inflammatorikus citokinek termelődését (pl. IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ ) és az immunsejtek aktiválódását is eredményezi (NK, Th1, makrofág sejtek) [175, 192]. Korábbi tanulmányok során az SSc betegek szérum leptin szintje kapcsán ellentmondásos eredményeket észleltek [192]. Michalska-Jakubus és mtsai azt találták, hogy a szisztémás szklerózis akut fellángolásakor a leptin szint szignifikánsan alacsonyabb volt a nyugvó állapottal összevetve, így a szérum leptin szintje a betegség aktivitásával is összefüggést mutatott [193].

A szkleroderma szívérintettségek jelenlétének megítélése céljából tehát a klasszikus labormarkerek mellett számos egyéb laboratóriumi és biomarker meghatározása is felmerül (**2. ábra**).



**2. ábra** A szklerodermás betegekben potenciálisan kialakuló szívérintettség monitorizálásának lehetséges laboratóriumi markerei.

## 2.9. A szklerodermás betegek kardiovaszkuláris diagnosztikája és követése

A szklerodermás betegekben jelen levő primer és szekunder szívérintettség kapcsán a pitvari és a kamrai aritmia rizikó emelkedése, illetve a hirtelen szívhalál kialakulásának fokozott kockázata észlelhető [194]. Emiatt az SSc betegek kardiológiai követése elengedhetetlen. A UK Systemic Sclerosis Study Group 2017-es ajánlása alapján még a panaszmentes, eddigi leleteik alapján szkleroderma szívérintettséggel nem rendelkező SSc

betegek esetén is javasolt évente nyugalmi EKG, valamint echokardiográfiás vizsgálat elvégzése, illetve a hsTnT, az NT-proBNP értékek, a lipid profil és a HgbA1c laborkontrollja [157]. Azon SSc betegek esetén, akiknél korábban már észlelték szívérintettség jeleit vagy a szívérintettség kialakulásának emelkedett rizikójával rendelkezhetnek, ezen vizsgálatok fél évente történő elvégzését javasolják [157] (4. táblázat).

elvégzett vizsgálat	gyakoriság		
	tünetmentes személyek esetén	rizikócsoportha tartozók esetén	tünetes személyek, igazolt SHI esetén
<b>a beteg CV anamnézisre, tünetekre vonatkozó kikérdezése</b>	minden megjelenésnél	minden megjelenésnél	minden megjelenésnél
<b>nyugalmi EKG</b>	évente	félévente	félévente
<b>szív UH</b>	évente	félévente	félévente
<b>troponin, CK</b>	évente	félévente	félévente
<b>NT-proBNP</b>	évente	félévente	félévente
<b>RR mérés</b>	minden megjelenésnél	minden megjelenésnél	minden megjelenésnél
<b>lipid profil</b>	évente	évente	évente
<b>HgbA1c</b>	évente	évente	évente

**4. táblázat** A szklerodermás betegek kardiovaszkuláris követésének javasolt protokollja a UK Systemic Sclerosis Study Group ajánlása alapján. CV: kardiovaszkuláris, EKG: elektrokardiogram, UH: ultrahang, CK: kreatin-kináz, NT-proBNP: N-terminális-pro B típusú nátriuretikus peptid, SHI: szkleroderma szívérintettség, RR mérés: vérnyomás mérés

A British Society of Rheumatology (BCR) 2024-es ajánlásában a laborvizsgálatok között a szívenzimek mellett a gyulladásos markerek, a csontanyagcsere markerei, a pajzsmirigyfunkció, a vérkép, a vese- és májfunkciós paraméterek és az antifoszfolipid szindrómára jellemző eltérések rutinszerű ellenőrzését is javasolják. Emellett első körben EKG, légzésfunkciós teszt, echokardiográfia, valamint nagy felbontású CT (HRCT) elvégzését tartják indokoltnak a szívérintettség diagnózisa, valamint éves követés céljából. Szív MR vizsgálat elvégzését akkor javasolják, ha az előbbi vizsgálatok eredményei nem egyértelműek, ha a leletek súlyos szívérintettséget sugallnak vagy adekvát kezelés ellenére hirtelen rosszabbodást észlelünk a beteg kardiális státuszában [195].

### 3. Célkitűzések

Kutatásunk során célunk volt, hogy meghatározzuk a pitvari és kamrai aritmia alábbi elektrokardiográfiás rizikómarkereit SSc betegek esetén és kontrollcsoportunkban:

- P hullám intervallum
- maximális P hullám intervallum
- P hullám diszperzió
- QT intervallum és korigált QT intervallum
- QT intervallum diszperzió
- QT intervallum variabilitás
- T hullám csúcs-vég távolság
- aritmogenitási index

Célül tűztük ki továbbá a szklerodermás betegcsoport és a kontrollcsoport echokardiográfiás paramétereinek vizsgálatát a jobb szívfél funkciójának, illetve szisztolés nyomásértékeinek, valamint a bal kamra szisztolés és diasztolés funkciózavarainak felmérése érdekében.

További célunk volt, hogy vizsgáljuk az alábbi, potenciálisan aritmia rizikót jelző laborparaméterek szérumkoncentrációinak eltéréseit az SSc betegcsoport és a kontrollcsoport között:

- sVCAM-1
- sICAM-1
- PGRN
- leptin
- HDL és LDL szubfrakciók
- oxLDL

Emellett célunk volt a pitvari és kamrai aritmia EKG rizikómarkerek, valamint az echokardiográfiás paraméterek összefüggéseit vizsgálni a különböző gyulladásos és lipid paraméterekkel.

## 4. Betegek és módszerek

### 4.1. A vizsgálati populáció

Kutatásainkat az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága, valamint az EMMI Országos Tisztifőorvosi Feladatokért Felelős Helyettes Államtitkárság Egészségügyi Igazgatási Főosztálya által elfogadott 21325-2-1/2017/EKU, 11920-2/2017/EÜIG és 19927-1/2018/EKU számú etikai engedélyekben foglaltak szerint végeztük el a Helsink Deklarációban leírtaknak mindenben megfelelően.

Vizsgálatunkba tájékozott beleegyezésük írásban történő megadását követően 26 fő szisztémás szklerózisban szenvedő 18 és 70 év közötti életkorú diabéteszben, strukturális szívbetegségben, kezeletlen hipertóniában, pitvarfibrillációban és egyéb szívritmuszavarban nem szenvedő beteget, illetve 36 fő kontroll személyt vontunk be. A pajzsmirigy alulműködés miatt kezelt betegek közül kizárólag a hatékony hormonszubsztitúcióban részesülő, klinikailag euthyreoid személyek kerülhettek a vizsgálati populációba.

A tanulmányba bevont 26 fő szklerodermás beteg átlagéletkora  $56,82 \pm 2,27$  év, míg a kontrollcsoporté  $53,21 \pm 6,31$  év volt. Ezek az értékek egymástól nem térnek el jelentősen. Az összehasonlított csoportok emellett sem a BMI, sem a nemek megoszlása szerint nem tértek el szignifikáns mértékben egymástól. A vizsgált betegcsoportban az SSc típusa tekintetében 12 fő a betegség limitált cutan, 14 fő pedig a diffúz cutan formában szenvedett és ez alapján kapott kezelést. A betegség diagnózisától a vizsgálatunkig eltelt idő átlagosan  $4,1 \pm 1,8$  év volt, míg a tünetek fellépésétől számított idő átlagosan  $6,5 \pm 2,1$  évnek adódott.

A módosított Rodnan score (mRSS) a szklerodermás betegek bőrének különböző testtájakon észlelt vastagsága alapján számítható, a betegek általános állapotának megítélésében is segítséget nyújt, illetve összefüggést mutat a különböző tanulmányok elsődleges és másodlagos végpontjaival [27]. A populációnkban az átlagos mRSS  $8,62 \pm 3,05$  volt a vizsgálatunk idején. A vizsgált betegek klinikai paramétereit az **5.** és a **6. táblázat** foglalja össze.

	<b>SSc csoport</b> n=26	<b>Kontroll csoport</b> n=36	<b>p-értékek</b>
<b>Nem, nők/össz. (n)</b>	19/26	25/36	n.sz.
<b>Kor (életevek)</b>	56,82±2,27	53,21±6,31	n.sz.
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,96±4,93	28,11±7,97	n.sz.
	<b>Szedett gyógyszerek</b>		
<b>vérnyomáscsökkentők</b>	ACE-gátlók/ARB-k (10 fő), NDHP típusú Ca-csatorna blokkolók (7 fő)	ACE-gátlók/ARB-k (6 fő), NDHP típusú Ca-csatorna blokkolók (2 fő)	n.sz.
<b>béta-blokkolók</b>	12 fő	7 fő	n.sz.
<b>DHP típusú Ca-csatorna blokkolók</b>	7 fő	0 fő	<0,05
<b>pentoxifillin</b>	19 fő	0 fő	<0,001
<b>diuretikumok</b>	4 fő	3 fő	n.sz.
<b>immunmoduláns terápia</b>	MMF (4 fő), MTX (7 fő), ciklofoszfamid (1 fő), metilprednizolon (4 fő), rendszeresen nem szed (13 fő)	0 fő	-
<b>sztatinok</b>	7 fő	5 fő	n.sz.
	<b>társbetegségek</b>		
<b>hipertenzió</b>	13/26	12/36	n.sz.
<b>GERD</b>	8/26	7/36	n.sz.
<b>pajzsmirigy alulműködés</b>	2/26	4/36	n.sz.

**5. táblázat** A vizsgálati csoportok klinikai adatai a szedett gyógyszerek és a társbetegségek tekintetében. ARB: angiotenzin receptor blokkoló, ACE-gátló: angiotenzin konvertáló enzim inhibitor, NDHP: non-dihidropiridin, DHP: dihidropiridin, Ca: kalcium, GERD: gastro-oesophagealis reflux betegség, MMF: mikofenolát-mofetil, MTX: metotrexát, n.sz.: nem szignifikáns

<b>Autoantitestek</b>	<b>Pozitivitás gyakorisága (/26fő)</b>
Antinukleáris antitest (ANA)	26
Metafázis kromoszóma	12
anti-Ro52	6
Anti-topoizomeráz I antitest (Scl-70)	11
anti-Ku	11
Anti-RNS polimeráz III antitest (RNSP III)	3
Anti-citrullinált fehérje antitest (ACPA)	3
Anti-centromer antitest (ACA)	1
<b>Szervérintettség</b>	<b>Gyakoriság (/26 fő)</b>
<b>Tüdő</b>	
intersticiális tüdőbetegség (ILD)	16
pulmonális artériás hipertónia (PAH)	3
<b>Szív</b>	
diasztolés diszfunkció	21
kardiomiopátia	4
<b>Gasztrintesztinális</b>	
oesophagus diszmotilitás	12
gastro-oesophagealis reflux (GERD)	8
nyelőcső achalázia	5
<b>Egyéb</b>	
arthritisz	6
digitális fekélyek	6

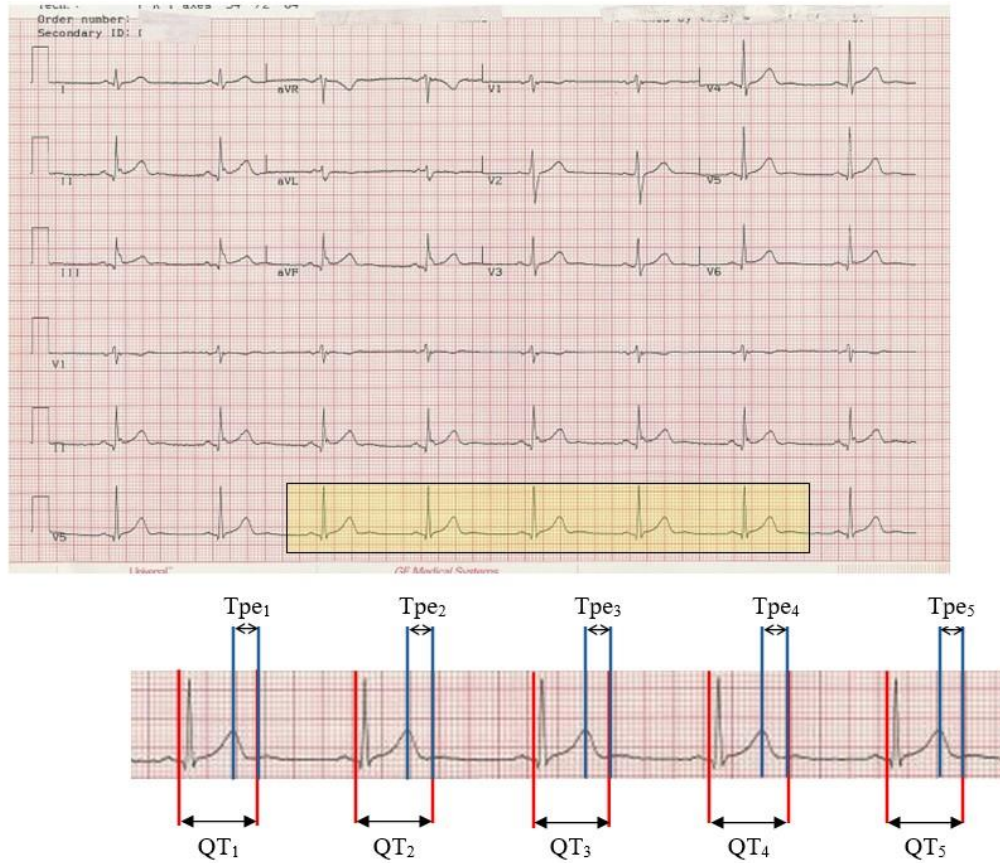
**6. táblázat** A vizsgált betegek autoantitest profilja és észlelt szervérintettségei.

#### 4.2. Elektrokardiográfiás (EKG) mérések

A betegekről standard 12-elvezetésű felszíni elektrokardiogram mellett digitális EKG regisztrátum is készült. Bár az eddig megjelent közlemények alapján a manuális és digitális EKG elemzés szenzitivitása és specificitása közt nincs jelentős különbség, vizsgálatunk során az inter- és intraobszerver variabilitás kiküszöbölése érdekében a digitális meghatározást alkalmaztuk [196, 197], melyet a CardioSys Plus EKG elemző hardver és szoftver segítségével készítettünk el (MDE GmbH, 69190 Walldorf, Németország).

A készített EKG-regisztrátumok elemzésekor a pitvari szívritmuszavarok markerei közül a P hullám intervallum (P int), a maximális (leghosszabb) P hullám intervallum (P max) és a P hullám diszperzió (Pd) meghatározását szoftveres úton a CardioSys program (verzió: CardioSys CA-12, Logirex Kft., Budapest, Magyarország) segítségével végeztük el. A program elvezetésenként 5 darab egymást követő P hullám figyelembevételével átlagos P hullám intervallumot számított. A maximális P hullám intervallumot (P max) az adott elvezetésben észlelt leghosszabb P hullám intervallumként állapította meg. Emellett a digitális EKG regisztrátum 12 elvezetésében mért leghosszabb és legrövidebb P intervallumának különbségeként származtattuk a Pd értékét [82, 198].

Az EKG elemzés során a kamrai aritmia markerek közül a QRS intervallum, a QT intervallum (QT int), a maximális QT intervallum (QT max), a szívfrekvenciára korrigált QT intervallum (QTc), a QT diszperzió (QTd), a T hullám csúcs-vég távolság (Tpe), az aritmogenitási index (AIX), valamint a QT intervallum variabilitás (QTV) meghatározását szoftveres úton, a CardioSys program segítségével végeztük el. A program elvezetésenként átlagos QRS intervallumot számított 5 QRS komplexum figyelembevételével. A szoftver ehhez hasonlóan a QT intervallumot is az egy elvezetésben mért, egymást követő, öt darab, jól azonosítható QT intervallum átlagaként határozta meg. Amennyiben az analízist szemmel ellenőrizve hibát észleltünk, a Q hullám kezdőpontjának és a T-hullám végpontjának helyét manuálisan is megváltoztathattuk a nagyított digitális EKG regisztrátumon, vagy ismételt analízist kérhettünk egy másik, alkalmasabb regisztrátum részlet alapján. A kamrafrekvenciához korrigált QT intervallumot a Bazett formula alkalmazásával számította a szoftver ( $QTc = QT / \sqrt{RR}$ ). Emellett a QT-diszperzió értékét úgy határoztuk meg, hogy a digitális EKG regisztrátum 12 elvezetésében mérhető leghosszabb QT intervallum értékéből kivontuk a legrövidebb QT intervallum értékét [128, 199, 200]. A kamrai repolarizáció transzmurális diszperzióját jellemző T-hullám csúcs-vég távolságot (Tpe) a T hullám csúcsától a T hullám végéig terjedő intervallumként definiáltuk [140]. A T hullám végének meghatározására az általunk használt program az ún. küszöb módszert (threshold method) alkalmazta. Ilyenkor a T-hullám vége pontosan az a pont, ahol a T hullám leszálló szára metszi az izoelektromos vonalat [127]. Az aritmogenitási index (AIX), mely szintén a hirtelen szívhalál előre jelzésében alkalmazható hasznos marker, az adott elvezetésben mért Tpe és az ebben az elvezetésben mért QT max hányadosaként képezhető. [144].



3. ábra A QT intervallum és a T hullám csúcs-vég távolság (Tpe) meghatározása a felületi EKG-n.

A QT intervallum variabilitás (QTv) az egy elvezetésben regisztrált QT intervallumok ütésenként észlelhető különbségeiből számítható (beat-to-beat variability) legalább ötven, egymást követő QT intervallum felhasználásával [200-202].



4. ábra A QT intervallum variabilitás (QTv) meghatározása a CardioSys szoftver segítségével.

A 24-órás Holter monitorizáláshoz a CardioVisions szoftvert (verzió: CardioVisions 1.30.2, MediTech Kft, Budapest, Magyarország) használó CardioMera három csatornás EKG-Holter monitort alkalmaztuk (MediTech Kft, Budapest, Magyarország). A készülék a rögzített regisztrátum alapján többek között átlagfrekvenciát, átlagos RR-távolságot, idő és szívfrekvencia alapú szívfrekvencia variabilitást (HRV) is számol, valamint elemzi a kialakult ritmuszavarokat, ingerületvezetési zavarokat is.

#### 4.3. Echokardiográfiás mérések

A transztorakális echokardiográfiás vizsgálatokat Philips HDI ATL 5000 képalkotó rendszer és egy 3,5 MHz-es transzducer (Acuson Sequoia C 256 Mountain View, Kalifornia, Egyesült Államok) segítségével végeztük el. A vizsgálatok során 2D, M-mód és pulztilis, valamint folyamatos hullámú Doppler technikákat alkalmaztunk, annak érdekében, hogy meghatározzuk a jobb és bal szívfél szisztolés és diasztolés funkcióját leíró értékeket. A bal pitvari harántátmérő mellett, a bal pitvari area nagysága, szöveti Doppler technikával a mitrális E/A, az E/e', továbbá a szisztolés jobb kamrai nyomás, a jobb kamrai szisztolés funkcióra utaló TAPSE és a vena cava inferior átmérője is meghatározásra kerültek. Az összes általunk vizsgált echokardiográfiás paraméter listáját a **7. táblázat**ban foglaltuk össze.

<b>bal pitvar struktúráját leíró paraméterek</b>		
bal pitvari harántátmérő	bal pitvari area	
<b>bal kamra működését és struktúráját leíró paraméterek</b>		
bal kamrai végszisztolés átmérő	bal kamrai végdiasztolés átmérő	bal kamrai tömeg
bal kamrai szívizom tömegindex	bal kamrai töltőnyomás (E/e')	bal hátsó fal és szeptum átmérő
bal kamrai ejekciós frakció (Quinones és Simpson formulákkal is)		bal kamra strukturális eltérései
<b>jobb szívfél működését és struktúráját leíró paraméterek</b>		
jobb kamrai szisztolés nyomás	vena pulmonalis rezerv flow	jobb kamra strukturális eltérései
TAPSE (tricuspidalis annulus síkjának szisztolés elmozdulása)		
<b>áramlási paraméterek</b>		
mitralis átlag- és csúcsgradiens	mitralis regurgitáció jelenléte	mitralis E/A
aorta átlag- és csúcsgradiens	AI jelenléte	pulmonalis átlag- és csúcsgradiens
tricuspidalis átlag- és csúcsgradiens	TI és PI jelenléte	
<b>egyéb paraméterek</b>		
vena cava inferior átmérő	aorta gyök	mitralis, aorta, pulmonalis és tricuspidalis billentyűk struktúrája

**7. táblázat** Vizsgálatunk során meghatározott echokardiográfiás paraméterek. AI: aorta insuffitientia, TI: tricuspidalis insuffitientia, PI: pulmonalis insuffitientia

#### 4.4. Vérvétel és laboratóriumi paraméterek meghatározása

A rutin laboratóriumi paraméterek meghatározása a DE Laboratóriumi Medicina Intézetében történt a beküldött vérmintákból a nemzetközi standardoknak megfelelően. A meghatározásokhoz Cobas 6000 analizátort (Roche Diagnostics, Mannheim, Németország) használtak, a felhasznált reagensek azonos lot-számmal rendelkeztek. A szérum elektrolitszintek mellett a szkleroderma autoantitest profil, a kardiális troponin, a CK, és az NT-proBNP szintek, továbbá a pajzsmirigy működését leíró paraméterek, a vesefunkció, a lipid panel, a vaspanel, a CRP és a vérkép is meghatározásra kerültek.

