

DOKTORI (PHD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**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.

**A PITVARI ÉS KAMRAI SZÍVRITMUSZAVAROK ELŐREJELZÉSE ÉS  
RIZIKÓBECSLÉSE SZISZTÉMÁS SZKLERÓZISBAN**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében  
egészségtudományok tudományágban.

Írta: Borbásné Dr. Sebestyén Veronika, okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Egészségtudományok doktori iskolája Anyagsere és  
Endokrin betegségek megelőzése és kontrollja program keretében.

Témavezető: Prof. Dr. Szabó Zoltán, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Balázs Margit, az MTA doktora

tagok: Dr. Varga Éva, PhD

Dr. Clemens Marcell, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Sürgősségi Orvostani  
Tanszék könyvtár, 2025.10.22. 10:00

Az értekezés bírálói:

Dr. Barta Judit, PhD

Prof. Dr. Márk László, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Balázs Margit, az MTA doktora

tagok: Dr. Barta Judit, PhD

Prof. Dr. Márk László, PhD

Dr. Varga Éva, PhD

Dr. Clemens Marcell, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Sürgősségi Orvostani  
Tanszék tanterem, 2025.10.22. 14:00

## 1. BEVEZETÉS

A szisztémás szklerózis (SSc) egy autoimmun betegség, melyre a mikrovaszkulátúra diffúz károsodása, endotél diszfunkció, valamint a bőr és a belső szervek fibrotikus átalakulása jellemző.

Primer szívérintettség az SSc betegek 15%-ánál figyelhető meg, míg szekunder szívérintettség a betegek további 20%-ánál is kialakulhat. A kardiális tényezők miatt létrejövő halálozás pedig az SSc betegek összmortalitásának 20-30%-át teszi ki, melynek 6%-a valamilyen aritmia esemény következménye. Ezek alapján elmondható, hogy a klinikailag is manifesztálódó szívérintettség a betegség fontos prognosztikai faktora, és jelentősen rontja a túlélést.

A fibrózis mellett a folyamatosan fennálló gyulladás és az autonóm idegrendszer diszfunkciója együttesen vezethetnek a szív-érrendszeri szövődmények, így akár szívritmuszavarok kialakulásához is, már a betegség korai szakaszában. A leggyakrabban kialakuló aritmiák a pitvarfibrilláció, a szupraventrikuláris tahikardia, a ventrikuláris extraszisztolék és a ventrikuláris tahikardia. A hirtelen szívhalál pedig az SSc betegek 1-3,3%-ában fordul elő.

A szklerodermás betegek szívérintettség kapcsán kialakuló kedvezőtlen halálzási mutatói miatt ezen betegek kardiológiai követése elengedhetetlen. Ennek részeként leggyakrabban az elektrokardiográfiás, az echokardiográfiás és laborvizsgálatokat hívják segítségül a nagy felbontású CT és szív MR vizsgálatok mellett.

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 veszélyeztett betegek mihamarabbi felismerésében.

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

## **2. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ**

### **2.1. SZKLERODERMA SZÍVÉRINTETTSÉG**

Az SSc előfordulási gyakorisága világszerte nagyon változó, incidenciája 0,2–300 eset/millió fő/év. Jellemzően 45 és 65 éves életkor között, inkább a női populáció körében fordul elő. A szisztémás szklerózis kórképen belül 2 fő alcsoport képezhető: a diffúz cutan szisztémás szklerózis (dcSSc) és a limitált cutan szisztémás szklerózis (lcSSc). A dcSSc esetén súlyosabb tünetek, kiterjedtebb belszervi érintettség és magasabb mortalitás jellemző, mint a lcSSc kórforma előfordulásakor.

A szkleroderma szívérntettség már a betegség korai szakaszában is kialakulhat, melyet a szívizomzat fibrózisa és a jelen lévő folyamatos autoimmun gyulladás, illetve vaszkulopátia eredményezhet. Megjelenhet a szívizomzat tünetmentes, fokális fibrózisaként, de akár miokarditisz, perikarditisz, endokarditisz, szívelégtelenség, ingerületvezetési zavarok, aritmia események, illetve hirtelen szívhalál képében is. Elmondható, hogy SSc betegekben a kardiovaszkuláris események kialakulásának kockázata több mint kétszerese az egészséges kontroll személyekben észlelthez képest. Továbbá az SSc betegek körében az esetek 65%-ában a halál oka a betegség valamilyen pulmonális vagy kardiális manifesztációjának következménye.