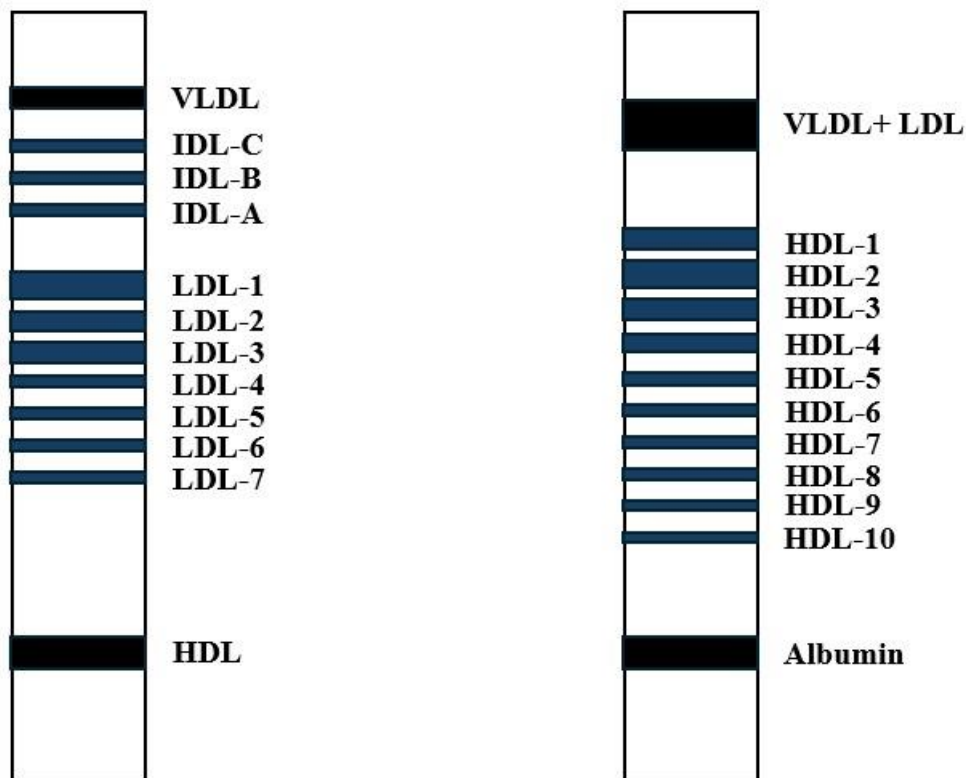
A szérum PGRN, szolubilis VCAM-1 (sVCAM-1), szolubilis ICAM-1 (sICAM-1), oxLDL és leptin szinteket a DE Belgyógyászati Intézet Anyagcsere Betegségek nem önálló Tanszék Kutatólaboratóriumában ELISA módszerrel határozták meg (PGRN kit: katalógusszám: RMEE103R, BioVendor, Brno, Cseh Köztársaság; humán sVCAM-1, sICAM-1 és leptin kitek: katalógusszámok: DVC00, DCD540 és DLP00, R&D Systems Europe Ltd., Abington, Egyesült Királyság, oxLDL: katalógusszám: 10-1143-01, Mercodia AB, Uppsala, Svédország).

#### 4.5. LDL és HDL szubfrakciók meghatározása

A lipoprotein szubfrakciók elválasztása poliakrilamid gélelektroforézist alkalmazó, Lipoprint rendszerrel történt a DE Belgyógyászati Intézet Anyagcsere Betegségek nem önálló Tanszék Kutatólaboratóriumában. A Lipoprint a lipoprotein szubfrakciók méret szerinti elválasztására ad lehetőséget, és külön teszttel választják el az LDL, illetve külön teszttel a HDL szubfrakciókat (**5. ábra**; LDL-teszt kat. szám: 48-7002, HDL-teszt kat. szám: 48-9002, Quantimetrix Corp., Redondo Beach, Kalifornia, Egyesült Államok). 25 µl szérum mintát mértek fel a poliakrilamidot tartalmazó üvegcső tetejére, majd szudán fekete festéket tartalmazó akrilamid oldattal keverték össze. 30 perc fotopolimerizáció után, elektroforézis kádban 3mA/cső áramerősség mellett megtörtént a lipoprotein szubfrakciók elválasztása. A csövek szkennelése után, az adatok értékelése Lipoware szoftverrel történt (Quantimetrix Corp., Redondo Beach, Kalifornia, Egyesült Államok).

Az elektroforézis során a tíz HDL és hét LDL szubfrakció mellett a három IDL szubfrakció (IDL-A, -B és -C) valamint a VLDL százalékos megoszlása is meghatározásra került. A kis LDL százalék (small LDL) az LDL 3-7 szubfrakciók arányának átlagából, míg a nagy LDL százalék (large LDL) az LDL 1-2 szubfrakciók arányának átlagából került kiszámításra. Emellett a HDL szubfrakciókból három fő csoportot képeztünk. A nagy HDL (large HDL) csoportot a HDL 1-3 szubfrakciók, a közepes HDL (intermediate HDL) csoportot

a HDL 4-7 szubfrakciók, míg a kis HDL (small HDL) csoportot a HDL 8-10 szubfrakciók átlagából képeztük. A vérmintákból meghatározott TC, és HDL-C értékek segítségével, e paraméterek abszolút értéke is kiszámításra került a Lipoware szoftver segítségével [203]. Az átlagos LDL méret (mean LDL size) szintén a Lipoware szoftver segítségével került meghatározásra (Quantimetrix Corp., Redondo Beach, Kalifornia, Egyesült Államok).



**5.ábra** Az LDL és HDL szubfrakciók megoszlása méret szerint a Lipoprint módszer alkalmazása során. A nagy LDL csoportot az LDL 1-2 szubfrakciók, a kis LDL csoportot pedig az LDL 3-7 szubfrakciók alkotják. Míg a nagy HDL csoportot a HDL 1-3 szubfrakciók, a közepes HDL csoportot a HDL 4-7 szubfrakciók, a kis HDL csoportot a HDL 8-10 szubfrakciók alkotják. <https://quantimetrix.com/lipoprint/lipoprint-ldl-subfractions-test/> és <https://quantimetrix.com/lipoprint/lipoprint-hdl-subfractions-test/> honlapokon elérhető gyártói információk alapján (letöltés ideje: 2025.05.05., utolsó frissítés ideje: 2017.08.)

#### 4.6. Statisztikai módszerek

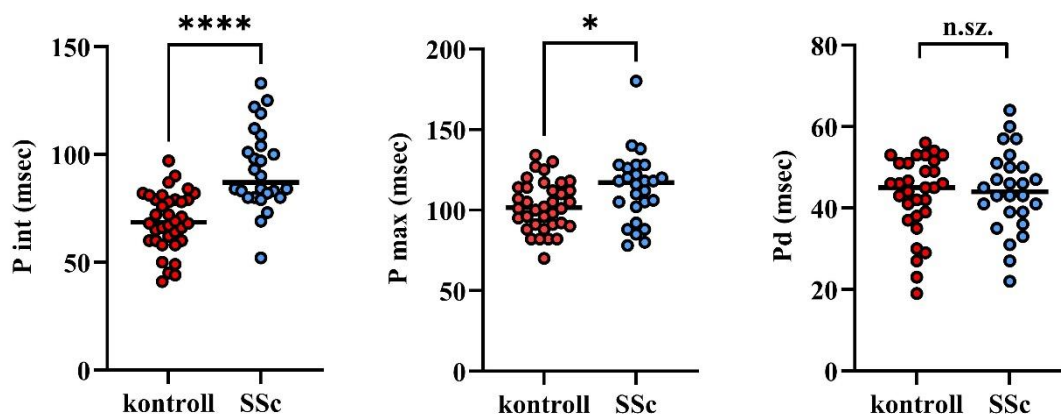
A statisztikai elemzésekhez a GraphPad Prism szoftvert alkalmaztuk (version 10.4.1. (627), GraphPad Software, San Diego, Kalifornia, Egyesült Államok). A változókról leíró statisztikát készítettünk (számtani átlag, a medián, a 90 és 95 %-os konfidencia intervallumok, valamint a különböző kvartilis értékek), és a változók átlagértékei közt jelen lévő esetleges szignifikáns különbség meghatározására egyirányú ANOVA (analysis of variance) vizsgálatot

alkalmaztunk. A vizsgált változók közötti eltéréseket normál eloszlás előfordulásakor t-próba, nem-normál eloszlás előfordulásakor pedig Mann-Whitney teszt segítségével vizsgáltuk. A varianciák közt észlelt jelentős különbség esetén pedig Welch korrekció alkalmazása mellett döntöttünk. A kategorikus változók közti különbséget Chi négyzet teszt segítségével számítottuk ki. A változók közötti összefüggéseket normál eloszlás előfordulásakor Pearson korreláció, nem normál eloszlás előfordulásakor pedig Spearman-féle rangkorrelációs teszt segítségével határoztuk meg. A szérum PGRN, sVCAM-1, sICAM-1 szintek esetleges független prediktorainak meghatározása érdekében többszörös regressziós analízist végeztünk a STATISTICA szoftver segítségével (verziószám: 13.0 StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). A statisztikai szignifikancia határa vizsgálatunkban  $p < 0,05$  volt.

## 5. Eredmények

### 5.1. Elektrokardiográfiás és echokardiográfiás eredmények

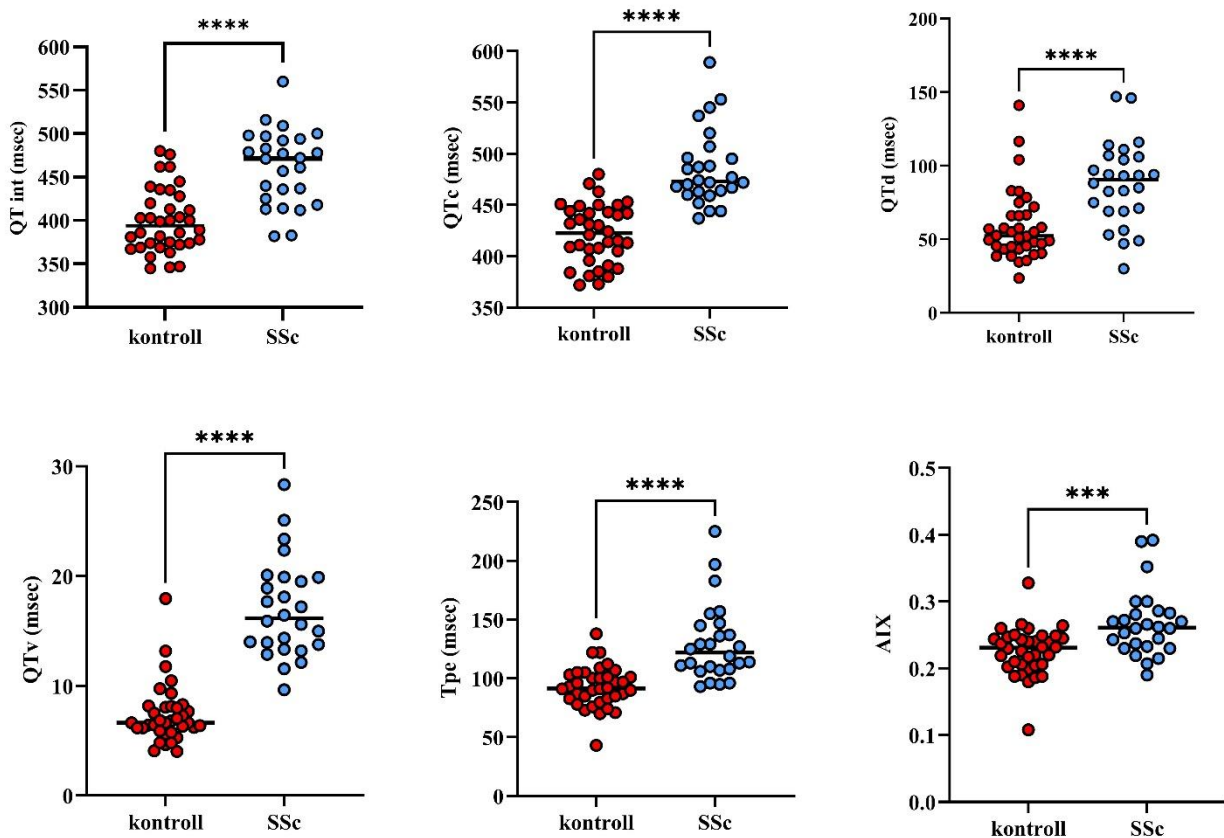
Az elektrokardiográfiás paraméterek tekintetében azt találtuk, hogy a P hullám intervallum (P int) és a maximális P hullám intervallum (P max) is megnyúlt a kontrollcsoport eredményeivel összevetve SSc betegek esetén ( $69,1 \pm 13,4$  msec vs.  $92,9 \pm 18,2$  msec,  $p < 0,0001$ ;  $102,8 \pm 15,3$  msec vs.  $113,5 \pm 20,9$  msec,  $p < 0,05$ , ebben a sorrendben). A pitvari depolarizáció térbeli inhomogenitását jellemző P hullám diszperzió értékében e két populáció közt nem találtunk szignifikáns különbséget ( $43,1 \pm 9,6$  msec vs.  $44,1 \pm 10$  msec,  $p = 0,71$ ) (6. ábra).



**6. ábra** A P hullám intervallum (P int), a maximális P hullám intervallum (P max) és a P hullám diszperzió (Pd) értéke a kontrollcsoportban és az SSc betegek körében.  $p^* < 0,05$ ,  $p^{****} < 0,0001$ , n.sz.: nem szignifikáns

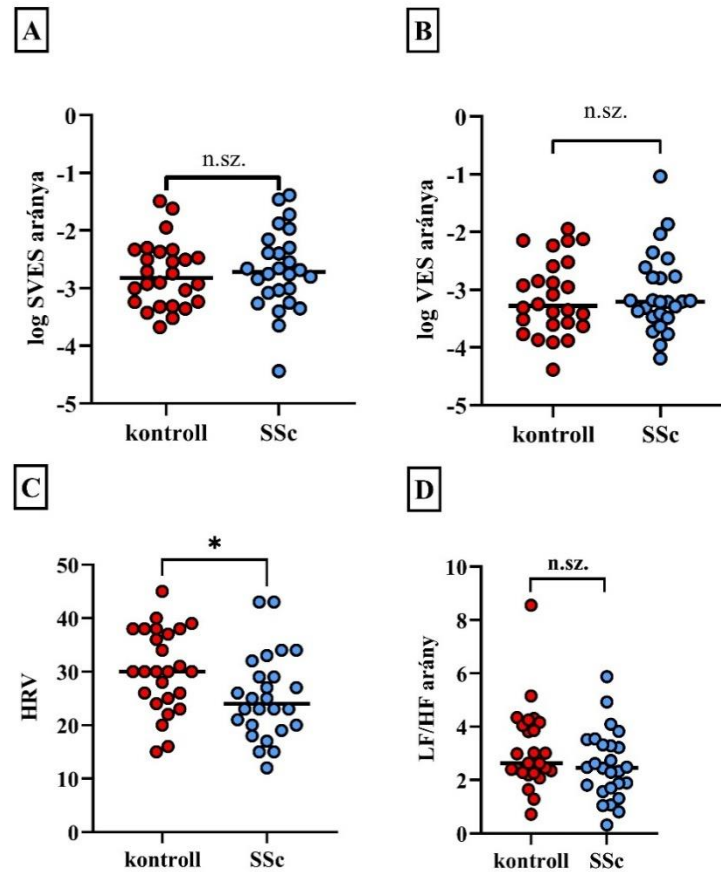
Betegeinkben a nemzetközi irodalomban foglaltaknak megfelelően a kamrai repolarizációt leíró EKG-markerek közül a QT intervallum, a Bazett formula alapján szívfrekvenciához korrigált QT intervallum, a QT diszperzió és a QT variabilitás megnyúlását tapasztaltuk (399,4±36, 6 msec vs 461,7±43,3 msec, p<0,0001; 421,8±28,9 msec vs. 485,6±36,9, p<0,0001; 58,7±23,8 msec vs. 87,7±28,3, p<0,0001; 7,4±2,7 msec vs. 17±4,5 msec, p<0,0001, ebben a sorrendben, **7. ábra**).

A Tpe, valamint a Tpe és a QT max hányadosaként képezhető aritmogenitási index növekedését is tapasztaltuk (Tpe: 92,68±17,38 msec vs. 129,7±32,57 msec, p<0,0001; AIX: 0,23±0,03 vs. 0,27±0,05 p<0,001; **7. ábra**).

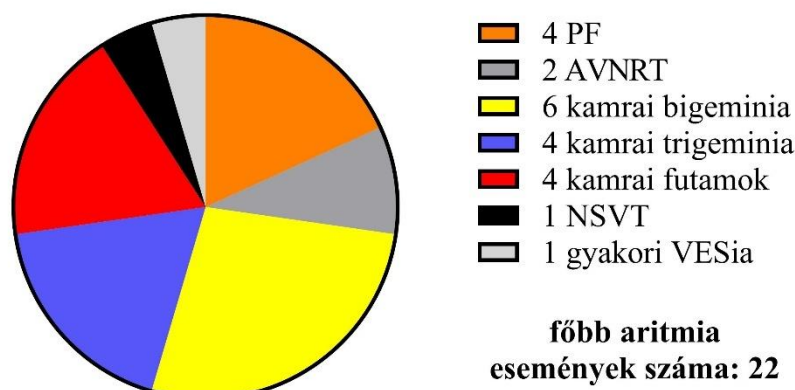


**7. ábra** A QT intervallum (QT int), a korrigált QT intervallum (QTc), a QT intervallum diszperzió (QTd), a QT intervallum variabilitás (QTv), a T hullám csúcs-vég távolság (Tpe) és az aritmogenitási index (AIX) értékei a kontrollcsoportban és SSc betegek körében. p\*\*\*<0,001, p\*\*\*\*<0,0001

A tanulmányunk során készült 24 órás Holter EKG vizsgálatok során a vizsgálati csoportok között a kamrai és a pitvari extraszisztolék előfordulási arányában nem volt jelentős különbség (logaritmikus értékek: SVES arány:  $-2,76 \pm 0,57$  vs.  $-2,69 \pm 0,69$ ,  $p=0,68$  VES arány:  $-3,13 \pm 0,66$  vs.  $-3,06 \pm 0,69$ ,  $p=0,72$ ) (8. ábra A és B panel), azonban a ritmuszavarok előfordulása összességében jelentősen gyakoribb volt SSc-s betegek esetén (9. ábra).



**8. ábra** A Holter-EKG vizsgálatok eredményei alapján meghatározott értékek a kontrollcsoport és SSc betegek esetén. A pitvari és a kamrai extraszisztolék arányában (A és B panel, logaritmikus skálán ábrázolva) nem volt különbség a két csoport között. Az idő alapú szívfrekvencia variabilitás (HRV) azonban jelentősen csökkent az SSc betegek esetén (C panel). A frekvencia alapú szívfrekvencia variabilitás (LF/HF arány) esetén azonban nem észleltünk szignifikáns különbséget (D panel).



**9. ábra** A különböző pitvari és kamrai ritmuszavarok előfordulása az SSc alcsoportban. Egyes betegeknek több ritmuszavar volt detektálható a Holter-EKG regisztrátumon. PF: pitvarfibrilláció, AVNRT: AV-nodalis reentry tahikardia, NSVT: nem tartós kamrai tahikardia, VES: ventrikuláris extraszisztolé

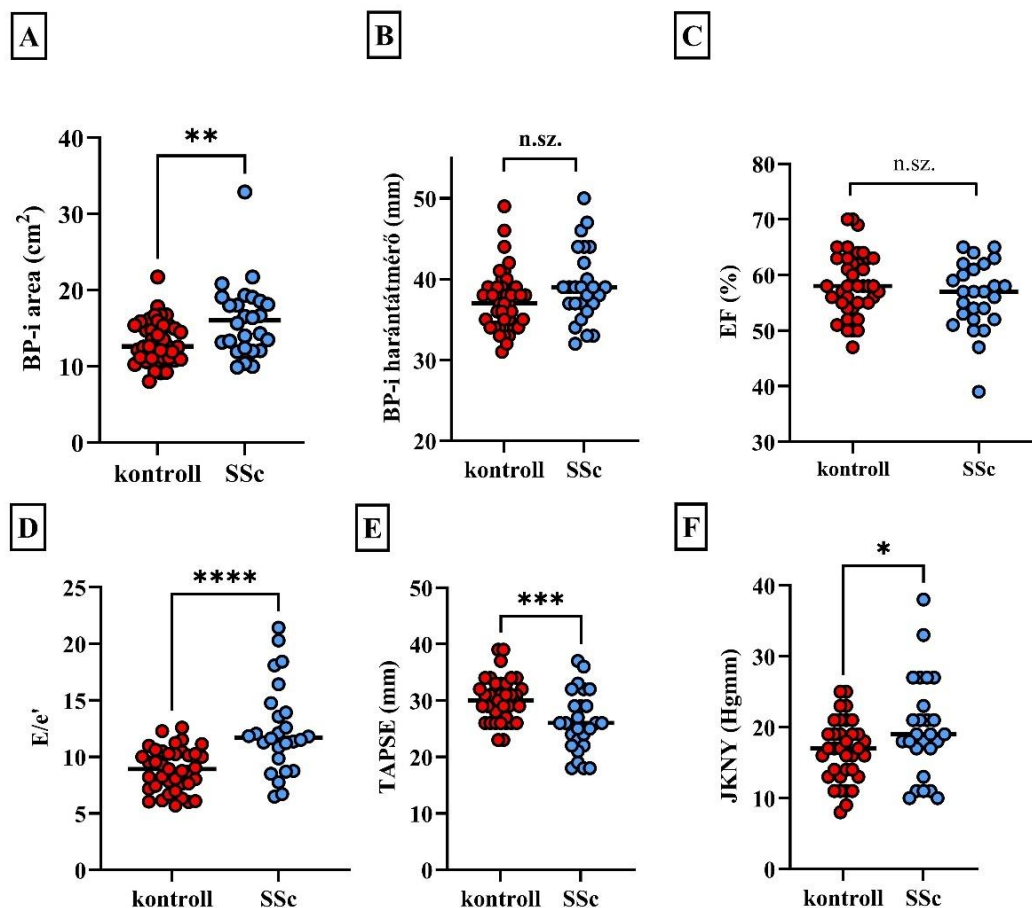
A kontrollcsoportban főként szinusz tahikardiás epizódok ábrázolódtak, azonban az SSc betegek közül 4 fő esetén paroxizmális pitvarfibrilláció került rögzítésre (átlagosan 3,2 aritmia esemény/fő, melyek összesen átlagosan 1,5 órás időintervallumot tettek ki a 24 órás vizsgálati idő alatt), 2 páciens esetén pedig AV nodalis reentry tahikardiás (AVNRT) epizód ábrázolódtott (átlagosan 2,6 aritmia esemény/fő, melyek összesen átlagosan 5,3 perces időintervallumot tettek ki a vizsgálati idő alatt). Kamrai extraszisztolék vonatkozásában a vizsgálati idő alatt 6 fő esetén kamrai bigeminia, 4 fő esetén kamrai trigeminia epizódokat is észleltünk SSc betegek körében. Egy kivételével, ahol az extra ütések három gócból indultak ki, ezek monofokális extraszisztolék voltak. Az egyes bigemin epizódok átlagosan 7,34 percig tartottak, míg a trigemin epizódok átlagosan másfél percesek voltak. Az egy Holter-vizsgálat során rögzített bigemin epizódok összideje a 24 órás vizsgálati idő során átlagosan 2,1 órát tett ki annak a hat betegnek az esetén, akiknél bigemin epizódokat észleltünk. Az aritmia időbeli megjelenése vonatkozásában jelentős szórást észleltünk, ugyanis volt olyan beteg, akinél 21,3 perc, volt olyan, akinél 6 óra 18 perc volt a bigemin epizódok összideje. A kamrai trigemin epizódok esetén ez az időszak átlagosan 17,5 percrek adódott. Emellett további egy esetben gyakori kamrai extraszisztólia (több mint 2000 VES/24 óra) igazolódtott, illetve négy beteg esetében észleltünk kamrai futamokat, melyek 3-5 tagból álltak. Egy beteg esetén pedig egy 4,2 másodpercig tartó nem tartós monomorf kamrai tahikardia (NSVT) epizódot rögzítettünk (**9. ábra**). A kontrollcsoportban ezzel szemben csupán egy beteg esetén találtunk gyakori kamrai extraszisztólékat (589 VES/24 óra). A páciensek által a vizsgálat során a regisztrátumra elhelyezett markerek, illetve a betegek elmondása alapján a rögzített pitvari ritmuszavarok

kettő, míg a kamrai ritmuszavarok négy alkalommal okoztak panaszt. Ezekben az esetekben palpáció, rossz közérzet, gyengeség vagy mellkasi diszkomfort jelenlétéről számoltak be.

A szklerodermás betegek esetén az idő alapú szívfrekvencia variabilitás (HRV) szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollcsoportéval összehasonlítva ( $30,35 \pm 7,73$  vs.  $25,33 \pm 7,9$ ,  $p < 0,05$ ). Továbbá a frekvencia alapú szívfrekvenciavariabilitás érték (LF/HF) is alacsonyabb volt, bár ez a statisztikai szignifikancia szintjét nem érte el ( $3,15 \pm 1,5$  vs.  $2,52 \pm 1,2$ ,  $p = 0,1$ ; **8. ábra C és D panel**). Az SDNN szintén egy olyan idődomén, mely a szívfrekvenciavariabilitás értékét jellemzi, de ebben sem észleltünk statisztikailag jelentős eltérést ( $139,9 \pm 29,33$  msec vs.  $124,8 \pm 34,35$  msec,  $p = 0,09$ ).

Az echokardiográfiás paraméterek tekintetében a bal pitvari harántátmérő esetén nem találtunk szignifikáns különbséget (kontroll:  $37,2 \pm 3,8$  mm, SSc:  $39,1 \pm 4,5$  mm,  $p = 0,08$ ), míg a bal pitvari area értéke szignifikánsan nagyobbak adódott SSc betegek esetén (kontroll:  $13,2 \pm 2,9$  cm<sup>2</sup>, SSc:  $16,1 \pm 4,6$  cm<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ , **10. ábra**).

A bal kamra szisztolés funkciójának leírására alkalmas ejekciós frakció értéke a szklerodermás és az egészséges kontrollcsoport között nem mutatott szignifikáns eltérést ( $58,5 \pm 5,69$  % vs.  $56 \pm 6,08$  %,  $p = 0,13$ ), azonban a bal kamrai töltőnyomás becslése során használatos  $E/e'$ , illetve a számított szisztolés jobb kamra nyomás nagyobb, míg a TAPSE kisebb volt szklerodermás betegek esetén a kontrollcsoporttal összevetve ( $8,88 \pm 1,9$  vs.  $12,39 \pm 3,9$ ,  $p < 0,00001$ ;  $16,7 \pm 4,38$  Hgmm vs.  $19,8 \pm 7$  Hgmm,  $p < 0,05$ ;  $30 \pm 3,8$  mm vs.  $26 \pm 5,38$  mm,  $p < 0,001$ , ebben a sorrendben, **10. ábra**).



**10. ábra** Echokardiográfias vizsgálataink főbb eredményei a kontroll és az SSc betegcsoportban. A bal pitvari area szignifikánsan nagyobbak adódott SSc betegek esetén (A panel), míg a bal pitvari harántátmérő értékénél hasonló különbséget nem észleltünk (B panel). A kontroll és az SSc csoport ejekciós frakciója nem tért el egymástól jelentősen (C panel). A bal kamrai töltőnyomás ( $E/e'$ , D panel) és a számított jobb kamrai nyomás (JKNY, F panel) szignifikánsan magasabb, míg a TAPSE (E panel) szignifikánsan alacsonyabb értéket vett fel SSc betegek esetén.

Echokardiográfias vizsgálataink során perikardiális folyadékgyülem egy beteg esetén sem igazolódott. A bal és a jobb szívfél normál tágasságú volt. A szívüregek és szívbillentyűk tekintetében major strukturális eltérést nem észleltünk.

A további vizsgált elektrokardiográfias és echokardiográfias paraméterek értékeit a **8. táblázatban** foglaltuk össze.

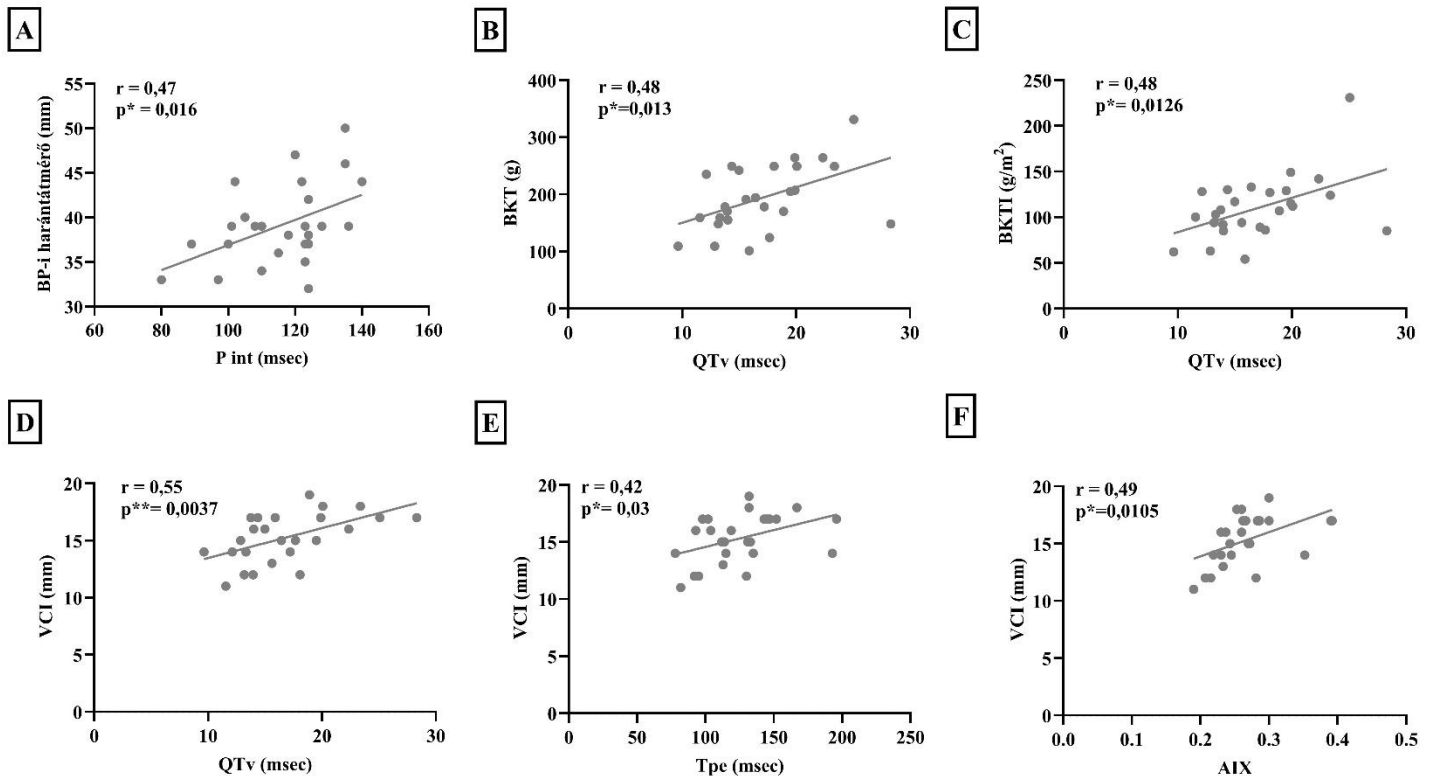
<b>Elektrokardiográfiás paraméterek</b>	<b>SSc betegek (n=26)</b>	<b>Kontroll csoport (n=36)</b>	<b>p érték</b>
P hullám intervallum (msec)	92,9±18,2	69,1±13,4	****
P max (msec)	113,5±20,9	102,8±15,3	*
P hullám diszperzió (msec)	44,1±10	43,1±9,6	n.sz.
PP távolság (msec)	910,6±115,7	903,6±143	n.sz.
PQ intervallum (msec)	149,6±25,4	142,3±15,5	n.sz.
QT intervallum (msec)	461,7±43,3	399,4±36,6	****
QT max (msec)	480±47,3	410,2±38,4	****
QTc intervallum (msec)	485,6±36,9	421,8±28,9	****
QT diszperzió (msec)	87,7±28,3	58,7±23,8	****
QT variabilitás (msec)	17±4,5	7,4±2,7	****
Tpe (msec)	129,7±32,6	92,7±17,4	****
AIX	0,27±0,05	0,23±0,03	***
<b>Echokardiográfiás paraméterek</b>			
BP átmérő (mm)	39,1±4,5	37,2±3,78	n.sz.
BP area (cm <sup>2</sup> )	16,1±4,6	13,2±2,9	**
VCI (mm)	15,3±2,13	14,1±2,2	n.sz.
BKT (g)	193,7±57,6	190,3±49,6	n.sz.
BKTI (g/m <sup>2</sup> )	110±34,8	87,8±21,5	n.sz.
mitrális E/A (cm/sec)	1,6±0,5	1,3±0,4	n.sz.
E/e'	12,4±3,9	8,9±1,9	****
TAPSE (mm)	26±5,4	30±3,8	***
JKNY (Hgmm)	19,8±7	16,7±4,4	*
EF (%)	56±6,1	59±5,7	n.sz.
BKEDD (mm)	50,2±11,6	49±5	n.sz.
BKESD (mm)	30,9±4,7	31±4,3	n.sz.

**8. táblázat** A vizsgált elektrokardiográfiás és echokardiográfiás eredmények a szklerodermás és kontroll csoportokban (átlag±szórás). BP: bal pitvar, BKT: bal kamrai tömeg, BKTI: bal kamrai tömegindex, E/e': bal kamrai töltőnyomás, TAPSE: tricuspidalis annulus síkjának szisztolés elmozdulása, JKNY: jobb kamrai nyomás, BKESD: bal kamrai végszisztolés átmérő, BKEDD: bal kamrai végdiasztolés átmérő, VCI: vena cava inferior, AIX: aritmogenitási index, Tpe: T hullám csúcs-vég távolság, p\* < 0,05; p\*\* < 0,01; p\*\*\* < 0,001; p\*\*\*\* < 0,0001; n.sz.: nem szignifikáns

Megvizsgáltuk azt is, hogy az elektrokardiográfiás paraméterek mutatnak-e valamilyen korrelációt az általunk meghatározott echokardiográfiás paraméterekkel a vizsgálati csoportokban.

A bal pitvari area, valamint a bal pitvari harántátmérő értéke egyaránt pozitív összefüggést mutatott a P intervallum értékével, azonban ez csak a bal pitvari harántátmérő esetén érte el a statisztikai szignifikancia szintjét (r=0,35, p=0,07; r=0,47, p<0,05, ebben a sorrendben, **11. ábra**). A bal kamrai tömeg és a bal kamrai tömegindex is szignifikáns pozitív

korrelációt mutatott a QT intervallum variabilitással. Érdekes módon a vizsgált elektrokardiográfiai markerek közül a Tpe, az AIX és a QTv ezeken kívül csak a vena cava inferior átmérőjével mutatott jelentős pozitív összefüggést (11.ábra).



**11. ábra** A vizsgált echokardiográfiai és elektrokardiográfiai értékek összefüggései SSc betegeink körében. A panel: A bal pitvari harántátmérő pozitívan korrelál a P intervallummal. B és C panel: A QT variabilitás pozitívan korrelál a BKT-vel és a BKTI-vel. D-F panel: A vena cava inferior átmérője pozitívan korrelál a QTv, a Tpe és az AIX értékével. BP: bal pitvar, BKT: bal kamrai tömeg, BKTI: bal kamrai tömegindex, P int: P hullám intervallum, QTv: QT variabilitás, Tpe: T hullám csúcs-vég távolság, AIX: aritmogenitási index, VCI: vena cava inferior átmérő,  $p^* < 0,05$ ,  $p^{**} < 0,01$

## 5.2. Laborparaméterek eltérései

A szérumbiomarkereket vizsgálva a szklerodermás betegek NT-proBNP szintje és a cTnT szintje is jelentősen magasabb volt a kontrollcsoportéhoz viszonyítva (9. táblázat). A korábbi tanulmányokban emelkedett kardiovaszkuláris rizikóval összefüggést mutató CRP szint tekintetében is emelkedést láttunk az SSc-s csoport esetében (9. táblázat). Az általunk vizsgált egyéb biomarkerek közül a szérumbiolubilis ICAM-1 és VCAM-1 szintek tekintetében találtunk szignifikáns különbséget, míg a szérumbiolubilis PGRN szint jelentősen nem tért el a két vizsgált csoport között (9. táblázat).

	<b>Kontroll csoport</b>	<b>SSc betegek</b>	<b>p érték</b>
Na (mmol/l)	140,4±2,3	141,2±3,5	0,31
tCa (mmol/l)	2,4±0,1	2,3±0,1	<b>0,0086</b>
iCa (mmol/l)	1,27±0,04	1,25±0,03	0,056
K (mmol/l)	4,22±0,4	4,46±0,4	<b>0,015</b>
húgysav (mmol/l)	251±81,7	281,4±69,8	0,31
eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	80,3±9,6	79,1±16,9	0,75
CRP (mg/l)	2,69±0,96	5,04±1,07	<b>0,03</b>
Fe (µmol/l)	13,3±4,4	14,3±7,02	0,35
ferritin (µg/l)	171,2±42,9	120,4±95,7	0,11
transzferrin (g/l)	2,7±0,3	2,5±0,5	0,17
sTrfR (mg/l)	1,4±0,3	2,8±1,7	0,23
sTSH (mU/l)	1,97±0,7	1,67±0,4	0,27
fT3 (pmol/l)	5,1±1,5	4,8±0,4	0,28
fT4 (pmol/l)	15,5±2	15,8±2,62	0,57
cTnT (ng/l)	8 (5 - 10)	17,8 (9,5 - 27,8)	<b>0,01</b>
CK (U/l)	157,3±85,7	101,7±50,2	<b>0,03</b>
NT-proBNP (ng/l)	43 (17 - 70)	120 (80 - 374)	<b>0,0001</b>
Hgb (g/l)	140±12,2	131,9±14,3	0,16
VVT szám (T/l)	4,7±0,4	4,6±0,45	0,55
retikulocita (G/l)	71,6±31,5	61,8±23,96	0,19
FVS szám (G/l)	7,3±1,8	6,2±1,7	<b>0,0029</b>
Neut%	59,6±7,8	65,7±9,7	<b>0,008</b>
Limf%	29,4±7,04	23,9±7,5	<b>0,004</b>
THR (G/l)	254,4±55,9	222,4±46,3	<b>0,02</b>
TG (mmol/l)	1,85±1	1,47±0,8	0,08
TC (mmol/l)	5,59±1,07	4,86±0,95	<b>0,004</b>
LDL-C (mmol/l)	3,43±0,8	2,99±0,6	<b>0,037</b>
HDL-C (mmol/l)	1,39±0,3	1,34±0,3	0,55
kis HDL %	23,3±6,6	22±7,2	0,45
közepes HDL %	50,5±3,9	48,6±4	<b>0,05</b>
nagy HDL %	26,1±7,2	29,4±8,9	0,1
IDL %	19,4±3,3	24,3±3,8	<b>0,0001</b>
VLDL %	20±3,6	18,8±2,9	0,14
nagy LDL %	31,9±4,5	28,3±5,4	<b>0,01</b>
kis LDL %	0,25±0,4	1,9±2,2	<b>0,0001</b>
átlagos LDL méret (nm)	26,8±0,05	27±0,03	0,06
oxLDL (U/l)	74,5±18,1	67,3±18,7	0,28
Apo A-I (g/l)	1,5±0,2	1,4±0,2	<b>0,045</b>
Apo B (g/l)	1,06±0,25	0,99±0,25	0,19
Lp(a) (mg/l)	65 (35-138)	64,5 (32,3-112,3)	0,39
leptin (ng/ml)	9,8 (5,7-18)	14,2 (5,6-31,5)	0,23
sICAM-1 (ng/ml)	186,4±32	230,2±76	<b>0,0098</b>
sVCAM-1 (ng/ml)	586,2±98,1	655,7±109,1	<b>0,046</b>
PGRN (ng/ml)	36,3±6,3	37±9,1	0,73

**9. táblázat.** A vizsgált betegek laborparamétereinek összefoglalása (átlag±szórás normál eloszlás, medián és interkvartilis értékek nem normál eloszlás esetén). sTSH: szuperszenzitív thyreoidea stimuláló hormon, fT3: szabad trijodotironin, fT4: szabad tiroxin, TG: triglicerid, TC: totál koleszterin, HDL-C: nagy sűrűségű

lipoprotein koleszterin, LDL-C: kis sűrűségű lipoprotein koleszterin, Lp (a): lipoprotein a, Apo A-1: apolipoprotein A-1, Apo B: apolipoprotein B, ox LDL: oxidált LDL, VLDL: nagyon alacsony denzitású lipoprotein, IDL: közepes denzitású lipoprotein, HScTnT: nagy szenzitivitású kardiális troponin T, NT-proBNP: N-terminális pro B-típusú nátriuretikus peptid, CK: kreatin-kináz, tCa: szérumból totál kalcium, iCa: szérumból ionizált kalcium, eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta, CRP: C-reaktív protein, Fe: szérumból vas, sTrfR: szolubilis transferrin receptor, VVT: vörös vérséjt, FVS: fehérvérséjt, Hgb: hemoglobin, THR: vérlemezke, Neut: neutrofil, Limf: limfocita

A szklerodermás betegek Apo A-I értéke alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoporté, azonban az Apo B és Lp(a) szintekben nem találtunk szignifikáns eltérést a két vizsgálati csoport között (**9. táblázat**). A LDL/HDL arány, az Apo B/Apo A-I arány és az atherogenitási index értékei közt a szklerodermás és a kontroll csoport tekintetében nem találtunk jelentős különbséget.