### **2.2. SZKLERODERMA ÉS RITMUSZAVAROK**

Szklerodermás betegek esetén az autoimmun gyulladáso 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. A kórkép részeként fellépő pulmonalis artériás

hipertónia (PAH) következtében a szívben másodlagosan kialakuló strukturális változások (pl. pitvari és kamrai dilatáció, kamrafal megvastagodás, újonnan megjelenő billentyűelégtelenségek stb.), továbbá a koronária vazokonstrikció miatt létrejövő iszkémiás károsodás, és a keringő  $\beta$ -adrenerg receptor ellenes autoantitestek egyaránt fokozhatják az aritmia rizikót SSc esetén.

Egy svéd szklerodermás populáció klinikai adatait vizsgáló tanulmányban az aritmiák incidenciája 255/10000 fő/év volt. Az aritmia epizódok pedig már a betegség korai fázisában is jellemzőek és jelenlétük fokozott mortalitással jár (2,2x kockázat). A szklerodermás betegek 32-66%-ánál észlelhető valamilyen szupraventrikuláris aritmia, melyek közül leggyakrabban a szupraventrikuláris extraszisztólia fordul elő (2,6-90%). Pitvarfibrilláció (PF) a szklerodermás betegek 1,8-36,7%-ánál alakul ki. Kutatási eredmények igazolják, hogy már 1-2 évvel az autoimmun kórkép felismerését követően az SSc betegek akár 7-13%-ában kialakulhat kamrai tahikardia. Egy 13609 szklerodermás beteg adatait felhasználó metaanalízis során pedig azt találták, hogy a hirtelen szívhalál éves előfordulási (1-3,3%) 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 szklerodermás betegek esetében.

### **2.3. PITVARI ÉS KAMRAI RITMUSZAVAROK ELEKTROKARDIOGRÁFIÁS (EKG) DIAGNOSZTIKÁJA SSC BETEGEKBEN**

Az EKG regisztrátumokon a pitvari szívizomzat depolarizációját a P hullám testesíti meg. A P hullám morfológiájának és időbeniségének változásai tehát a pitvari szívizomzat elektromos abnormalitásaira utalnak, így számos kórállapot előrejelzésében és felismerésében segíthetnek.

Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a P hullám intervallum (P int) nagysága arányos a pitvari vezetési idővel. 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, hiszen a P int megnyúlása a pitvari vezetési idő megnyúlására utal. 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. 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.

Azon kívül, hogy szklerodermás betegek körében a maximális P hullám intervallum (P max) és a pitvari miokardium térbeli inhomogenitását jellemző P hullám diszperzió (Pd) megnyúlását leírták, azt is észlelték, hogy a felszíni EKG standard II-es elvezetésében mérhető P hullám amplitúdó értéke pozitívan korrelált a jobb szívfél katéterezés során észlelt átlagos pulmonális artériás nyomással.

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 vulnerabilitást eredményez. A felszíni EKG-n ez a jelenség a QT intervallum megnyúlásaként is megjelenhet, mely segíthet a megnövekedett kamrai aritmia rizikójú betegek felismerésében. A QT int a Q hullám kezdő pontjától a T hullám leszálló szára és az izoelektromos vonal által képzett metszéspontig terjed. A QT intervallum hosszát a szívfrekvencia jelentősen befolyásolja, így a gyakorlatban a szívfrekvenciára korrigált QT intervallum (QTc) alkalmazása is elterjedt. A kamrai miokardium térbeli inhomogenitásának leírására a QT intervallum diszperziót (QTd) hívhatjuk segítségül, mely az egyén felszíni EKG-ján az elvezetések közt észlelhető leghosszabb és legrövidebb QT intervallumainak

különbségeként adható meg. 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. További kamrai aritmia marker még a T hullám csúcs-vég távolság (Tpe), melynek megnyúlása szintén megnövekedett kamrai aritmia vulnerabilitásra utalhat. A T hullám legmagasabb pontja, valamint a T hullám leszálló szára és az izoelektromos vonal metszéspontja közti szakaszként írható le. A Tpe és az adott elvezetésben leolvasható maximális QT intervallum (QT max) hányadosaként definiálható aritmogenitási index (AIX) jó prediktora lehet a hirtelen szívhalál, valamint a pontfordulós kamrai tahikardia (ún. torsades de pointes) kialakulásának.

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 SSc betegekben a QTc és a QTd megnyúlt az egészséges kontroll személyekhez képest. 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. Továbbá ismert, hogy a Tpe, valamint az AIX értéke is megnyúlt a szklerodermás csoportban, a kontrollhoz viszonyítva.

#### **2.4. ECHOKARDIOGRÁFIA AZ SSC BETEGEK SZÍVÉRINTETTSÉGÉNEK MEGÍTÉLÉSÉBEN**

Az szkleroderma szívérintettség korai diagnózisának és követésének egyik alappillére az évenkénti transztorakális echokardiográfiás vizsgálat. Ezt manapság a 2D, vagy 3D speckle tracking echokardiográfiás (STE) technikák alkalmazásával is kiegészíthetik. Ismert, hogy a szklerodermás betegek 69%-ánál található valamilyen eltérés szívultrahang vizsgálat során. A bal kamra szisztolés funkciója jellemzően nem sérül az SSc kezdeti szakaszában, azonban a jobb kamrai szisztolés nyomás (JKNY)

növekedése, a tricuspidalis annulusz sík szisztolés elmozdulásának (TAPSE) kis mértékű csökkenése, a bal kamrai töltőnyomás ( $E/e'$ ) növekedése már ilyenkor is megfigyelhető, mely korai diasztolés funkcióváltozásra, azaz diasztolés diszfunkcióra utal. Ezek mellett csökkent mitrális E/A érték, a vena cava inferior átmérőjének jelentős növekedése, perikardiális folyadékgyülem, billentyűérelgtelenség is gyakorta előfordul. Jellemzően a bal pitvari volumen és a bal pitvari area értéke is nagyobb SSc betegeknél a kontroll populációval összevetve, továbbá csökkent a bal pitvari ejekciós frakció és a bal pitvari strain paraméterek értéke. PAH-ban nem szenvedő SSc betegeknél pedig a jobb kamrai strain paraméterek csökkenése mellett, a jobb pitvari rezervoár és kondukt strain értékek csökkenését is észlelték.

## **2.5. A SZKLERODERMÁS BETEGEK KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓBECSLÉSÉBEN ALKALMAZHATÓ LABORATÓRIUMI MARKEREK**

### **2.5.1. 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. Továbbá a szív MR vizsgálattal igazolt miokardiális fibrózisban a CRP-szint emelkedése is megfigyelhető. A UK Systemic Sclerosis Study Group 2017-es ajánlása alapján pedig a HgbA1c és a lipidprofil éves kontrollja is javasolt SSc betegek esetén.

### **2.5.2. ADHÉZIÓS MOLEKULÁK**

Az intercelluláris adhéziós molekula 1 (ICAM-1) és a vaszkuláris sejt adhéziós molekula 1 (VCAM-1) a mieloid sejvonalba tartozó sejthalakok retencióját eredményezik a szklerodermás betegek bőrében, ami a bőr fibrotikus elfajulásának irányába hat. Ismert, hogy a VCAM-1 és ICAM-1 szérumszint is korrelál a betegség súlyosságával. A szklerodermás betegekben az autoimmun gyulladáshoz vezető folyamat részeként a szérumban a tumor nekrozis faktor alfa (TNF- $\alpha$ ) szint is megemelkedik, mely

az endotélium sérülését az ICAM-1 és a VCAM-1 adhéziós molekulák indukcióján keresztül is súlyosbítja.