Szklerodermás betegeink oxidált LDL szintje kissé alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoportnál észlelt érték, de ez a különbség nem bizonyult szignifikánsnak (**9. táblázat**).

A Lipoprint rendszerrel végzett lipoprotein szubfrakciós analízisek során azt találtuk, hogy az IDL százalékos aránya szignifikánsan magasabb volt SSc betegeknél a kontrollcsoporttal összevetve, míg a VLDL esetén nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést (**9. táblázat**). A nagy LDL szubfrakció %-os aránya szignifikánsan alacsonyabb volt szklerodermásoknál. A kis LDL szubfrakciók esetében a szklerodermás betegek esetén észleltünk jelentősen nagyobb értéket a kontrollcsoportéhoz képest (**9. táblázat**).

A nagy HDL %-os aránya magasabb, viszont a közepes és kis HDL % alacsonyabb volt SSc betegeknél a kontrollcsoport adataival összevetve (**9. táblázat**). Ezek közül azonban csak a közepes HDL esetén észlelt különbség bizonyult szignifikánsnak ( $50,54 \pm 3,87\%$  vs.  $48,56 \pm 4\%$ ;  $p < 0,05$ ).

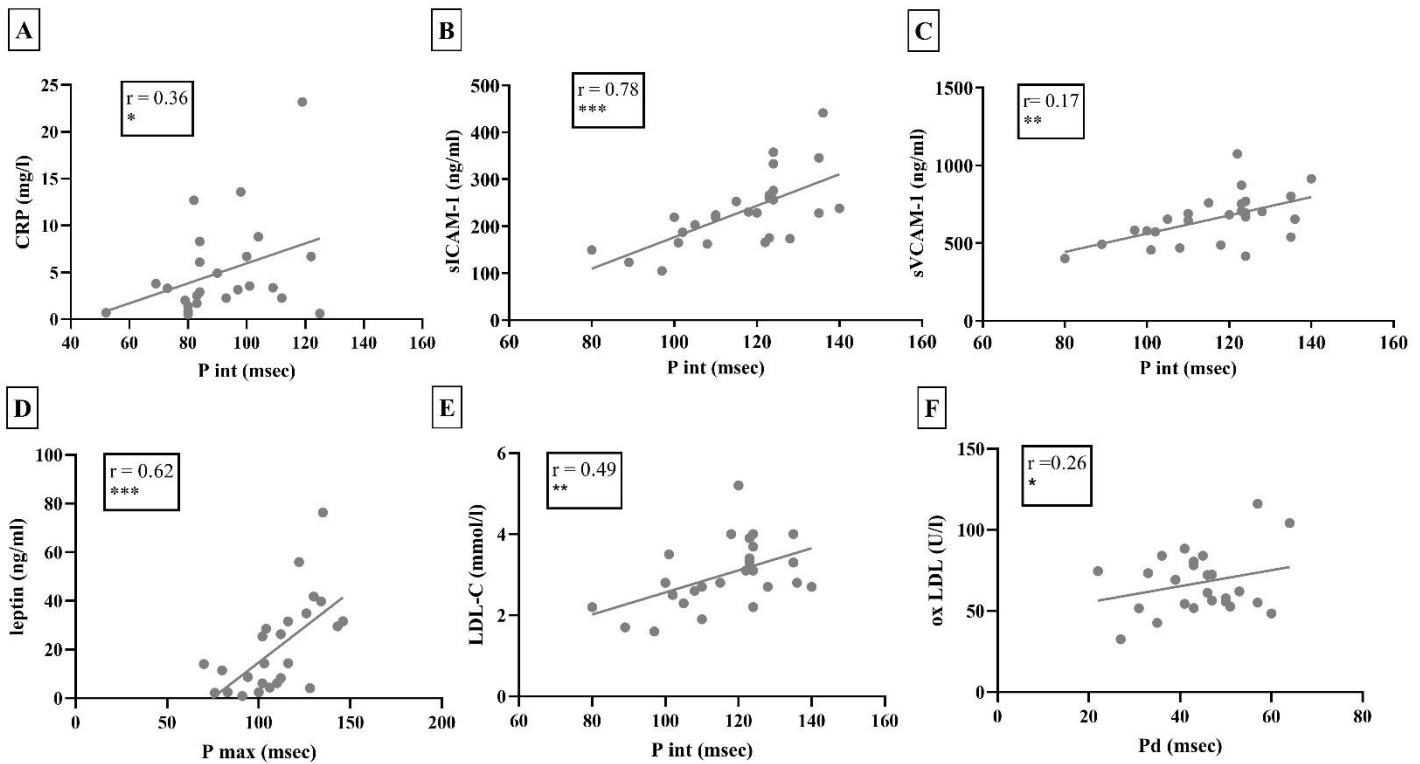
Vizsgálatunk során az SSc és a kontroll csoport között az átlagos LDL méret szignifikánsan nem különbözött, de a kontrollcsoport esetén ez az érték kisebbnek adódott ( $27,04 \pm 0,03$  vs.  $26,81 \pm 0,05$  nm,  $p = 0,06$ , **9. táblázat**).

### **5.3. Elektrokardiográfiás aritmia rizikómarkerek és laboratóriumi paraméterek összefüggései**

A laborparaméterek közül a P hullám intervallum értékével az NT-proBNP szinten kívül a CRP szintje is szignifikáns pozitív korrelációt mutatott ( $r = 0,24$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$  ebben a sorrendben) az SSc betegek körében. A további vizsgált, gyulladáshoz jellemző paraméterek közül a szérumból PGRN szint nem állt szignifikáns korrelációban a P hullám

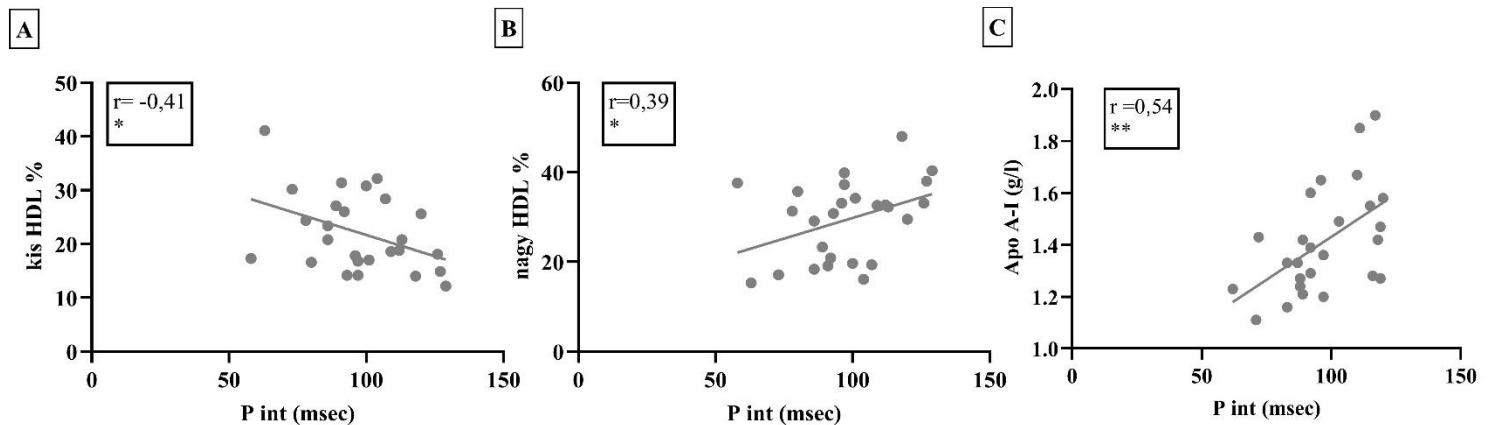
intervallum értékével ( $r=-0,003$ ,  $p=0,99$ ), míg a sICAM-1 és az sVCAM-1 szérumszintjei szignifikáns pozitív korrelációt mutattak vele (**12. ábra, A-C panel**). A lipid paraméterek pitvari aritmia rizikó markerekkel történő összefüggéseit vizsgálva azt találtuk, hogy a P hullám intervallum szignifikáns pozitív korrelációt mutat az LDL-C szinttel (**12. ábra, E panel**).

Emellett a fokozott ateroszklerózis kockázatra utaló oxLDL szintje pozitív korrelációt mutatott az emelkedett pitvari aritmia rizikóra utaló P hullám diszperzió értékével. A szérumszint pedig szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a maximális P hullám intervallum értékével (**12. ábra, D és F panel**).



**12. ábra** A vizsgált laborparaméterek és a pitvari aritmia rizikómarkerek összefüggései SSc-ben.  $p^* < 0,05$ ,  $p^{**} < 0,01$ ,  $p^{***} < 0,001$

Az elektrokardiográfiás paraméterek lipid szubfrakciókkal való összefüggéseit vizsgálva azt észleltük, hogy a P hullám intervallum értéke a kis HDL %-os aránnyal szignifikáns negatív (13. ábra, A panel), míg a nagy HDL %-kal szignifikáns pozitív korrelációt mutatott (13. ábra, B panel). Érdekes módon a P intervallum az Apo A-I szintjével is pozitív korrelációt mutatott (13. ábra, C panel).



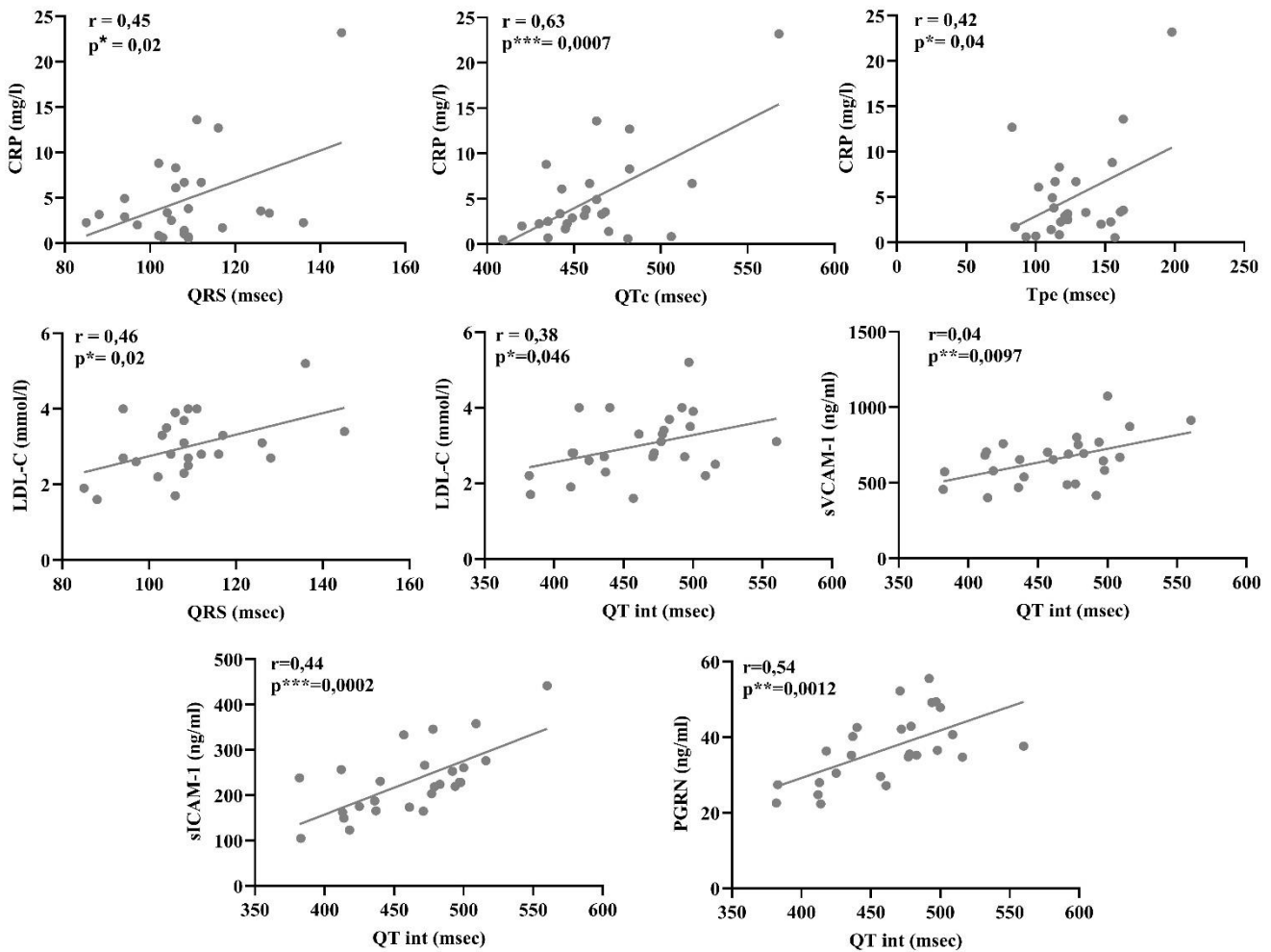
13. ábra A vizsgált lipidparaméterek és pitvari EKG markerek közötti összefüggések SSc-ben.  $p < 0,05$ ,  $p^{**} < 0,01$

Emellett a P hullám diszperzió értéke pozitív korrelációban állt a VLDL százalékkal ( $r=0,28$ ,  $p=0,03$ ), továbbá az IDL százalék a P hullám intervallum értékével szignifikáns negatív korrelációt mutatott ( $r= -0,43$ ,  $p=0,03$ ). Hasonló összefüggéseket a kontrollcsoport adatait elemezve nem találtunk.

A kamrai markerek tekintetében a QRS intervallum ( $r=0,45$ ;  $p=0,02$ ), a korigált QT intervallum ( $r=0,63$ ;  $p=0,0007$ ) és a T hullám csúcs-vég távolság ( $r=0,42$ ;  $p=0,04$ ) értékei pozitívan kapcsolatot mutattak a szérum CRP szintjével (14. ábra). Ezek az összefüggések azonban érdekes módon csak a szklerodermás csoportban érték el a statisztikai szignifikancia szintjét, a kontrollcsoportban nem bizonyultak jelentősnek (QRS:  $r=0,08$   $p=0,14$ ; QTc:  $r=0,17$   $p=0,68$ ; Tpe:  $r=0,01$   $p=0,54$ ). A szérum CRP szint az idő alapú szívfrekvencia variabilitással (HRV) viszont szignifikáns negatív korrelációban állt ( $r= -0,24$ ;  $p < 0,05$ ).

A lipid paraméterek tekintetében azt észleltük, hogy az LDL-C szintje, amely a kontrollcsoportban átlagosan valamelyest magasabb volt a szklerodermás csoporthoz képest, jelentős pozitív korrelációt mutatott a QRS intervallum és a QT intervallum hosszával is (14. ábra). Ezek az összefüggések azonban a kontrollcsoportban nem voltak megfigyelhetők (QRS:  $r=0,0003$   $p= 0,98$ ; QT int:  $r=0,11$   $p=0,73$ ).

A TNF- $\alpha$  tengely működésével összefüggést mutató adhéziós molekulák szolubilis változatának szérumban szintje, illetve a szérumban progranulin szintje a szklerodermás betegekben szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a QT intervallummal (**14. ábra**). Ezek az összefüggések ezzel szemben nem voltak észlelhetők a kontrollcsoportban (sVCAM:  $r=0,07$ ,  $p=0,11$ ; sICAM:  $r=0,003$ ,  $p=0,99$ ; PGRN:  $r=0,01$ ,  $p=0,49$ ).



**14. ábra** A vizsgált laborparaméterek és biomarkerek, valamint a kamrai aritmia rizikó EKG markerei között észlelt összefüggések SSc-ben.  $p^* < 0,05$ ,  $p^{**} < 0,01$ ,  $p^{***} < 0,001$

A QT intervallumból származtatott aritmogenitási index is jelentős pozitív korrelációban állt a szolubilis VCAM és szérumban progranulin szintekkel (sVCAM:  $r=0,3$ ,  $p < 0,05$ ; PGRN:  $r=0,36$ ,  $p < 0,05$ ).

A sICAM-1 és a PGRN szint ( $r=0,33$ ,  $p < 0,001$ ), valamint a sVCAM-1 és a PGRN szint ( $r=0,31$ ,  $p < 0,05$ ) is szignifikáns pozitív korrelációban álltak egymással. A nemzetközi

szakirodalomban foglaltak alapján az SSc betegcsoportban a sVCAM-1 és a sICAM-1 szintjének emelkedése mellett a PGRN szintje is emelkedett. Vizsgálatunkban ezzel szemben a kontrollcsoportban észlelt értékhez viszonyítva a szklerodermás betegek szérum PGRN szintje abszolút mértékben nem emelkedett, azonban a fent leírt összefüggés az adhéziós molekulák és a progranulin szérumszintje között a kontrollcsoport adatait elemezve nem igazolódott.

Azt is kimutattuk, hogy az emelkedett kardiovaszkuláris rizikóra utaló sVCAM-1 és szérum PGRN értékek is szignifikáns negatív korrelációt mutattak a nagy HDL %-kal ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = -0,35$ ,  $p < 0,05$ , ebben a sorrendben). A kis HDL % ezzel szemben pozitívan korrelált a PGRN szinttel ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ).

A többszörös regressziós analízis során nem sikerült feltárnunk olyan paramétert, mely a szérum PGRN, sVCAM-1, sICAM-1 szintek független prediktora lehetne, bár ezt a vizsgálati populáció relatíve kis létszáma is magyarázhatja.

#### 5.4. Új eredmények összefoglalása

1. Szklerodermás betegekben az IDL % szignifikánsan magasabb volt a kontrollcsoport értékével összevetve, míg a VLDL % esetén nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést.
2. A nagy LDL % szignifikánsan alacsonyabb, míg a kis LDL % jelentősen nagyobb szklerodermások esetén a kontrollcsoport adataival összevetve.
3. A nagy HDL% szintje magasabb, viszont a közepes és kicsi HDL% alacsonyabb volt SSc betegekben a kontrollcsoportéhoz képest.
4. A sVCAM-1, a sICAM-1 és az LDL-C szérumszintjei szignifikáns pozitív korrelációt mutattak a P hullám intervallum értékével SSc betegek körében.
5. A P hullám intervallum értéke a kis HDL százalékkal szignifikáns negatív, míg a nagy HDL százalékkal és az Apo A-I szintjével szignifikáns pozitív korrelációt mutatott.
6. A Pd pozitív korrelációt mutatott a VLDL százalékkal, illetve az IDL százalék negatív korrelációban állt a P hullám intervallum értékével.
7. SSc betegek és kontroll személyek esetén a lipid paraméterek értékei különböző módon korrelálnak a pitvari aritmia rizikó markerekkel.
8. A QRS intervallum, a QTc és a Tpe értékei pozitívan korreláltak a szérumszintjével SSc betegek esetén, de hasonló eltérések nem voltak észlelhetőek a kontrollcsoportban.
9. Az LDL-C szintje pozitív korrelációt mutatott a QRS intervallum és a QT intervallum hosszával SSc betegek esetén.
10. A sICAM-1, a sVCAM-1, valamint a PGRN szignifikáns pozitív korrelációban állt a QT intervallum értékével az SSc csoportban.