### **2.5.3. PROGRANULIN**

Az utobbi évek kutatásai kimutatták, hogy a TNF- $\alpha$  jelátviteli útvonal aktivitását befolyásoló progranulin (PGRN) nevű organokin számos autoimmun betegségben védő szerepet tölthet be. Emellett állatkísérletes modellben bemutatták, hogy a PGRN-nak kardioprotektív szerepe lehet az anti-inflammatorikus, anti-aterogén, és antioxidáns hatásai révén. SSc betegekben progranulin ellenes autoantitestek jelenlétét is észlelték. Azt feltételezték, hogy ezen autoantitestek felfüggesztik a PGRN TNF- $\alpha$  ellenes hatását, ezáltal a fibrotikus folyamatok előrehaladásának irányába hatnak. A PGRN kardioprotektív hatásait számos helyen leírták, azonban szklerodermás betegek bőréből nyert fibroblasztok esetén a PGRN túltermelődését észlelték, így a hiperprogranulinémia a bőr fokozott fibrózisával is járhat.

### **2.5.4. LIPIDPARAMÉTEREK**

SSc betegek esetén az emelkedett kardiovaszkuláris kockázat kialakulásához hozzájárul a diszlipidémia jelenléte is. Szklerodermás betegeknél a korábbi kutatások emelkedett totál koleszterin (TC) és Lp(a), valamint csökkent LDL-C, HDL-C és Apo A-I szinteket írtak. Számos autoimmun betegségben beszámolnak az ún. lipid paradoxonról, miszerint a kezeletlen gyulladásozó betegségek esetén a szérum TC és LDL-C szintje alacsonyabb, melyet a szisztémás gyulladás lipidszint csökkentő hatásaként értékelnek.

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.

A leptin többek között szerepel a gyulladásoz 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). Az eddigi kutatások alapján a szisztémás szklerózis akut fellángolásakor a leptin szint szignifikánsan alacsonyabb a nyugvó állapottal összevetve, így a szérumban leptin szintje a betegség aktivitásával is összefüggést mutat.

### 3. CÉLKITŰZÉSEK

A szklerodermás betegekben jelen levő szívérintettség kapcsán a pitvari és a kamrai aritmia rizikó emelkedése, illetve a hirtelen szívhalál kialakulásának fokozott kockázata észlelhető, így kardiológiai követésük elengedhetetlen. Az ebben foglalt vizsgálatokkal kapcsolatban azonban még nincs egyezményes nemzetközi protokoll, így további erre alkalmas markerek meghatározása szükséges lehet.

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 korrigált QT intervallum
- QT intervallum diszperzió
- QT intervallum variabilitás
- T hullám csúcs-vég távolság
- aritmogenitási index

Célul 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 echokardiográfias paraméterek összefüggéseit vizsgálni a különböző gyulladáso és lipid paraméterekkel.

#### **4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK**

##### **4.1. A VIZSGÁLATI POPULÁCIÓ**

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 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.

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 Helsinki Deklarációban leírtaknak mindenben megfelelően.

## **4.2. ELEKTROKARDIOGRÁFIÁS MÉRÉSEK**

A betegekről standard 12-elvezetéses felszíni elektrokardiogram mellett digitális EKG regisztrátum is készült a CardioSys Plus EKG regisztráló hardver és szoftver segítségével (MDE GmbH, 69190 Walldorf, Németország). A készített EKG-regisztrátumok elemzését a CardioSys program (verzió: CardioSys CA-12, Logirex Kft., Budapest, Magyarország) segítségével végeztük el.

A pitvari aritmia markerek közül a P hullám intervallum (P int), a maximális P hullám intervallum (P max) és a P hullám diszperzió (Pd) meghatározását történt meg szoftveres úton. A P int elvezetésenként, öt egymást követő P hullám figyelembevételével számított átlagos P hullám intervallumként definiálható. A P max értékét az adott elvezetésben észlelt leghosszabb P hullám intervallumként állapítottuk meg. Emellett a digitális EKG regisztrátum 12 elvezetésében mért leghosszabb és legrövidebb P int különbségeként származtattuk a Pd értékét.

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) meghatározása történt meg szoftveres úton. A CardioSys 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, vagy ismételt analízist kérhettünk egy másik, alkalmasabb regisztrátum részlet alapján. A kamrafrekvenciához korrigált QT intervallumot a Bazett formula alkalmazásával számította a szoftver ( $QT_c = QT / \sqrt{RR}$ ). Emellett a QT-diszperzió értékét úgy határoztuk, hogy a digitális EKG regisztrátum 12 elvezetésében mérhető leghosszabb QT intervallum értékéből kivontuk a legrövidebb QT intervallum értékét. A Tpe meghatározása során a T hullám végének definiálására 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. Az AIX pedig az adott elvezetésben mért Tpe és az ebben az elvezetésben mért QT max hányadosaként képezhető. 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.

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 echokardiográfias vizsgálatokat Philips HDI ATL 5000 képképző 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 pulzatilis, 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, többek között 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.

#### **4.4. VÉRVÉTEL ÉS LABORATÓRIUM PARAMÉTEREK MEGHATÁROZÁSA**

A vérvétel a DE Sürgősségi Klinika triage helyiségeiben történt, mely során összesen 12 ml vér levétele történt meg natív és alvadásgátlót tartalmazó vérvételi csövekbe. 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 gélelektroforézis 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 (LDL-teszt kat. szám: 48-7002, HDL-teszt kat. szám: 48-9002, Quantimetrix Corp., Redondo Beach, Kalifornia, Egyesült Államok). Huszonöt µl szérum mintát mértek fel a poliakrilamidot tartalmazó üvegcső tetejére, majd szudán fekete festéket tartalmazó akrilamid oldattal keverték össze. Harminc 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. Az átlagos LDL méret (mean LDL size) szintén a Lipoware szoftver segítségével került meghatározásra (Quantimetrix Corp., Redondo Beach, Kalifornia, Egyesült Államok).

#### **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 változóról 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 statisztikai szignifikancia határa vizsgálatainkban  $p < 0,05$  volt.

## **5. EREDMÉNYEK**

### **5.1. A VIZSGÁLATI POPULÁCIÓ KLINIKAI ADATAI**

A tanulmányba bevont 26 fő szklerodermás beteg átlagéletkora  $56,82 \pm 2,27$  év, míg a kontrollcsoporté  $53,21 \pm 6,31$  év volt. Az összehasonlított csoportok sem a BMI, sem a nemek megoszlása szerint nem tértek el szignifikáns mértékben egymástól. 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. A populációnkban az átlagos mRSS  $8,62 \pm 3,05$  volt a vizsgálatunk idején. Vérnyomáscsökkentő gyógyszerelés tekintetében az SSc csoport tagjai közül nem szedtek szignifikánsan nagyobb számban ACE-gátló, ARB, NDHP-típusú Ca-csatorna blokkoló, illetve  $\beta$ -blokkoló hatású készítményeket a kontrollcsoport tagjaihoz képest, azonban szignifikánsan több SSc beteg szedett DHP-típusú Ca-csatorna blokkoló szert. A sztatinok és diuretikumok alkalmazásában sem észleltünk jelentős különbséget a két vizsgálati alpopuláció között. Társbetegségek tekintetében a hipertenzió, a GERD és a pajzsmirigy alulműködés előfordulási gyakorisága hasonló volt a két alpopulációban. SSc populációnk körében a leggyakrabban az antinukleáris antitest (ANA), a metafázis kromoszóma, az anti-topoizomeráz-I (Scl-70) és az anti-Ku autoantitestek pozitivitása fordult elő. Az észlelt

szkleroderma szervérintettségek közül a leggyakoribbak az intersticiális tüdőbetegség (16/26), a diasztolés diszfunkció (21/26) és a nyelőcső diszmotilitás (12/26) voltak a vizsgált populáció körében.

## 5.2. 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±13,4 msec vs. 92,9±18,2 msec,  $p<0,0001$ ; 102,8±15,3 msec vs. 113,5±20,9 msec,  $p<0,05$ , ebben a sorrendben). Azonban a pitvari depolarizáció térbeli inhomogenitását jellemző P hullám diszperzió (Pd) értékében e két populáció közt nem találtunk szignifikáns különbséget (43,1±9,6 msec vs. 44,1±10 msec,  $p=0,71$ ).