## 6. Megbeszélés

Szklrodermás betegek esetén a kis erek károsodása, a szöveti fibrózis, az autonóm diszfunkció és a szöveti gyulladás miatt megjelenő szívizom ödéma egyaránt fokozzák a pitvari és kamrai aritmiák megjelenésének veszélyét [89, 204]. A vaszkuláris és intersticiális tüdőbetegség másodlagosan károsítja a miokardium szövetét [205]. A szívérintettség kapcsán kialakuló halálozás prevalenciája szklrodermás betegek körében 2000 és 2009 között az 1990-1999-es évekhez viszonyítva megháromszorozódott (30,6% vs. 12,8%) [47, 206]. Bizonyos SSc populációkban a hirtelen szívhalál kialakulásának gyakorisága már 21-54% közötti, melynek hátterében az esetek döntő többségében kamrai tahikardia áll, és többnyire a dcSSc-ben szenvedő betegeket érinti [95]. Az SSc betegek körében az esetek 25-75%-ában a felületi elektrokardiogramon eltéréseket találtak [19, 207]. E betegek esetén éppen ezért igen fontos a szívérintettség kialakulásának korai felismerése, melyben a laborvizsgálatok, a testfelszíni 12-elvezetéses elektrokardiogram és a szívultrahang vizsgálatok segítségünkre lehetnek.

Betegeink digitális EKG regisztrátumainak elemzése során megnyúlt P hullám intervallum és P hullám diszperzió értékeket találtunk, továbbá a 26 szklrodermás betegünk 77%-a esetén tapasztaltuk a korigált QT intervallum megnyúlását, továbbá 73%-uknál az élettaninál hosszabb T hullám csúcs-vég távolságot regisztráltunk. Bayar és munkatársai észlelték, hogy a kardiális fibrózis jelenlétével összefüggően a felszíni EKG-n fragmentált QRS komplexumok észlelhetőek [208]. Az általunk vizsgált 26 szklrodermás beteg közül 13 esetben észleltük fragmentált QRS komplexumok jelenlétét, míg a kontrollcsoportba beválogatott 36 főnél csak 4 esetben jelentek meg. Érdekes módon egy Tigen és mtsai által végzett 2D STE vizsgálat során a fragmentált QRS jelenléte a bal kamrai strain paraméterek csökkenésével járt együtt, mely a bal kamra szisztolés funkciójának sérülésére utalhat [209].

Egy Holter-EKG vizsgálat szerint az SSc-s betegek legalacsonyabb frekvenciája és átlagfrekvenciája is nagyobb, mint a kontrollcsoporté, és a leggyakoribb eltérések a pitvari és kamrai extraszisztolék, illetve kamrai tahikardia voltak [210]. DeLuca és mtsai pedig azt találták, hogy a vizsgált SSc-s betegek 56%-ánál van eltérés a Holter-EKG regisztrátumon, illetve 24%-uknál gyakori kamrai extraszisztólia volt észlelhető, ami csökkent bal kamra funkcióval és emelkedett szérum hsTnT szinttel korrelált [149]. Az általunk vizsgált populációban a betegek 30,76%-ában volt tapasztalható gyakori kamrai extraszisztólia (>2000 VES/24 óra). Hat fő esetén kamrai bigeminia, 4 fő esetén kamrai trigeminia epizódokat, négy beteg esetében pedig rövid 3-5 tagból álló kamrai futamokat észleltünk. Egy beteg vizsgálata során egy 4,2 másodpercig tartó monomorf kamrai tahikardia epizódot rögzítettünk. A

kontrollcsoportban ezzel szemben csupán egy beteg esetén találtunk gyakori kamrai extraszisztóliát, illetve 6 fő esetén szinusz tahikardiás epizódokat.

Korábbi Holter-EKG tanulmányok eredményei szerint a szupraventrikuláris extraszisztólék gyakran észlelhetők SSc betegek körében (akár >2000 SVES/24 óra) [154, 210]. Holter-EKG vizsgálatunk során pitvari extraszisztólék jelenlétét észleltük a szklerodermás betegcsoportban, azonban ezek előfordulási arányainak eltérése a kontroll és az SSc csoport között nem bizonyult szignifikánsnak. Ezzel szemben igen gyakori szinusz tahikardiás epizódokat (átlagosan 15 epizód/fő), valamint AVNRT (átlagosan 2,6 aritmia esemény/fő) és pitvarfibrillációs epizódokat (átlagosan 3,2 aritmia esemény/fő) is rögzítettünk, annak ellenére, hogy betegeink kórelőzményében korábbi aritmia esemény nem került rögzítésre. Megfigyeléseink az általunk vizsgált szklerodermás betegek fokozott pitvari és kamrai aritmia rizikójára utalnak.

A bal pitvar dilatációja megnövekedett pitvari aritmia rizikóval járhat [211]. Amennyiben a bal pitvari harántátmérő értéke meghaladja a 40 mm-t, akkor a pitvarfibrilláció, a szívelégtelenség, a tromboembóliás események és a stroke kialakulásának valószínűsége is jelentősen megnövekszik [211-217]. A paroxizmális pitvarfibrilláció megnövekedett kialakulási valószínűségével már 40 mm-es bal pitvari harántátmérő esetén számolhatunk, azonban a permanens és perzisztáló pitvarfibrilláció megjelenése jellemzően nagyobb, 44 mm vagy a feletti bal pitvari harántátmérő esetében várható [213]. A bal pitvar méretének leírására manapság is az echokardiográfia a leggyakrabban alkalmazott módszer. A paraszternális hossz tengelyi metszetből 2D és M-mód vizsgálat segítségével megadott harántátmérő pontos, jól reprodukálható, statisztikai elemzésekre alkalmas adatokat szolgáltat [218, 219]. Azonban a bal pitvar gyakran térben aszimmetrikus, mely a módszer érzékenységét kedvezőtlenül befolyásolhatja [220]. A bal pitvari area 2D echokardiográfia során, csúcsi 4-üregű metszetből történő meghatározása pontosabb és reprodukálhatóbb becslést adhat, és jobb közelítése lehet a bal pitvar valós méretének [220]. Ezek miatt fordulhat elő, hogy szklerodermás betegeinkben a bal pitvari area értéke szignifikánsan nagyobbak adódtak a kontrollcsoport adataival összevetve, míg a bal pitvari harántátmérő esetében nem találtunk hasonló eltérést. Elmondható, hogy legújabbán a bal pitvari volumen, a bal pitvari volumen index, a bal pitvari rezervoár strain és egyéb strain paraméterek, valamint az ún. bal pitvari stiffness (mely az  $E/e'$  és a bal pitvari rezervoár strain értékek hányadosaként képezhető) 2D és 3D speckle tracking echokardiográfias vizsgálat során meghatározott értékeivel írják le a bal pitvari dilatáció és a bal pitvari funkciócsökkenés mértékét [221, 222]. SSc betegek esetén ezek az értékek, különösen a bal pitvari stiffness, még az NT-proBNP-érték emelkedésének mértékével is

korrelálnak, így segíthetnek az olyan betegek korai azonosításában, akiknél szívelégtelenség áll fenn, megtartott bal kamrai ejekciós frakcióval (HFpEF) [222].

További echokardiográfiás eredményeink, összhangban a nemzetközi szakirodalommal azt mutatták, hogy a bal kamra szisztolés funkciója jellemzően nem sérül a betegség kezdeti szakaszában, azonban a jobb kamrai szisztolés nyomás (szJKNY) növekedése, a TAPSE kis mértékű csökkenése, az E/e' növekedése már ilyenkor is megfigyelhető, mely korai diasztolés funkcióváltásra, azaz diasztolés diszfunkcióra utal [223, 224]. A TAPSE és a TAPSE/szJKNY hányados jelentős mértékű csökkenése a már kialakult PAH esetén észlelhető szklerodermás betegeknél [225]. A szakirodalomban foglaltakkal szemben nem észleltünk szignifikánsan csökkent mitrális E/A értéket a szklerodermás betegekben, melyet akár a kis elemszám is magyarázhat [226, 227]. A vena cava inferior átmérőjének jelentős növekedését is tapasztalták SSc betegek esetén [164, 228], melyet a mi vizsgálati populációnk körében nem észleltünk a kontrollcsoport adataival összevetve.

Az EKG és echokardiográfiás paraméterek összefüggéseit vizsgálva azt találtuk, hogy a bal pitvari harántátmérő pozitívan korrelált a P hullám intervallum értékével, illetve eredményeink igazolták, hogy az SSc csoport körében a vena cava inferior átmérője pozitívan korrelált a T hullám csúcs-vég távolsággal, az aritmogenitási indexszel, valamint a QT intervallum variabilitással is.

A szklerodermás betegek körében a szérum cTnT és NT-proBNP szintek a szívérintettség mértékével korrelálhatnak [229-231]. Tanulmányunkban mi is észleltük a szérum troponin és az NT-proBNP szintek emelkedését szklerodermás betegekben.

Az autoimmun betegségekben gyakran fennálló, ún. lipid paradoxonnal [190] összefüggésben a vizsgált szklerodermás betegeink LDL-C szintje alacsonyabb volt, mint a kontroll személyeké. Ennek hátterében vélhetően részben a szervezetükben zajló gyulladás lipidszint csökkentő hatása, illetve részben a beteg által érzett betegségtudat miatt fenntartott egészségtudatos életmód eredménye is állhat. Érdekes módon a csökkent LDL-C szint összefüggést mutat az átlagpopuláció körében a pitvarfibrilláció kialakulásával, amit az a klinikai megfigyelés is alátámaszt, hogy a sztatinok alkalmazása a pitvarfibrilláció kialakulásának valószínűségét nem csökkenti ebben a populációban; ellenben az iszkémiás szívbetegségben, illetve strukturális szívbetegségekben szenvedő betegeknél megfigyelt hatásaival [232, 233]. Vizsgálatunkban azt észleltük, hogy a kontrollcsoport LDL-C szintje negatív korrelációt mutatott a P hullám intervallum értékével. Ezzel szemben szklerodermás betegeink esetében a LDL-C szignifikáns pozitív korrelációban állt a P intervallummal. Ez arra utalhat, hogy az autoimmun gyulladási folyamat befolyásolja a lipidek aritmia rizikóra

kifejtett hatását, továbbá arra enged következtetni, hogy a lipidcsökkentő kezelés, a kedvező lipid profil kialakítása SSc betegek esetén kiemelt jelentőségű lehet a pitvari aritmia rizikó csökkentése szempontjából. Előfordulhat, hogy a koleszterin, így az LDL-C is, a pitvari szívműködés membrán-fluiditásának megváltozását is okozhatja és így is hozzájárulhat az emelkedett pitvari aritmia rizikóhoz. Maixent és mtsai pitvarfibrilláló birkák izolált pitvari szívműködését vizsgálva azt találták, hogy a sejtek membrán-fluiditása csökkent a nem pitvarfibrilláló egyedekből vett mintákhoz képest [234].

Korábban munkacsoportunk kimutatta, hogy az LDL-C, a TG és az Apo B szintek pozitív korrelációt mutattak az emelkedett kamrai aritmia rizikóra utaló QT diszperzió értékével [110]. A diszlipidémia tehát növeli a kamrai aritmia hajlamot, ami feltehetően a szívműködés-membrán lipid akkumulációjának következtében megváltozott membrán-fluiditás, és az ezáltal módosult ioncsatorna funkciók következtében alakulhat ki [110]. Vizsgálataink során az irodalmi adatokkal összevetve azt találtuk, hogy a szérumban LDL koleszterin szint szklerodermás betegeink esetén pozitív korrelációt mutatott a QRS és QT intervallumokkal.

Tanulmányunk során azt is kimutattuk, hogy az Apo A-I szint alacsonyabb volt a szklerodermás betegeknél, mint a kontrollcsoportban, de még a normál laboratóriumi referenciatartományon belül volt. Egy korábbi tanulmányban az alacsony Apo A-I szint összefüggést mutatott SSc betegek esetén az olyan EKG abnormalitásokkal, mint a megnyúlt QTc intervallum, illetve az atrioventrikuláris és intraventriculáris ingerületvezetési zavarok jelenléte [210]. Az alacsony Apo A-I szint Zhong és mtsai tanulmánya alapján a pitvarfibrilláció kialakulásának rizikóját növeli az átlagpopuláció körében, azonban csak a sztatint nem szedő személyek esetén [235]. Mindezekkel szemben azt találtuk, hogy a nagy HDL aránya és az Apo A-I szintje pozitívan korrelált a P hullám intervallum értékével, vagyis a pitvari ritmuszavarok kialakulásának kockázatával SSc betegek körében. Az Apo A-I a HDL legfontosabb struktúrfehérjéje, melyből a kis HDL részecske többnyire 2 molekulát, míg a nagyobb HDL részecskék 5-7 molekulát tartalmaznak, tehát a nagy HDL Apo A-I tartalma nagyobb [236]. A HDL-hez asszociált egyéb fehérjék jellegében és mennyiségében is jelentős eltérést igazoltak korábbi tanulmányok az egyes szubfrakciók között. Az antioxidáns hatást kifejtő humán paraoxonáz 1 és 3 (PON1 és PON3), valamint az anti-aterogén hatású apolipoprotein M és szfingozin-1-foszfát is főként a kis HDL részecskéken mutatható ki, míg az igazoltan proaterogén Apo B és  $\alpha$ -2 makroglobulin a nagy HDL részecskékhez kötött [237, 238]. Ezen különbségek a szubfrakciók fehérje összetételében magyarázhatják azt a megfigyelésünket,

mely a nagy HDL szubfrakciók és az Apo A-I aritmogén paraméterekkel való pozitív korrelációiban testesülnek meg.

Jelen vizsgálatunkban az LDL és HDL lipid szubfrakciók vonatkozásában azt észleltük, hogy a nagy LDL%, valamint a közepes HDL% szignifikánsan alacsonyabb volt szklerodermás betegek körében a kontrollhoz képest. Ennek az eltérő lipid profilnak az aritmia események kialakulásában is lehet szerepe, hiszen a P hullám intervallum értéke a kis HDL %-kal negatív, míg a nagy HDL %-kal pozitív korrelációt mutatott. Gaál és munkatársai szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek esetén azt találták, hogy az összes HDL szubfrakció koncentrációja jelentősen alacsonyabb volt a kontrollcsoportban észlelthez képest [239]. Ez azt mutatja, hogy az általunk észlelt eltérések valószínűleg nem minden autoimmun betegcsoportban fordulnak elő, azonban ennek háttere még nem tisztázott, így további vizsgálatok szükségesek.

Az egyik trigliceridben gazdag lipoprotein (ún. triglyceride-rich lipoprotein), az IDL százalékos értéke jelentősen magasabb volt szklerodermás betegek esetén a kontrollcsoporttal összevetve. Egy másik autoimmun betegcsoport, a szklerózis multiplexes betegek körében észlelték, hogy az IDL emelkedett szintje fokozza a kardiovaszkuláris rizikót, valamint az IDL-C szint pozitívan korrelál az emelkedett szisztolés vérnyomásértékkel [240]. Liu és mtsai azt találták, hogy az emelkedett IDL szint fokozza a carotisokban létrejövő atherogenesisist [241].

Juhász és mtsai az átlagos LDL méretet elhízott és kontroll személyek esetén vizsgálva azt találták, hogy az kisebb az elhízott személyek esetén [203]. A reumatoid arthritis korai szakaszában is kisebb LDL méretet írtak le a kontrollcsoporttal összevetve [242]. A vizsgálatunkba bevont szklerodermás betegek esetén az átlagos LDL méret szintén kisebb volt a kontrollcsoport eredményeivel összehasonlítva, bár a különbség nem volt szignifikáns mértékű.

Vizsgálatunk során azt is kimutattuk, hogy a lipid metabolizmust is befolyásoló leptin szérum szintje az SSc betegek esetén nem szignifikáns mértékben, de magasabb volt a kontrollcsoport átlagértékével összevetve (14,17 (5,64-31,53) vs. 9,8 (5,7-18,01) ng/ml,  $p=0,23$ ), mely összhangban áll a nemzetközi irodalmi adatokkal [192]. Érdekes módon, az SSc betegek szérum leptin szintje azonban szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a betegek maximális P hullám intervallumával, mely vélhetően a leptin pro-inflammatorikus hatásával állhat kapcsolatban [243]. Mindezek alapján felmerülhet, hogy a leptin gyulladásozó folyamatokat aktiváló hatásai miatt az SSc betegek körében a pitvari ritmuszavarok vonatkozásában inkább aritmogén, mint kardioprotektív szereppel bír.

A diszlipidémia mellett az emelkedett CRP szint is fokozza az ateroszklerózis kórfolyamatát, így a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának rizikóját [244-246]. Szklerodermás betegekben a szérumban CRP szintje emelkedett egészséges kontroll személyekhez viszonyítva [189], amelyet jelen vizsgálatunkkal is megerősítettünk. Ezzel összhangban kiemeljük, hogy a fokozott kamrai aritmia rizikóra utaló QRS intervallum, korrigált QT intervallum és a T hullám csúcs-vég távolsággal a szklerodermás betegek körében észlelt szérumban CRP szint szignifikáns pozitív korrelációt mutatott. Azt is észleltük, hogy a CRP érték pozitívan korrelált a P hullám intervallum értékével, ami az autoimmun gyulladási folyamat pitvari aritmia hajlamot befolyásoló hatására mutat rá.

Az emelkedett szérumban sVCAM-1 és sICAM-1 szintnek főként az endotél diszfunkcióban vállalt szerepük, és a tüdőérintettség súlyosbítása következtében tulajdonítanak negatív kardiovaszkuláris hatást [247, 248]. Thakkar és mtsai kimutatták, hogy a sVCAM-1 és sICAM-1 szint emelkedése nem specifikus a PAH kialakulására SSc betegek körében [247], azonban e biomarkerek összefüggéseit a kardiális manifesztációval nem vizsgálták. Eredményeink közül kiemeljük, hogy a szklerodermás betegeinknél észlelt emelkedett sICAM-1 és sVCAM-1 szint pozitív korrelációt mutatott a felületi EKG P hullám intervallum és QT intervallum értékével, mely felveti, hogy az adhéziónak molekulák szérumszintjének emelkedése a pitvari és a kamrai aritmia rizikó fokozódását jelzi.

A szérumban PGRN szint a szervezetben észlelt számos káros hatás kapcsán emelkedhet, mint például hipoxia, acidózis, öregedés, elhízás, akut vesekárosodás, vagy bizonyos neurodegeneratív kórképek, mint a Parkinson-betegség, az Alzheimer-kór, a frontotemporális demencia vagy az amiotrófiás laterálszklerózis [162, 249-253]. Iszkémiás szívbetegségben, miokardiális infarktust követő reperfúziós terápiában részesülő betegekben bizonyították, hogy a PGRN-nak kardioprotektív szerepe lehet az anti-inflammatorikus, anti-aterogén, és az NO szintézis serkentése révén kialakuló antioxidáns hatásai miatt [182, 254]. Mindazonáltal a PGRN csak teljes hosszúságú formájában képes a fent említett hatásokat kiváltani, a már emésztett granulinok mindannyian pro-inflammatorikus hatást fejtenek ki, tehát az emelkedett szérumban progranulin szint nem minden esetben védő hatású [178, 182]. Korábbi tanulmányok azt is leírták, hogy a limitált cutan szklerodermás betegekben a dermális fibroblasztok túltermelik a PGRN-t [178, 255, 256].

Vizsgálatunkkal igazoltuk, hogy a szérumban PGRN pozitívan korrelált a QT intervallummal és az aritmogenitási indexszel. Ez arra utalhat, hogy szklerodermás betegekben azon túl, hogy az emelkedett PGRN szint inkább a fibrózis kialakulásának irányába hat [255],

valószínűleg egy, a kardiovaszkuláris és aritmia rizikót növelő tényezőként is értelmezhető. Erre utalhat az is, hogy a szérumban a PGRN szint mind a sVCAM-1, mind a sICAM-1 szintjével pozitív korrelációban állt a vizsgált betegcsoportban.

Fentiekkel ellentétben Hwang és mtsai humán köldökvéna endotél sejtvonalat használva azt találták, hogy a progranulin az NF- $\kappa$ B útvonalon keresztül csökkenti a sVCAM-1 és a sICAM-1 expressziós szintjét, és ez által is csökkentheti az ateroszklerózis irányába ható gyulladásos folyamatok aktivitását [257].

Felvetődik, hogy a kompenzatorikusan emelkedett PGRN szintet a szklerodermás betegek körében a szív érintettségének előrehaladását jelző markerként is lehet alkalmazni, mivel a PGRN túltermelésével a szervezet talán annak kardioprotektív hatásait próbálja kihasználni. Ezzel összecsenghet, hogy a keringő PGRN/TNF- $\alpha$  hányados a szisztolés vérnyomás emelkedésének prediktora túlsúlyos, magasvérnyomás-betegségben szenvedő emberek esetén [252], továbbá a szérumban a progranulin szintje emelkedett ANCA-asszociált vaszkulitisz esetén is, és szintje összefüggést mutat a betegség aktivitásával [258]. Ezek alapján számos, gyulladásos, illetve fibrotikus folyamat talaján kialakuló betegség esetén szóba jött terápiás célpontként is, mint pl. a reumatoid arthritisz, az ateroszklerózis vagy a májcirrózis. Az emelkedett progranulin szint terápiás hatásait jelenleg a *GRN* gén mutációját hordozó frontotemporális demenciában szenvedő betegek esetén már vizsgálják. Kurnellas és mtsai a progranulin lizoszómákban történő lebomlását mediáló szortilin nevű fehérjét blokkoló latozinemab nevű monoklonális antitest humán fázis 1 gyógyszerkísérletes alkalmazása során azt találták, hogy az emeli a szérumban a PGRN szintet [251].

Mindezek alapján megállapítható, hogy a progranulinnak a gyulladásos folyamatokra és az inzulin rezisztenciára, illetve a kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett hatásaival kapcsolatban még ellentmondásos eredmények állnak rendelkezésre a nemzetközi szakirodalomban.

A gyulladásos folyamatokat leíró biomarkerek és a lipid paraméterek összefüggéseit vizsgálva azt is kimutattuk, hogy az emelkedett kardiovaszkuláris rizikóra utaló sVCAM-1 és szérumban a PGRN értékek is szignifikáns negatív korrelációt mutattak a nagy HDL %-kal. A kis HDL % ezzel szemben pozitívan korrelált a PGRN szinttel. Nádró és mtsai szintén a kis HDL% és a PGRN szint közötti pozitív, míg a nagy HDL% és a PGRN közti negatív korrelációt észleltek familiáris hiperkoleszterinémiában szenvedő betegek esetén [259]. Munkájukban azt feltételezték, hogy a PGRN anti-aterogén hatását vélhetően a HDL összetételének befolyásolásán keresztül fejti ki.

## 7. Összefoglalás

Az SSc betegek körében a pitvari ritmuszavarok, kiemelten a pitvarfibrilláció gyakrabban fordul elő az átlagpopulációhoz képest [73], továbbá a szkleroderma szívérintettség kapcsán kedvezőtlen halálozási mutatók észlelhetők [260], ezért fontos a fokozott rizikójú betegek felismerése, melyhez leggyakrabban az elektrokardiográfiás és echokardiográfiás vizsgálatokat hívják segítségül.

Vizsgálatunkban a felületi 12-elvezetéses EKG-n észlelt P hullám intervallum, P hullám diszperzió, QT intervallum és QT diszperzió egyaránt megnyúlt a szklerodermás betegcsoportban a kontrollcsoport adataival összevetve. Ezen eredményeink korrelálnak a nemzetközi irodalmi adatokkal.

Vizsgálati eredményeink alapján elmondható, hogy az SSc betegek esetén a CRP, a sICAM-1, a sVCAM-1, a PGRN, a leptin, az LDL-C és az oxLDL szintek meghatározása, valamint az LDL és HDL szubfrakciók vizsgálata is értékes információt nyújthat a pitvari és a kamrai aritmia rizikóval kapcsolatban.

Adataink felhívják a figyelmet arra is, hogy a szklerodermás betegek körében észlelt, a kontrollcsoportéhoz képest eltérő lipid-összetétel más módon korrelál az emelkedett pitvari aritmia rizikót jelző EKG paraméterekkel a kontrollcsoportéhoz viszonyítva. E megfigyelés arra utal, hogy az szklerodermás betegek esetén zajló autoimmun gyulladás befolyásolhatja a lipidek pitvari aritmia hajlamot módosító hatásait. Ennek tisztázására további vizsgálatok szükségesek.

Az olyan inflammatorikus biomarkerek, mint a PGRN, a sVCAM-1 és a sICAM-1 szignifikáns pozitív korrelációt mutattak a pitvari és kamrai aritmia rizikó markerekkel, ezáltal megnövekedett szintjük fokozott aritmia vulnerabilitásra utalhat.

A szérum cTnT és NT-proBNP szinteken túl rutinszerűen a CRP meghatározás és a lipidpanel meghatározása is szerepet kell, hogy kapjon a szklerodermás betegek kardiovaszkuláris rizikójának felmérésében, valamint a kardiológiai diagnosztikában hasznos lehet az olyan szérum biomarkerek szintjének meghatározása is, mint a sVCAM-1, a sICAM-1 és a progranulin, mivel vizsgálataink szerint összefüggést mutatnak egyes elektrokardiográfiás paraméterekkel.

## 8. Summary

Atrial arrhythmias and especially atrial fibrillation occurs more frequently among SSc patients compared to the general population [73]. Moreover, unfavourable cardiovascular mortality indices were detected in connection with scleroderma heart involvement [260], so detection of high-risk patients is very important. For this purpose, clinicians usually apply electrocardiography and echocardiography.

In line with the international literature data, we also detected the lengthening of P wave interval, P wave dispersion, QT interval and QT dispersion of the 12-lead surface ECG among patients in comparison with the control group.

Based on our results, we assume that the determination of CRP, sICAM-1, sVCAM-1, PGRN, leptin, LDL-C and oxLDL and the investigation of LDL and HDL subfractions may give further information related to atrial and ventricular arrhythmia susceptibility in case of SSc patients.

Our data highlights the fact that different lipid compositions can be seen among SSc patients compared to the control group. Furthermore, this altered lipid composition correlates differently with the atrial arrhythmia risk markers of the ECG in case of the SSc and control groups. This observation may refer to the different influence of ongoing autoimmune inflammation processes on the effect of lipid parameters on atrial arrhythmia vulnerability in SSc patients. To elucidate these presumptions, further investigations are needed.

Furthermore, sICAM-1, sVCAM-1 and PGRN correlated positively with the atrial and ventricular arrhythmia risk markers, hence the elevation of the serum levels of these parameters may imply increased arrhythmia susceptibility.

Moreover, we can recommend the routine determination of CRP level and lipid profile, besides serum cTnT and NT-proBNP values, as a part of the cardiovascular risk assessment of SSc patients. Furthermore, determination of serum biomarkers such as PGRN, sICAM-1, and sVCAM-1 would be also useful as a part of cardiovascular follow-up and risk assessment since these parameters also correlate well with certain arrhythmia markers.

## 9. Tárgyszavak

**Tárgyszavak:** szisztémás szklerózis, pitvari és kamrai aritmiák, szívizomgyulladás, elektrokardiográfia, LDL és HDL szubfrakciók, progranulin, sICAM-1, sVCAM-1

**Keywords:** systemic sclerosis, atrial and ventricular arrhythmias, carditis, electrocardiography, LDL and HDL subfractions, progranulin, sICAM-1, sVCAM-1

## 10. Köszönetnyilvánítás

Kiemelt köszönettel tartozom témavezetőmnek Dr. Szabó Zoltán Professor Úrnak, aki a pitvari és kamrai szívritmuszavarok megelőzésének lehetőségeit már rezidens orvos koromban megismertette velem. A kardiológia és immunológia határterületén elvégzett vizsgálatainkat a PhD képzésem során elkötelezetten irányította, nagyban segítette tudományos munkámat, ezzel hozzájárult mind orvosi szemléletem fejlődéséhez, mind közös eredményeinkhez és disszertációm elkészítéséhez.

Hálával tartozom Dr. Szűcs Gabriella Professor Asszonynak, aki szakmai tudásával és tapasztalatával jelentős segítséget nyújtott az immunológiai vizsgálatok megtervezésében és kivitelezésében.

Köszönetet mondok Dr. Harangi Mariann Professor Asszonynak és Dr. Lőrincz Hajnalka tudományos munkatársnak a lipidológia szakterületét érintő kérdések megválaszolásában nyújtott segítő közreműködésükért, szakmai iránymutatásukért.

Kutatómunkám támogatásáért szeretném köszönetemet kifejezni tudományos közleményeim társszerzőinek, Dr. Ujvárosy Dóra adjunktus Asszonynak, Dr. Somodi Sándor egyetemi docens Úrnak és Dr. Ratku Balázs adjunktus Úrnak.

Köszönettel tartozom a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Sürgősségi Orvostani Tanszék és a Klinikai Központ Sürgősségi Klinika valamennyi munkatársának, továbbá, a Belgyógyászati Klinika „A” épület szakdolgozóinak kutatómunkám sikere érdekében kifejtett támogatásukért. Kiemelt köszönettel tartozom Tömpe Kálmánnénak, Zelei Lászlónak, Feketéné Csák Rózának, Molnár Zsanettnek, Csiha Sárának és Jámborné Szikszai Piroskának a mintanvételekben és a vizsgálatok szervezésében, kivitelezésében nyújtott nélkülözhetetlen segítségükért.

Továbbá hálás köszönet illeti Családomat, türelmükért és kitartó támogatásukért, mely nélkül a disszertációm nem készülhetett volna el.

## 11. Felhasznált irodalom

1. Geyer, M, et al., *The pathogenesis of systemic sclerosis revisited*. Clin Rev Allergy Immunol, 2011. **40**(2): 92-103.
2. Kahan, A, et al., *Primary myocardial involvement in systemic sclerosis*. Rheumatology (Oxford), 2006. **45 Suppl 4**: 14-7.
3. Ferri, C, et al., *Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients*. Medicine (Baltimore), 2002. **81**(2): 139-53.
4. Lambova, S, *Cardiac manifestations in systemic sclerosis*. World J Cardiol, 2014. **6**(9): 993-1005.
5. Gigante, A, et al., *Autonomic dysfunction in patients with systemic sclerosis: correlation with intrarenal arterial stiffness*. Int J Cardiol, 2014. **177**(2): 578-80.
6. Othman, KM, et al., *Autonomic dysfunction predicts early cardiac affection in patients with systemic sclerosis*. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord, 2010. **3**: 43-54.
7. Komocsi, A, et al., *The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. Rheumatology (Oxford), 2012. **51**(6): 1027-36.
8. Ioannidis, JP, et al., *Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data*. Am J Med, 2005. **118**(1): 2-10.
9. Dinser, R, et al., *Endocardial and myocardial involvement in systemic sclerosis--is there a relevant inflammatory component?* Joint Bone Spine, 2013. **80**(3): 320-3.
10. Vacca, A, et al., *Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis*. Rheumatology (Oxford), 2014. **53**(7): 1172-7.
11. Tilly, MJ, et al., *Autoimmune diseases and new-onset atrial fibrillation: a UK Biobank study*. Europace, 2023. **25**(3): 804-811.
12. Ingegnoli, F, et al., *Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2018. **32**(2): 223-240.
13. Chiffhot, H, et al., *Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review*. Semin Arthritis Rheum, 2008. **37**(4): 223-35.
14. Barnes, J, et al., *Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers*. Curr Opin Rheumatol, 2012. **24**(2): 165-70.
15. Kuo, CF, et al., *Epidemiology and mortality of systemic sclerosis: a nationwide population study in Taiwan*. Scand J Rheumatol, 2011. **40**(5): 373-8.
16. Peoples, C, et al., *Gender differences in systemic sclerosis: relationship to clinical features, serologic status and outcomes*. J Scleroderma Relat Disord, 2016. **1**(2): 177-240.
17. Czirjak, L, et al., *Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(1): 59-63.
18. Ranque, B, et al., *Geoepidemiology of systemic sclerosis*. Autoimmun Rev, 2010. **9**(5): A311-8.
19. Assassi, S, et al., *Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(10): 1403-11.
20. Assassi, S, et al., *Clinical, immunologic, and genetic features of familial systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(6): 2031-7.
21. Gonzalez-Serna, D, et al., *Identification of Mechanisms by Which Genetic Susceptibility Loci Influence Systemic Sclerosis Risk Using Functional Genomics in Primary T Cells and Monocytes*. Arthritis Rheumatol, 2023. **75**(6): 1007-1020.

22. LeRoy, EC, et al., *Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis*. J Rheumatol, 1988. **15**(2): 202-5.
23. Brady, SM, et al., *Current and future direction in the management of scleroderma*. Arch Dermatol Res, 2016. **308**(7): 461-71.
24. Denton, CP, et al., *Systemic sclerosis*. Lancet, 2017. **390**(10103): 1685-1699.
25. van den Hoogen, F, et al., *2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative*. Arthritis Rheum, 2013. **65**(11): 2737-47.
26. *Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee*. Arthritis Rheum, 1980. **23**(5): 581-90.
27. Khanna, D, et al., *Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis*. J Scleroderma Relat Disord, 2017. **2**(1): 11-18.
28. Rosendahl, AH, et al., *Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma)*. Kaohsiung J Med Sci, 2022. **38**(3): 187-195.
29. Bournia, VK, et al., *Update on assessment and management of primary cardiac involvement in systemic sclerosis*. J Scleroderma Relat Disord, 2018. **3**(1): 53-65.
30. Bruni, C, et al., *Primary systemic sclerosis heart involvement: A systematic literature review and preliminary data-driven, consensus-based WSF/HFA definition*. J Scleroderma Relat Disord, 2022. **7**(1): 24-32.
31. Volkman, ER, et al., *Systemic sclerosis*. Lancet, 2023. **401**(10373): 304-318.
32. Bellando-Randone, S, et al., *Progression of patients with Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a five-year analysis of the European Scleroderma Trial and Research group multicentre, longitudinal registry study for Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS)*. Lancet Rheumatol, 2021. **3**(12): e834-e843.
33. van den Hombergh, WM, et al., *Prediction of organ involvement and survival in systemic sclerosis patients in the first 5 years from diagnosis*. J Scleroderma Relat Disord, 2020. **5**(1): 57-65.
34. Ross, RL, et al., *Biological hallmarks of systemic sclerosis are present in the skin and serum of patients with Very Early Diagnosis of SSc (VEDOSS)*. Rheumatology (Oxford), 2024. **64**(6): 3606-3617.
35. Baumrin, E, et al., *Prognostic Value of Cutaneous Disease Severity Estimates on Survival Outcomes in Patients With Chronic Graft-vs-Host Disease*. JAMA Dermatol, 2023. **159**(4): 393-402.
36. Davuluri, S, et al., *Calcinosis in systemic sclerosis*. Curr Opin Rheumatol, 2022. **34**(6): 319-327.
37. Szucs, G, et al., *Systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity*. Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(6): 989-93.
38. Morrisroe, K, et al., *Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: a study of its epidemiology, disease characteristics and impact on survival*. Arthritis Res Ther, 2022. **24**(1): 103.
39. Akimoto, S, et al., *Clinical and immunological characterization of patients with systemic sclerosis overlapping primary biliary cirrhosis: a comparison with patients with systemic sclerosis alone*. J Dermatol, 1999. **26**(1): 18-22.
40. Denton, CP, et al., *Management of systemic sclerosis: British Society for Rheumatology guideline scope*. Rheumatol Adv Pract, 2023. **7**(1): rkad022.

41. Sambataro, G, et al., *Progression and prognosis of interstitial pneumonia with autoimmune features: a longitudinal, prospective, multi-centre study*. Clin Exp Rheumatol, 2023. **41**(5): 1140-1148.
42. Yayla, ME, et al., *Causes of severe infections in patients with systemic sclerosis and associated factors*. Turk J Med Sci, 2022. **52**(6): 1881-1888.
43. Carroll, M, et al., *Systemic sclerosis following COVID-19 infection with recurrent corticosteroid-induced scleroderma renal crisis*. BMJ Case Rep, 2023. **16**(3): e253735.
44. Boleto, G, et al., *Severe immune thrombocytopenia in two patients with systemic sclerosis*. Joint Bone Spine, 2023. **90**(4): 105560.
45. De Almeida Chaves, S, et al., *Sine scleroderma, limited cutaneous, and diffused cutaneous systemic sclerosis survival and predictors of mortality*. Arthritis Res Ther, 2021. **23**(1): 295.
46. Scussel-Lonzetti, L, et al., *Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival*. Medicine (Baltimore), 2002. **81**(2): 154-67.
47. Simeon-Aznar, CP, et al., *Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: Survival, Prognostic Factors, and Causes of Death*. Medicine (Baltimore), 2015. **94**(43): e1728.
48. Simeon, CP, et al., *Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis*. Rheumatology (Oxford), 2003. **42**(1): 71-5.
49. Coppi, F, et al., *Cardiac involvement in systemic sclerosis: identification of high-risk patient profiles in different patterns of clinical presentation*. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2018. **19**(7): 393-395.
50. Wooten, M, *Systemic sclerosis and malignancy: a review of the literature*. South Med J, 2008. **101**(1): 59-62.
51. Szekanecz, E, et al., *Malignancies associated with systemic sclerosis*. Autoimmun Rev, 2012. **11**(12): 852-5.
52. Szekanecz, E, et al., *Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases*. Autoimmun Rev, 2006. **6**(1): 42-7.
53. Szekanecz, E, et al., *Incidence of lymphoma in systemic sclerosis: a retrospective analysis of 218 Hungarian patients with systemic sclerosis*. Clin Rheumatol, 2008. **27**(9): 1163-6.
54. Derk, CT, et al., *A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis*. J Rheumatol, 2006. **33**(6): 1113-6.
55. Nemes-Tomori, D, et al., *Malignancy in Systemic Sclerosis: A Multicenter Retrospective Study*. Biomedicines, 2025. **13**(4): 993.
56. Kurmann, RD, et al., *Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerotic Cardiovascular Events Among Incident Cases of Systemic Sclerosis: Results From a Population-Based Cohort (1980-2016)*. Mayo Clin Proc, 2020. **95**(7): 1369-1378.
57. Ross, L, et al., *Sudden Cardiac Death in Systemic Sclerosis: Diagnostics to Assess Risk and Inform Management*. Diagnostics (Basel), 2021. **11**(10): 1781
58. Bruni, C, et al., *Cardiac involvement in systemic sclerosis: Getting to the heart of the matter*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2021. **35**(3): 101668.
59. Elhai, M, et al., *Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(11): 1897-1905.
60. Bissell, LA, et al., *Primary myocardial disease in scleroderma-a comprehensive review of the literature to inform the UK Systemic Sclerosis Study Group cardiac working group*. Rheumatology (Oxford), 2017. **56**(6): 882-895.