Továbbá betegeinkben a kamrai repolarizációt leíró EKG-markerek közül a QT intervallum, a Bazett formula alapján szívfrekvenciához korrigált QT intervallum (QTc), a QT diszperzió (QTd) és a QT variabilitás (QTV) 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). Emellett a T hullám csúcs-vég távolság (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  $p<0,001$ ).

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±0,57 vs. -2,69±0,69,  $p=0,68$  VES arány: -3,13±0,66 vs. -3,06±0,69,  $p=0,72$ ), azonban a ritmuszavarok előfordulása összességében jelentősen gyakoribb volt SSc-s betegek esetén. A kontrollcsoportban főként szinusz tahikardiás epizódok, illetve egy beteg esetén gyakori kamrai extraszisztolék (589 VES/24 óra) ábrázolódtak. Ezzel szemben

az SSc betegek közül 4 fő esetén paroxizmális pitvarfibrilláció, 2 páciens esetén pedig AV nodalis reentry tahikardiás (AVNRT) epizód, 6 fő esetén kamrai bigeminia, 4 fő esetén kamrai trigeminia epizódok kerültek rögzítésre. További egy esetben gyakori kamrai extraszisztólia (több mint 2000 VES/24 óra) igazolódott, 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.

A szklerodermás betegek esetén az idő alapú szívfrekvencia variabilitás 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 is alacsonyabb volt, bár ez a statisztikai szignifikancia szintjét nem érte el ( $3,15 \pm 1,5$  vs.  $2,52 \pm 1,2$ ,  $p = 0,1$ ).

Az echokardiográfias paraméterek tekintetében a bal pitvari harántátmérő esetén nem találtunk szignifikáns különbséget ( $37,2 \pm 3,8$  mm vs.  $39,1 \pm 4,5$  mm,  $p = 0,08$ ), míg a bal pitvari area értéke szignifikánsan nagyobbak adódott SSc betegek esetén ( $13,2 \pm 2,9$  cm<sup>2</sup> vs.  $16,1 \pm 4,6$  cm<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ). 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.  $56 \pm 6,08$  %,  $p = 0,13$ ). 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).

Vizsgálatunk során az EKG és echokardiográfias paraméterek között több összefüggést is észleltünk. A bal pitvari harántátmérő értéke pozitív összefüggést mutatott a P int értékével ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,05$ ). A bal kamrai tömeg és a bal kamrai tömegindex is szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a QT intervallum variabilitással ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,481$ ,  $p < 0,05$ ). 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 ( $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,49$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,55$ ,  $p<0,01$ , ebben a sorrendben).

### 5.3. LABORPARAMÉTEREK ELTÉRÉSEI

A szérumbiomarkereket vizsgálva a szklerodermás betegek NT-proBNP szintje és a cTnT szintje is jelentősen magasabb volt a kontrollcsoportéhoz viszonyítva (43 (17 – 70) ng/l vs. 120 (80 - 374) ng/l,  $p<0,0001$ ; 8 (5 - 10) ng/l vs. 17,8 (9,5 – 27,8) ng/l,  $p<0,01$ ). A korábbi tanulmányokban emelkedett kardiovaszkuláris rizikóval összefüggést mutató CRP szint tekintetében is emelkedést láttunk az SSc-s csoport esetében (2,69±0,96 mg/l vs. 5,04±1,07 mg/l,  $p<0,05$ ). A szérumbiológiai ICAM-1 és VCAM-1 szintek is szignifikánsan magasabbnak adódtak szklerodermás betegeink körében, míg a szérumbiológiai PGRN szint jelentősen nem tért el a két vizsgált csoport között (186,4±32 ng/ml vs. 230,2±76 ng/ml,  $p<0,01$ ; 586,2±98,1 ng/ml vs. 655,7±109,1 ng/ml,  $p<0,05$ ; 36,3±6,3 ng/ml vs. 37±9,1 ng/ml,  $p=0,73$ ). A szklerodermás betegek TC, LDL-C és Apo A-I értéke alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoporté (5,59±1,07 mol/l vs. 4,86±0,95 mmol/l,  $p<0,01$ ; 3,43±0,8 mmol/l vs. 2,99±0,6 mmol/l,  $p<0,05$ ; 1,5±0,2 g/l vs. 1,4±0,2 g/l,  $p<0,05$ ), azonban az Apo B és Lp(a) szintekben nem találtunk szignifikáns eltérést a két vizsgálati csoport között (1,06±0,25 g/l vs. 0,99±0,25 g/l,  $p=0,19$ ; 65 (35-138) mg/l vs. 64,5 (32,3-112,3) mg/l,  $p=0,39$ ). Szklerodermás betegeink oxidált LDL szintje kissé alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoportnál észlelt érték, de ez a különbség nem bizonyult szignifikánsnak (74,5±18,1 U/l vs. 67,3±18,7 U/l,  $p=0,28$ ).

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 (19,4±3,3% vs. 24,3±3,8%,  $p<0,0001$ ; 20±3,6% vs. 18,8±2,9,  $p=0,14$ ). A nagy LDL szubfrakció %-os aránya szignifikánsan alacsonyabb volt szklerodermásoknál (31,9±4,5% vs. 28,3±5,4,  $p<0,01$ ). A kis LDL szubfrakciók esetében a szklerodermás

betegek esetén észleltünk jelentősen nagyobb értéket a kontrollcsoporthoz képest ( $0,25\pm 0,4\%$  vs.  $1,9\pm 2,2\%$ ,  $p<0,0001$ ).

A nagy HDL %-os aránya magasabb, viszont a közepes és kis HDL % alacsonyabb volt SSc betegekben a kontrollcsoport adataival összevetve. 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 kontrollcsoport 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,  $p=0,06$ ).

#### **5.4. EKG ARITMIA MARKEREK ÉS LABORPARAMÉTEREK ÖSSZEFÜGGÉSEI**

A laborparaméterek közül a P hullám intervallum értékével az NT-proBNP szinten kívül a CRP és az LDL-C szintje is szignifikáns pozitív korrelációt mutatott ( $r=0,24$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,36$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,49$ ,  $p<0,01$  ebben a sorrendben) az SSc betegek körében. A további vizsgált, gyulladásos aktivitást jellemző paraméterek közül a szérum PGRN szint nem állt szignifikáns korrelációban a P int értékével ( $r=-0,003$ ,  $p=0,99$ ), míg a sICAM-1 és a sVCAM-1 szérum szintjei szignifikáns pozitív korrelációt mutattak vele ( $r=0,78$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,17$ ,  $p<0,01$ ). Emellett a fokozott ateroszklerózis kockázatra utaló oxLDL szintje pozitív korrelációt mutatott az emelkedett pitvari aritmia rizikóra utaló Pd értékével ( $r=0,26$ ,  $p<0,05$ ). A szérum leptin szint is szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a P max értékével ( $r=0,62$ ,  $p<0,001$ ).

Az EKG paraméterek lipid szubfrakciókkal való összefüggéseit vizsgálva azt észleltük, hogy a P hullám intervallum értéke a kis HDL aránnyal szignifikáns negatív, míg a nagy HDL aránnyal szignifikáns pozitív korrelációt mutatott ( $r=-0,41$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ). Érdekes módon a P int az Apo A-I szintjével is pozitív korrelációt mutatott ( $r=0,54$ ,  $p<0,01$ ).

A kamrai markerek tekintetében a QRS intervallum ( $r=0,45$ ;  $p<0,05$ ), a QTc ( $r=0,63$ ;  $p<0,001$ ) és a Tpe ( $r=0,42$ ;  $p<0,05$ ) értékei pozitívan kapcsolatot mutattak a szérum CRP szintjével. 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 ( $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,38$ ,  $p<0,05$ ). Továbbá a sICAM-1, a sVCAM-1, illetve a szérum PGRN szint a szklerodermás betegekben szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a QT intervallummal ( $r=0,44$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,04$ ,  $p<0,01$ ;  $r=0,54$ ;  $p<0,01$ ). Emellett az AIX is jelentős pozitív korrelációban állt a sVCAM-1 és a PGRN szintekkel ( $r=0,3$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,36$ ,  $p<0,05$ ).