61. Kahaleh, MB, *Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action.* Arthritis Rheum, 1991. **34**(8): 978-83.
62. Andersen, GN, et al., *Correlation between increased nitric oxide production and markers of endothelial activation in systemic sclerosis: findings with the soluble adhesion molecules E-selectin, intercellular adhesion molecule 1, and vascular cell adhesion molecule 1.* Arthritis Rheum, 2000. **43**(5): 1085-93.
63. Ogawa, F, et al., *Serum levels of 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, are elevated in patients with systemic sclerosis.* Rheumatology (Oxford), 2006. **45**(7): 815-8.
64. Pieroni, M, et al., *Recognizing and treating myocarditis in recent-onset systemic sclerosis heart disease: potential utility of immunosuppressive therapy in cardiac damage progression.* Semin Arthritis Rheum, 2014. **43**(4): 526-35.
65. Belch, JJ, et al., *Macrovascular disease in systemic sclerosis: the tip of an iceberg?* Rheumatology (Oxford), 2008. **47 Suppl 5**: v16-7.
66. Khurma, V, et al., *A pilot study of subclinical coronary atherosclerosis in systemic sclerosis: coronary artery calcification in cases and controls.* Arthritis Rheum, 2008. **59**(4): 591-7.
67. Allanore, Y, et al., *Primary myocardial involvement in systemic sclerosis: evidence for a microvascular origin.* Clin Exp Rheumatol, 2010. **28**(5 Suppl 62): S48-53.
68. Foocharoen, C, et al., *Asymptomatic cardiac involvement in Thai systemic sclerosis: prevalence and clinical correlations with non-cardiac manifestations (preliminary report).* Rheumatology (Oxford), 2015. **54**(9): 1616-21.
69. Bairkdar, M, et al., *Arrhythmia in patients with systemic sclerosis: incidence, risk factors and impact on mortality in a Swedish register-based study.* RMD Open, 2024. **10**(3): e004532.
70. Tzelepis, GE, et al., *Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study.* Arthritis Rheum, 2007. **56**(11): 3827-36.
71. Gawalko, M, et al., *Cardiac Arrhythmias in Autoimmune Diseases.* Circ J, 2020. **84**(5): 685-694.
72. Vrancianu, CA, et al., *Arrhythmias and Conduction Disturbances in Patients with Systemic Sclerosis-A Systematic Literature Review.* Int J Mol Sci, 2022. **23**(21): 12963
73. Fairley, JL, et al., *Sudden cardiac death, arrhythmias and abnormal electrocardiography in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis.* Semin Arthritis Rheum, 2023. **62**: 152229.
74. Edigin, E, et al., *Systemic Sclerosis Is Associated With Increased Inpatient Mortality in Patients Admitted for Atrial Fibrillation: Analysis of the National Inpatient Sample.* J Clin Rheumatol, 2021. **27**(8): e477-e481.
75. Bayes de Luna, A, *Clinical Electrocardiography.* 5. kiadás. 2021, Chichester: Wiley Balckwell.
76. Baranchuk, A, et al., *The P-wave morphology: what does it tell us?* Herzschrmmacherther Elektrophysiol, 2015. **26**(3): 192-9.
77. Platonov, PG, *P-wave morphology: underlying mechanisms and clinical implications.* Ann Noninvasive Electrocardiol, 2012. **17**(3): 161-9.
78. Dilaveris, PE, et al., *Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation.* Am Heart J, 1998. **135**(5.1): 733-8.
79. Andrikopoulos, GK, et al., *Increased variance of P wave duration on the electrocardiogram distinguishes patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation.* Pacing Clin Electrophysiol, 2000. **23**(7): 1127-32.

80. Aytemir, K, et al., *P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation*. Pacing Clin Electrophysiol, 2000. **23**(7): 1109-12.
81. Magnani, JW, et al., *P wave indices: current status and future directions in epidemiology, clinical, and research applications*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2009. **2**(1): 72-9.
82. Sebestyen, V, et al., *Inflammatory Biomarkers and Lipid Parameters May Predict an Increased Risk for Atrial Arrhythmias in Patients with Systemic Sclerosis*. Biomedicines, 2025. **13**(1): 220
83. Sebestyen, V, et al., *The Role of Electrocardiographic Markers in the Prevention of Atrial and Ventricular Arrhythmias; Echocardiography in Heart Failure and Cardiac Electrophysiology*, szerk: U. Lakshmanadoss, 2016, InTechOpen: Rochester, New York. 13-26.
84. Dilaveris, P, et al., *P-wave dispersion measurement: Methodological considerations*. Indian Pacing Electrophysiol J, 2017. **17**(3): 89.
85. Aktoz, M, et al., *Assessment of ventricular and left atrial mechanical functions, atrial electromechanical delay and P wave dispersion in patients with scleroderma*. Cardiol J, 2011. **18**(3): 261-9.
86. Can, I, et al., *Assessment of atrial conduction in patients with scleroderma by tissue Doppler echocardiography and P wave dispersion*. Cardiology, 2007. **108**(4): 317-21.
87. Wokhlu, N, et al., *P-wave amplitude and pulmonary artery pressure in scleroderma*. J Electrocardiol, 2006. **39**(4): 385-8.
88. Champion, HC, *The heart in scleroderma*. Rheum Dis Clin North Am, 2008. **34**(1): 181-90.
89. Nie, LY, et al., *Cardiac complications in systemic sclerosis: early diagnosis and treatment*. Chin Med J (Engl), 2019. **132**(23): 2865-2871.
90. Allanore, Y, et al., *Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(1): 218-21.
91. Ramalho, AR, et al., *Autoimmune myocarditis in systemic sclerosis: an unusual form of scleroderma heart disease presentation*. ESC Heart Fail, 2017. **4**(3): 365-370.
92. Tyndall, AJ, et al., *Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(10): 1809-15.
93. Bienias, P, et al., *Heart rate turbulence impairment and ventricular arrhythmias in patients with systemic sclerosis*. Pacing Clin Electrophysiol, 2010. **33**(8): 920-8.
94. Bienias, P, et al., *Comparison of non-invasive assessment of arrhythmias, conduction disturbances and cardiac autonomic tone in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus*. Rheumatol Int, 2019. **39**(2): 301-310.
95. Bernardo, P, et al., *Implantable cardioverter defibrillator prevents sudden cardiac death in systemic sclerosis*. J Rheumatol, 2011. **38**(8): 1617-21.
96. Antzelevitch C, et al., *Electrical heterogeneity in the heart: physiological, pharmacological and clinical implications.; The Cardiovascular System.*, szerk: Fozzard, HA, 2002, Oxford University Press: New York. 654-692.
97. Liu, DW, et al., *Characteristics of the delayed rectifier current (IKr and IKs) in canine ventricular epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes. A weaker IKs contributes to the longer action potential of the M cell*. Circ Res, 1995. **76**(3): 351-65.
98. Moss, AJ, *Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review*. Am J Cardiol, 1993. **72**(6): 23B-25B.
99. Moss, AJ, *QTc prolongation and sudden cardiac death: the association is in the detail*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(2): 368-9.

100. Malik, M, et al., *Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(6): 1749-66.
101. Fish, JM, et al., *Epicardial activation of left ventricular wall prolongs QT interval and transmural dispersion of repolarization: implications for biventricular pacing*. Circulation, 2004. **109**(17): 2136-42.
102. Antzelevitch, C, et al., *Transmural dispersion of repolarization and arrhythmogenicity: the Brugada syndrome versus the long QT syndrome*. J Electrocardiol, 1999. **32 Suppl**: 158-65.
103. Williams, ES, et al., *Race and gender variation in the QT interval and its association with mortality in patients with coronary artery disease: results from the Duke Databank for Cardiovascular Disease (DDCD)*. Am Heart J, 2012. **164**(3): 434-41.
104. Maule, S, et al., *Autonomic neuropathy and QT interval in hemodialysed patients*. Clin Auton Res, 2004. **14**(4): 233-9.
105. Yap, YG, et al., *Risk of torsades de pointes with non-cardiac drugs. Doctors need to be aware that many drugs can cause qt prolongation*. BMJ, 2000. **320**(7243): 1158-9.
106. Gilotra, NA, et al., *Cardiac amyloidosis presenting with prolonged QT interval and recurrent polymorphic ventricular tachycardia*. Tex Heart Inst J, 2013. **40**(2): 193-5.
107. Kasapkara, HA, et al., *Evaluation of QT dispersion and T-peak to T-end interval in patients with early-stage sarcoidosis*. Rev Port Cardiol, 2017. **36**(12): 919-924.
108. Cardoso, C, et al., *Clinical determinants of increased QT dispersion in patients with diabetes mellitus*. Int J Cardiol, 2001. **79**(2-3): 253-62.
109. Barta, K, et al., *Hemodiafiltration beneficially affects QT interval duration and dispersion compared to hemodialysis*. Clin Exp Nephrol, 2014. **18**(6): 952-9.
110. Szabo, Z, et al., *Effect of hyperlipidemia on QT dispersion in patients without ischemic heart disease*. Can J Cardiol, 2005. **21**(10): 847-50.
111. Straus, SM, et al., *Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(2): 362-7.
112. De Vecchis, R, et al., *Malignant Ventricular Arrhythmias Resulting From Drug-Induced QTc Prolongation: A Retrospective Study*. J Clin Med Res, 2018. **10**(7): 593-600.
113. Marcus, FI, et al., *Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria*. Eur Heart J, 2010. **31**(7): 806-14.
114. Priori, SG, et al., *HRS/EHRA/APQRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APQRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013*. Heart Rhythm, 2013. **10**(12): 1932-63.
115. Arking, DE, et al., *Identification of a sudden cardiac death susceptibility locus at 2q24.2 through genome-wide association in European ancestry individuals*. PLoS Genet, 2011. **7**(6): e1002158.
116. Bezzina, CR, et al., *Genome-wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for ventricular fibrillation in acute myocardial infarction*. Nat Genet, 2010. **42**(8): 688-691.
117. Bakiner, O, et al., *Subclinical hypothyroidism is characterized by increased QT interval dispersion among women*. Med Princ Pract, 2008. **17**(5): 390-4.
118. Tse, G, et al., *Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death*. Europace, 2017. **19**(5): 712-721.
119. Yap, YG, et al., *Drug induced QT prolongation and torsades de pointes*. Heart, 2003. **89**(11): 1363-72.

120. Krisai, P, et al., *Evaluation of the QT interval in patients with drug-induced QT prolongation and torsades de pointes*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2020. **31**(10): 2696-2701.
121. Sgreccia, A, et al., *QT interval and QT dispersion in systemic sclerosis (scleroderma)*. J Intern Med, 1998. **243**(2): 127-32.
122. Berne, P., et al., *Brugada syndrome 2012*. Circ J, 2012. **76**(7): 1563-71.
123. Al-Akchar, M, et al., *Long QT Syndrome*, StatPearls. 2025: Treasure Island (Florida, Amerikai Egyesült Államok).
124. Aiba, T, *Recent understanding of clinical sequencing and gene-based risk stratification in inherited primary arrhythmia syndrome*. J Cardiol, 2019. **73**(5): 335-342.
125. Vandael, E, et al., *Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence*. Int J Clin Pharm, 2017. **39**(1): 16-25.
126. Heemskerk, CPM, et al., *Risk factors for QTc interval prolongation*. Eur J Clin Pharmacol, 2018. **74**(2): 183-191.
127. Salvi, V, et al., *Comparison of 5 methods of QT interval measurements on electrocardiograms from a thorough QT/QTc study: effect on assay sensitivity and categorical outliers*. J Electrocardiol, 2011. **44**(2): 96-104.
128. Sebestyén, V, et al., *Electrocardiographic markers for the prediction of ventricular arrhythmias in patients with systemic sclerosis*. Rheumatology (Oxford), 2020. **59**(3): 478-486.
129. Zhang, Y, et al., *Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta-analysis*. Epidemiology, 2011. **22**(5): 660-70.
130. Szabo, Z, et al., *Handling of Ventricular Fibrillation in the Emergency Setting*. Front Pharmacol, 2019. **10**: 1640.
131. Lorvidhaya, P, et al., *Sudden cardiac death risk stratification in patients with heart failure*. Heart Fail Clin, 2011. **7**(2): 157-74.
132. Haigney, MC, et al., *QT interval variability and spontaneous ventricular tachycardia or fibrillation in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(7): 1481-7.
133. Hinterseer, M, et al., *Beat-to-beat variability of QT intervals is increased in patients with drug-induced long-QT syndrome: a case control pilot study*. Eur Heart J, 2008. **29**(2): 185-90.
134. Hinterseer, M, et al., *Relation of increased short-term variability of QT interval to congenital long-QT syndrome*. Am J Cardiol, 2009. **103**(9): 1244-8.
135. Hinterseer, M, et al., *Usefulness of short-term variability of QT intervals as a predictor for electrical remodeling and proarrhythmia in patients with nonischemic heart failure*. Am J Cardiol, 2010. **106**(2): 216-20.
136. Varkevisser, R, et al., *Beat-to-beat variability of repolarization as a new biomarker for proarrhythmia in vivo*. Heart Rhythm, 2012. **9**(10): 1718-26.
137. Berger, RD, et al., *Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy*. Circulation, 1997. **96**(5): 1557-65.
138. Haarmark, C, et al., *Reference values of electrocardiogram repolarization variables in a healthy population*. J Electrocardiol, 2010. **43**(1): 31-9.
139. Haarmark, C, et al., *The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction*. J Electrocardiol, 2009. **42**(6): 555-60.
140. Kors, JA, et al., *The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value*. J Electrocardiol, 2008. **41**(6): 575-80.

141. Shimizu, M, et al., *T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion*. Clin Cardiol, 2002. **25**(7): 335-9.
142. Yamaguchi, M, et al., *T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity*. Clin Sci (Lond), 2003. **105**(6): 671-6.
143. Kilicaslan, F, et al., *Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio are prolonged in patients with moderate and severe obstructive sleep apnea*. Pacing Clin Electrophysiol, 2012. **35**(8): 966-72.
144. Gupta, P, et al., *T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis*. J Electrocardiol, 2008. **41**(6): 567-74.
145. Topilski, I, et al., *The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(3): 320-8.
146. Zehir, R, et al., *Evaluation of Tpe interval and Tpe/QT ratio in patients with slow coronary flow*. Anatol J Cardiol, 2015. **15**(6): 463-7.
147. Rosato, E, et al., *QTc interval prolongation in systemic sclerosis: correlations with clinical variables*. Int J Cardiol, 2015. **182**: 20-2.
148. Massie, C, et al., *Absence of an association between anti-Ro antibodies and prolonged QTc interval in systemic sclerosis: a multicenter study of 689 patients*. Semin Arthritis Rheum, 2014. **44**(3): 338-44.
149. De Luca, G, et al., *QTc interval prolongation in Systemic Sclerosis: Correlations with clinical variables and arrhythmic risk*. Int J Cardiol, 2017. **239**: 33.
150. Gigante, A, et al., *In systemic sclerosis prolonged QTc interval is associated with reduced exercise tolerance*. Int J Cardiol, 2016. **203**: 570-2.
151. Nussinovitch, U, et al., *QT variability index in patients with systemic sclerosis*. Eur J Rheumatol, 2019. **6**(4): 179-183.
152. Okutucu, S, et al., *Prolonged Tp-e interval and Tp-e/QT correlates well with modified Rodnan skin severity score in patients with systemic sclerosis*. Cardiol J, 2016. **23**(3): 242-9.
153. Yayla, C, et al., *The Assessment of Tp-e Interval and Tp-e/QT Ratio in Patients With Systemic Sclerosis*. Arch Rheumatol, 2016. **31**(2): 139-144.
154. Bielous-Wilk, A, et al., *Electrocardiographic evaluation in patients with systemic scleroderma and without clinically evident heart disease*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2009. **14**(3): 251-7.
155. Hachulla, AL, et al., *Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(12): 1878-84.
156. Butt, SA, et al., *Cardiovascular Manifestations of Systemic Sclerosis: A Danish Nationwide Cohort Study*. J Am Heart Assoc, 2019. **8**(17): e013405.
157. Bissell, LA, et al., *Consensus best practice pathway of the UK Systemic Sclerosis Study group: management of cardiac disease in systemic sclerosis*. Rheumatology (Oxford), 2017. **56**(6): 912-921.
158. Rangarajan, V, et al., *Cardiac complications of systemic sclerosis and management: recent progress*. Curr Opin Rheumatol, 2017. **29**(6): 574-584.
159. Muresan, L, et al., *Cardiovascular profiles of scleroderma patients with arrhythmias and conduction disorders*. Acta Reumatol Port, 2016. **41**(1): 26-39.
160. Agoston, G, et al., *Left atrial dysfunction detected by speckle tracking in patients with systemic sclerosis*. Cardiovasc Ultrasound, 2014. **5**(12): 30.
161. Desai, CS, et al., *Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management*. Curr Opin Rheumatol, 2011. **23**(6): 545-54.

162. Guerra, F, et al., *Global longitudinal strain measured by speckle tracking identifies subclinical heart involvement in patients with systemic sclerosis*. Eur J Prev Cardiol, 2018. **25**(15): 1598-1606.
163. Zairi, I, et al., *Speckle tracking echocardiography in systemic sclerosis: A useful method for detection of myocardial involvement*. Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2019. **68**(4): 226-231.
164. Sharifkazemi, M, et al., *Diagnosis of Simultaneous Atrial and Ventricular Mechanical Performance in Patients with Systemic Sclerosis*. Biology (Basel), 2022. **11**(2): 305.
165. Durmus, E, et al., *Right ventricular and atrial functions in systemic sclerosis patients without pulmonary hypertension. Speckle-tracking echocardiographic study*. Herz, 2015. **40**(4): 709-15.
166. Muresan, L, et al., *The Role of NT-proBNP in the Diagnosis of Ventricular Arrhythmias in Patients with Systemic Sclerosis*. Iran J Public Health, 2017. **46**(7): 906-916.
167. Rodriguez-Reyna, TS, et al., *Myocardial fibrosis detected by magnetic resonance imaging, elevated U-CRP and higher mRSS are predictors of cardiovascular complications in systemic sclerosis (SSc) patients*. Semin Arthritis Rheum, 2019. **49**(2): 273-278.
168. Rabquer, BJ, et al., *The proadhesive phenotype of systemic sclerosis skin promotes myeloid cell adhesion via ICAM-1 and VCAM-1*. Rheumatology (Oxford), 2009. **48**(7): 734-40.
169. Denton, CP, et al., *Serial circulating adhesion molecule levels reflect disease severity in systemic sclerosis*. Br J Rheumatol, 1995. **34**(11): 1048-54.
170. Ihn, H, et al., *Circulating intercellular adhesion molecule-1 in the sera of patients with systemic sclerosis: enhancement by inflammatory cytokines*. Br J Rheumatol, 1997. **36**(12): 1270-5.
171. Pehlivan, Y, et al., *Serum leptin, resistin and TNF-alpha levels in patients with systemic sclerosis: the role of adipokines in scleroderma*. Int J Rheum Dis, 2012. **15**(4): 374-9.
172. McCoy, MK, et al., *TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease*. J Neuroinflammation, 2008. **5**: 45.
173. Huang, G, et al., *Potential role of full-length and nonfull-length progranulin in affecting aortic valve calcification*. J Mol Cell Cardiol, 2020. **141**: 93-104.
174. Chen, Q, et al., *Progranulin is essential for bone homeostasis and immunology*. Ann N Y Acad Sci, 2022. **1518**(1): 58-68.
175. Lorincz, H, et al., *Crucial Regulatory Role of Organokines in Relation to Metabolic Changes in Non-Diabetic Obesity*. Metabolites, 2023. **13**(2): 270.
176. Jian, J, et al., *Insights into the role of progranulin in immunity, infection, and inflammation*. J Leukoc Biol, 2013. **93**(2): 199-208.
177. Jian, J, et al., *Progranulin: A key player in autoimmune diseases*. Cytokine, 2018. **101**: 48-55.
178. Lan, YJ, et al., *Progranulin as a Potential Therapeutic Target in Immune-Mediated Diseases*. J Inflamm Res, 2021. **14**: 6543-6556.
179. Yoo, W, et al., *Progranulin attenuates liver fibrosis by downregulating the inflammatory response*. Cell Death Dis, 2019. **10**(10): 758.
180. Albeltagy, ES, et al., *Potential value of serum Progranulin as a biomarker for the presence and severity of micro vascular complications among Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus*. J Diabetes Metab Disord, 2019. **18**(1): 217-228.

181. Yoo, HJ, et al., *Implication of progranulin and C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) on inflammation and atherosclerosis in subjects with or without metabolic syndrome*. PLoS One, 2013. **8**(2): e55744.
182. Alyahya, AM, *The role of progranulin in ischemic heart disease and its related risk factors*. Eur J Pharm Sci, 2022. **175**: 106215.
183. Sasaki, T, et al., *Progranulin deficiency exacerbates cardiac remodeling after myocardial infarction*. FASEB Bioadv, 2023. **5**(10): 395-411.
184. Qu, H, et al., *Plasma progranulin concentrations are increased in patients with type 2 diabetes and obesity and correlated with insulin resistance*. Mediators Inflamm, 2013. **2013**: 360190.
185. Klemm, P, et al., *Progranulin autoantibodies in systemic sclerosis and autoimmune connective tissue disorders: A preliminary study*. Immun Inflamm Dis, 2019. **7**(4): 271-275.
186. Snarskaya, ES, et al., *Localized scleroderma: actual insights and new biomarkers*. Int J Dermatol, 2022. **61**(6): 667-674.
187. Ferraz-Amaro, I, et al., *HDL cholesterol efflux capacity and lipid profile in patients with systemic sclerosis*. Arthritis Res Ther, 2021. **23**(1): 62.
188. Kotyla, PJ, et al., *Serum lipid profile in patients with systemic sclerosis: relationship to the thyreometabolic state*. Rheumatol Int, 2006. **26**(6): 583-4.
189. Lippi, G, et al., *Lipoprotein[a] and the lipid profile in patients with systemic sclerosis*. Clin Chim Acta, 2006. **364**(1-2): 345-8.
190. Gonzalez-Gay, MA, et al., *Inflammation and lipid profile in rheumatoid arthritis: bridging an apparent paradox*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(7): 1281-3.
191. Matsuura, E, et al., *Oxidized LDL/beta2-glycoprotein I complexes: new aspects in atherosclerosis*. Lupus, 2005. **14**(9): 736-41.
192. Zhao, JH, et al., *Serum adipokines levels in patients with systemic sclerosis: A meta-analysis*. Mod Rheumatol, 2017. **27**(2): 298-305.
193. Michalska-Jakubus, M, et al., *Clinical associations of serum leptin and leptin/adiponectin ratio in systemic sclerosis*. Postepy Dermatol Alergol, 2019. **36**(3): 325-338.
194. Kahan, A, et al., *Cardiac complications of systemic sclerosis*. Rheumatology (Oxford), 2009. **48 Suppl 3**: 45-8.
195. Denton, CP, et al., *The 2024 British Society for Rheumatology guideline for management of systemic sclerosis*. Rheumatology (Oxford), 2024. **63**(11): 2956-2975.
196. Postema, PG, et al., *The measurement of the QT interval*. Curr Cardiol Rev, 2014. **10**(3): 287-94.
197. Savelieva, I, et al., *Agreement and reproducibility of automatic versus manual measurement of QT interval and QT dispersion*. Am J Cardiol, 1998. **81**(4): 471-7.
198. Pall, A, et al., *Hemodiafiltration and hemodialysis differently affect P wave duration and dispersion on the surface electrocardiogram*. Int Urol Nephrol, 2016. **48**(2): 271-7.
199. Sebestyen, V, et al., *Progranulin, sICAM-1, and sVCAM-1 May Predict an Increased Risk for Ventricular Arrhythmias in Patients with Systemic Sclerosis*. Int J Mol Sci, 2024. **25**(13): 7380.
200. Lengyel, C, et al., *Increased short-term variability of the QT interval in professional soccer players: possible implications for arrhythmia prediction*. PLoS One, 2011. **6**(4): e18751.
201. Pueyo, E, et al., *A multiscale investigation of repolarization variability and its role in cardiac arrhythmogenesis*. Biophys J, 2011. **101**(12): 2892-902.

202. Varro, A. et al., *Possible mechanisms of sudden cardiac death in top athletes: a basic cardiac electrophysiological point of view*. Pflugers Arch, 2010. **460**(1): 31-40.
203. Juhasz, I, et al., *Afamin Levels and Their Correlation with Oxidative and Lipid Parameters in Non-diabetic, Obese Patients*. Biomolecules, 2022. **12**(1): 116.
204. Mavrogeni, S, et al., *Cardiac magnetic resonance predicts ventricular arrhythmias in scleroderma: the Scleroderma Arrhythmia Clinical Utility Study (SAnCtUS)*. Rheumatology (Oxford), 2020. **59**(8): 1938-1948.
205. D'Andrea, A, et al., *Myocardial and vascular dysfunction in systemic sclerosis: the potential role of noninvasive assessment in asymptomatic patients*. Int J Cardiol, 2007. **121**(3): 298-301.
206. Trapiella-Martinez, L, et al., *Very early and early systemic sclerosis in the Spanish scleroderma Registry (RESCLE) cohort*. Autoimmun Rev, 2017. **16**(8): 796-802.
207. Draeger, HT, et al., *Right bundle branch block: a predictor of mortality in early systemic sclerosis*. PLoS One, 2013. **8**(10): e78808.
208. Bayar, N, et al., *The importance of fragmented QRS in the early detection of cardiac involvement in patients with systemic sclerosis*. Anatol J Cardiol, 2015. **15**(3): 209-12.
209. Tigen, K, et al., *Regional myocardial dysfunction assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in systemic sclerosis patients with fragmented QRS complexes*. J Electrocardiol, 2014. **47**(5): 677-83.
210. Nordin, A, et al., *Electrocardiography in 110 patients with systemic sclerosis: a cross-sectional comparison with population-based controls*. Scand J Rheumatol, 2014. **43**(3): 221-5.
211. Gupta, DK, et al., *Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48*. Eur Heart J, 2014. **35**(22): 1457-65.
212. Pastori, D, et al., *Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort*. Mayo Clin Proc, 2019. **94**(7): 1261-1267.
213. Menichelli, D, et al., *Atrial fibrillation pattern, left atrial diameter and risk of cardiovascular events and mortality. A prospective multicenter cohort study*. Int J Clin Pract, 2021. **75**(3): e13771.
214. Heitmann, KA, et al., *Associations between physical activity, left atrial size and incident atrial fibrillation: the Tromso Study 1994-2016*. Open Heart, 2022. **9**(1): e001823.
215. Pirruccello, JP, et al., *Deep learning of left atrial structure and function provides link to atrial fibrillation risk*. Nat Commun, 2024. **15**(1): 4304.
216. Lim, TK, et al., *Increased left atrial volume index is an independent predictor of raised serum natriuretic peptide in patients with suspected heart failure but normal left ventricular ejection fraction: Implication for diagnosis of diastolic heart failure*. Eur J Heart Fail, 2006. **8**(1): 38-45.
217. Vaziri, SM, et al., *Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study*. Circulation, 1994. **89**(2): 724-30.
218. Sahn, DJ, et al., *Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements*. Circulation, 1978. **58**(6): 1072-83.
219. Lester, SJ, et al., *Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size*. Am J Cardiol, 1999. **84**(7): 829-32.
220. Lang, RM, et al., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015. **16**(3): 233-70.

221. Artang, R, et al., *Left atrial volume measurement with automated border detection by 3-dimensional echocardiography: comparison with Magnetic Resonance Imaging*. Cardiovasc Ultrasound, 2009. **31**(7): 16.
222. Porpaczy, A, et al., *Left atrial stiffness is superior to volume and strain parameters in predicting elevated NT-proBNP levels in systemic sclerosis patients*. Int J Cardiovasc Imaging, 2019. **35**(10): 1795-1802.
223. Mathai, SC, et al., *Tricuspid annular plane systolic excursion is a robust outcome measure in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension*. J Rheumatol, 2011. **38**(11): 2410-8.
224. Cioffi, G, et al., *Prevalence and Factors Associated with Subclinical Left Ventricular Systolic Dysfunction Evaluated by Mid-Wall Mechanics in Rheumatoid Arthritis*. Echocardiography, 2016. **33**(9): 1290-9.
225. Colalillo, A, et al., *The role of TAPSE/sPAP ratio in predicting pulmonary hypertension and mortality in the systemic sclerosis EUSTAR cohort*. Autoimmun Rev, 2023. **22**(4): 103290.
226. Ross, L, et al., *The clinical implications of left ventricular diastolic dysfunction in systemic sclerosis*. Clin Exp Rheumatol, 2022. **40**(10): 1986-1992.
227. Yan, W, et al., *Association between systemic sclerosis and left ventricle dysfunction: Findings from observational studies*. Heliyon, 2023. **9**(3): e14110.
228. Norouzi, S, et al., *Ventricular and atrial function assessment with transthoracic echocardiography in patients with rheumatic inflammatory disease*. Egypt Heart J, 2022. **74**(1): 81.
229. Barsotti, SS, et al., *High sensitivity troponin might be a marker of subclinical scleroderma heart involvement: a preliminary study*. J Scleroderma Relat Disord, 2017. **2**(3): 183-187.
230. Ross, L, et al., *Are troponin and B-type natriuretic peptides useful biomarkers for the diagnosis of systemic sclerosis heart involvement? A systematic literature review*. Semin Arthritis Rheum, 2021. **51**(1): 299-309.
231. Jha, M, et al., *NT-proBNP, hs-cTnT, and CRP predict the risk of cardiopulmonary outcomes in systemic sclerosis: Findings from the Canadian Scleroderma Research Group*. J Scleroderma Relat Disord, 2022. **7**(1): 62-70.
232. Ding, WY, et al., *Relationship between lipoproteins, thrombosis, and atrial fibrillation*. Cardiovasc Res, 2022. **118**(3): 716-731.
233. Fauchier, L, et al., *Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(8): 828-35.
234. Maixent, JM, et al., *Remodeling of Na,K-ATPase, and membrane fluidity after atrial fibrillation in sheep*. J Recept Signal Transduct Res, 2002. **22**(1-4): 201-11.
235. Zhong, X, et al., *Association between serum apolipoprotein AI and atrial fibrillation in the Chinese population: a case-control study*. BMC Cardiovasc Disord, 2023. **23**(1): 269.
236. Malajczuk, CJ, et al., *Structure and intermolecular interactions in spheroidal high-density lipoprotein subpopulations*. J Struct Biol X, 2021. **5**: 100042.
237. Huang, C, et al., *Proteomic and functional analysis of HDL subclasses in humans and rats: a proof-of-concept study*. Lipids Health Dis, 2023. **22**(1): 86.
238. Sacks, FM, et al., *Protein-based HDL subspecies: Rationale and association with cardiovascular disease, diabetes, stroke, and dementia*. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2022. **1867**(9): 159182.

239. Gaal, K, et al., *High-density lipoprotein antioxidant capacity, subpopulation distribution and paraoxonase-1 activity in patients with systemic lupus erythematosus*. *Lipids Health Dis*, 2016. **15**: 60.
240. Radikova, Z, et al., *LDL and HDL lipoprotein subfractions in multiple sclerosis patients with decreased insulin sensitivity*. *Endocr Regul*, 2018. **52**(3): 139-145.
241. Liu, T, et al., *Association between Intermediate-Density Lipoprotein Particles and the Progression of Carotid Atherosclerosis: A Community-Based Cohort Study*. *J Atheroscler Thromb*, 2023. **30**(11): 1644-1660.
242. Rizzo, M, et al., *Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in drug-naive patients with early rheumatoid arthritis*. *Atherosclerosis*, 2009. **207**(2): 502-6.
243. Lorincz, H, et al., *Impaired Organokine Regulation in Non-Diabetic Obese Subjects: Halfway to the Cardiometabolic Danger Zone*. *Int J Mol Sci*, 2023. **24**(4): 4115.
244. Rietzschel, E, et al., *High-sensitive C-reactive protein: universal prognostic and causative biomarker in heart disease?* *Biomark Med*, 2012. **6**(1): 19-34.
245. Deepak, D, et al., *The influence of growth hormone replacement on peripheral inflammatory and cardiovascular risk markers in adults with severe growth hormone deficiency*. *Growth Horm IGF Res*, 2010. **20**(3): 220-5.
246. Gazzaruso, C, et al., *Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH--an update*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. **99**(1): 18-29.
247. Thakkar, V, et al., *Increased serum levels of adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 in systemic sclerosis are not specific for pulmonary manifestations*. *Clin Rheumatol*, 2018. **37**(6): 1563-1571.
248. Pacholczak-Madej, R, et al., *Endothelial dysfunction in patients with systemic sclerosis*. *Postepy Dermatol Alergol*, 2020. **37**(4): 495-502.
249. Tonjes, A, et al., *Genome-wide meta-analysis identifies novel determinants of circulating serum progranulin*. *Hum Mol Genet*, 2018. **27**(3): 546-558.
250. Ahmed, Z, et al., *Progranulin in frontotemporal lobar degeneration and neuroinflammation*. *J Neuroinflammation*, 2007. **11**(4): 7.
251. Kurnellas, M, et al., *Latozinemab, a novel progranulin-elevating therapy for frontotemporal dementia*. *J Transl Med*, 2023. **21**(1): 387.
252. Kaur, J, et al., *Serum progranulin/tumor necrosis factor-alpha ratio as independent predictor of systolic blood pressure in overweight hypertensive patients: a cross-sectional study*. *Egypt Heart J*, 2020. **72**(1): 25.
253. Schlatzer, D, et al., *Novel urinary protein biomarkers predicting the development of microalbuminuria and renal function decline in type 1 diabetes*. *Diabetes Care*, 2012. **35**(3): 549-55.
254. Alyahya, AM, et al., *The Effects of Progranulin in a Rat Model of Acute Myocardial Ischemia/Reperfusion are Mediated by Activation of the P13K/Akt Signaling Pathway*. *Med Sci Monit Basic Res*, 2019. **25**: 229-237.
255. Miyagawa, T, et al., *Progranulin overproduction due to constitutively activated c-Abl/PKC-delta/Fli1 pathway contributes to the resistance of dermal fibroblasts to the anti-fibrotic effect of tumor necrosis factor-alpha in localized scleroderma*. *J Dermatol Sci*, 2018. **92**(2): 207-214.
256. Jiao, J, et al., *MicroRNA-29b regulates the expression level of human progranulin, a secreted glycoprotein implicated in frontotemporal dementia*. *PLoS One*, 2010. **5**(5): e10551.

257. Hwang, HJ, et al., *Progranulin protects vascular endothelium against atherosclerotic inflammatory reaction via Akt/eNOS and nuclear factor-kappaB pathways*. PLoS One, 2013. **8**(9): e76679.
258. Yoon, T, et al., *Serum progranulin as a predictive marker for high activity of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*. J Clin Lab Anal, 2021. **35**(11): e24048.
259. Nadro, B, et al., *Determination of Serum Progranulin in Patients with Untreated Familial Hypercholesterolemia*. Biomedicines, 2022. **10**(4): 771.
260. Alba, MA, et al., *Early- versus late-onset systemic sclerosis: differences in clinical presentation and outcome in 1037 patients*. Medicine (Baltimore), 2014. **93**(2): 73-81.

## 12. Saját közlemények



**DEBRECENI  
EGYETEM**

DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR  
H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/409/2025.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Borbásné Sebestyén Veronika  
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Borbásné Sebestyén, V., Ujvárosy, D., Ratku, B., Lőrincz, H., Csiha, S., Tari, D., Majai, G., Somodi, S., Szűcs, G., Harangi, M., Szabó, Z.: Inflammatory Biomarkers and Lipid Parameters May Predict an Increased Risk for Atrial Arrhythmias in Patients with Systemic Sclerosis.  
*Biomedicines*. 13 (1), 1-15, 2025.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines13010220>  
IF: 3.9 (2024)
2. Borbásné Sebestyén, V., Ratku, B., Ujvárosy, D., Lőrincz, H., Tari, D., Végh, L., Majai, G., Somodi, S., Páll, D., Szűcs, G., Harangi, M., Szabó, Z.: Progranulin, sICAM-1, and sVCAM-1 May Predict an Increased Risk for Ventricular Arrhythmias in Patients with Systemic Sclerosis.  
*Int. J. Mol. Sci.* 25 (13), 1-13, 2024.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms25137380>  
IF: 4.9
3. Borbásné Sebestyén, V., Szűcs, G., Páll, D., Ujvárosy, D., Ötvös, T., Csige, I., Pataki, T., Lőrincz, I., Szabó, Z.: Electrocardiographic markers for the prediction of ventricular arrhythmias in patients with systemic sclerosis.  
*RHEUMATOLOGY*. 59 (3), 478-486, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez644>  
IF: 7.58





**További közlemények**

4. Ratku, B., Lőrincz, H., Csiha, S., **Borbásné Sebestyén, V.**, Berta, E., Bodor, M., Nagy, E. V., Szabó, Z., Harangi, M., Somodi, S.: Serum afamin and its implications in adult growth hormone deficiency: a prospective GH-withdrawal study.  
*Front Endocrinol (Lausanne)*. 15, 1-13, 2024.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2024.1348046>  
IF: 4.6
5. Ratku, B., **Borbásné Sebestyén, V.**, Szelesné Árokszállási, A., Erdei, A., Berta, E., Szabó, Z., Bodor, M., Nagy, E. V., Somodi, S.: A felnőttkori növekedéshormon-hiány szív- és érrendszeri szövődményei.  
*Orv. hetil.* 164 (41), 1616-1627, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2023.32890>  
IF: 0.8
6. Ratku, B., **Borbásné Sebestyén, V.**, Erdei, A., Nagy, E. V., Szabó, Z., Somodi, S.: Effects of adult growth hormone deficiency and replacement therapy on the cardiometabolic risk profile.  
*Pituitary*. 25 (2), 211-228, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-022-01207-1>  
IF: 3.8
7. **Borbásné Sebestyén, V.**, Nagy, É., Mocsár, G., Volkó, J., Szilágyi, O., Kenesei, Á., Panyi, G., Tóth, K. Á., Hajdu, P., Vámosi, G.: Role of C-Terminal Domain and Membrane Potential in the Mobility of Kv1.3 Channels in Immune Synapse Forming T Cells.  
*Int. J. Mol. Sci.* 23 (6), 1-16, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23063313>  
IF: 5.6
8. Ujvárosy, D., **Borbásné Sebestyén, V.**, Ötvös, T., Ratku, B., Lőrincz, I., Szűk, T., Csanádi, Z., Berényi, E., Szabó, Z.: Cardiopulmonary Resuscitation With Mechanical Chest Compression Device During Percutaneous Coronary Intervention: a case report.  
*Front. Cardiovasc. Med.* 8, 1-6, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.614493>  
IF: 5.846
9. Szabó, Z., Ujvárosy, D., Ötvös, T., **Borbásné Sebestyén, V.**, Nánási, P. P.: Handling of ventricular fibrillation in the emergency setting.  
*Front. Pharmacol.* 10, 1640, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2019.01640>  
IF: 5.81





10. Ujvárosy, D., **Borbásné Sebestyén, V.**, Pataki, T., Ötvös, T., Lőrincz, I., Paragh, G., Szabó, Z.:  
Cardiovascular risk factors differently affect the survival of patients undergoing manual or  
mechanical resuscitation.  
*BMC Cardiovasc Disord.* 18 (1), 1-7, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-018-0962-6>  
IF: 1.947
11. Pál, L., Bujdosó, O., Szűcs, S., Baranyi, G., **Borbásné Sebestyén, V.**, Vámosi, G., Rácz, G.,  
Ádány, R., McKee, M., Árnas, E.: How do methanol and higher alcohols found in alcoholic  
beverages affect membrane fluidity and migration of granulocytes?  
*J. Food Biochem.* 42 (5), 1-8, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jfbc.12593>  
IF: 1.358
12. Nagy, É., Mocsár, G., **Borbásné Sebestyén, V.**, Volkó, J., Papp, F., Tóth, K., Damjanovich, S.,  
Panyi, G., Waldmann, T. A., Dóczy-Bodnár, A., Vámosi, G.: Membrane Potential Distinctly  
Modulates Mobility and Signaling of IL-2 and IL-15 Receptors in T Cells.  
*Biophys. J.* 114 (10), 2473-2482, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2018.04.038>  
IF: 3.665
13. Szabó, Z., **Borbásné Sebestyén, V.**, Ujvárosy, D., Ötvös, T., Végh, L., Lőrincz, I.: A  
pitvarfibrilláció sürgősségi diagnosztikája és kezelése az újabb adatok tükrében.  
*Magyar Mentésügy.* 31 (1), 24-33, 2017.
14. Páll, A., **Borbásné Sebestyén, V.**, Czifra, Á., Becs, G., Anupam, A., Zarjou, A., Paragh, G.,  
Lőrincz, I., Balla, J., Szabó, Z.: The disparate effect of hemodialysis and hemodiafiltration on  
T-wave-peak-to-end interval (Tpe) and Tpe/QT ratio of the surface electrocardiogram.  
*Trauma Emerg. Care.* 2 (4), 1-6, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.15761/TEC.1000142>
15. Páll, A., Czifra, Á., **Borbásné Sebestyén, V.**, Becs, G., Kun, C., Balla, J., Paragh, G., Lőrincz, I.,  
Páll, D., Padra, J. T., Agarwal, A., Zarjou, A., Szabó, Z.: Hemodiafiltration and hemodialysis  
differently affect P wave duration and dispersion on the surface electrocardiogram.  
*Int. Urol. Nephrol.* 48 (2), 271-277, 2016.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-015-1144-4>  
IF: 1.564
16. **Borbásné Sebestyén, V.**, Szabó, Z.: The role of electrocardiographic markers in the prevention  
of atrial and ventricular arrhythmias.  
In: Echocardiography in Heart Failure and Cardiac Electrophysiology. Ed.: Umashankar  
Lakshmanadoss, InTech, [s.n.], 13-34, 2016.





17. Borbásné Sebestyén, V., Szabó, Z.: The Value of P Wave Interval and Dispersion in the Prediction of Atrial Fibrillation in the Emergency Setting.  
*Austin Emerg. Med.* 2 (9), 1-2, 2016.
18. Czifra, Á., Páll, A., Borbásné Sebestyén, V., Barta, K., Lőrincz, I., Balla, J., Paragh, G., Szabó, Z.: Végstádiumú vesebetegség és kamrai szívritmuszavarok: a hemodialízis és a hemodiafiltráció a kamrai repolarizációt eltérően befolyásolja.  
*Orv. Hetil.* 156 (12), 463-471, 2015.  
IF: 0.291

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 51,661

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
16,38

A DEENK a Jelölt által a Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2025.06.18.