Érdekes módon 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. Továbbá azt is kimutattuk, hogy az emelkedett kardiovaszkuláris rizikóra utaló sVCAM-1 és szérum PGRN értékek 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 fent részletezett összefüggéseket a kontrollcsoport adatait elemezve nem észleltük, ezek csak az SSc vizsgálati csoportunkra voltak jellemzőek.

## **5.5. AZ 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 észlelhetők 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**

Szklerodermás betegek esetén a kis erek károsodása, a szöveti fibrózis, az autonóm diszfunkció és a szöveti gyulladás miatt megjelenő szívizom ödéma egyaránt fokozza a pitvari és kamrai aritmiák megjelenésének veszélyét. Bizonyos SSc populációkban a hirtelen szívhalál kialakulásának gyakorisága akár 21-54% közötti, melynek hátterében az esetek döntő többségében kamrai tahikardia áll, és többnyire a dcSSc-ben szenvedő betegeket érinti.

Az SSc betegek körében az esetek 25-75%-ában a felületi elektrokardiogramon eltéréseket találtak. Betegeink digitális EKG regisztrátumainak elemzése során

megnyúlt P hullám intervallum és P hullám diszperzió értékeket találtunk, továbbá a 26 szklerodermás betegünk 77%-a esetén tapasztaltuk a QTc megnyúlását, továbbá 73%-uknál az élettaninál hosszabb Tpe-t regisztráltunk. Korábbi tanulmányokban leírták azt is, hogy SSc-s betegek 56%-ánál van eltérés a Holter-EKG regisztrátumon, illetve 24%-uknál gyakori kamrai extraszisztólia észlelhető, ami csökkent bal kamra funkcióval és emelkedett szérum hsTnT szinttel korrelál. 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. Emellett 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. A kontrollcsoportban ezzel szemben csupán egy beteg esetén találtunk gyakori kamrai extraszisztóliát, illetve 6 fő esetén szinusz tahikardiás epizódokat. Megfigyeléseink az általunk vizsgált szklerodermás betegek fokozott pitvari és kamrai aritmia rizikójára utalnak.

Echokardiográfias eredményeink, összhangban a nemzetközi szakirodalommal azt mutatták, hogy a bal kamrai ejekciós frakció nem csökkent SSc betegek esetén, azonban a jobb kamrai szisztolés nyomás (JKNY), az E/e', a bal pitvari area növekedése, valamint a TAPSE kis mértékű csökkenése volt megfigyelhető, melyek diasztolés diszfunkcióra utalnak. A szakirodalomban foglaltakkal szemben azonban mi nem észleltünk szignifikánsan csökkent mitrális E/A értéket, illetve a vena cava inferior átmérőjének jelentős növekedését a szklerodermás betegekben, melyet akár a kis elemszám is magyarázhat.

Az EKG és echokardiográfias 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. Tanulmányunkban mi is észleltük a szérum troponin és az NT-proBNP szintek emelkedését szklerodermás betegekben.

Az emelkedett CRP szint fokozza az ateroszklerózis kórfolyamatát, így a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának rizikóját. Szklerodermás betegekben a szérum CRP szintje emelkedett egészséges kontroll személyekhez viszonyítva, amelyet jelen vizsgálatunkkal is megerősítettünk. Ezzel összhangban kiemeljük, hogy a fokozott kamrai aritmia rizikóra utaló QRS intervallum, QTc és Tpe értékeivel a szklerodermás betegek körében észlelt szérum CRP szint szignifikáns pozitív korrelációt mutatott. Azt is észleltük, hogy a CRP érték pozitívan korrelált a P hullám intervallum értékével, ami az autoimmun gyulladásos folyamat pitvari aritmia hajlamot befolyásoló hatására mutat rá.

Az emelkedett szérum sVCAM-1 és sICAM-1 szinteknek főként az endotél diszfunkcióban vállalt szerepük, és a tüdőérintettség súlyosbítása következtében tulajdonítanak negatív kardiovaszkuláris hatást. Korábban kimutatták, hogy a sVCAM-1 és sICAM-1 szint emelkedése nem specifikus a PAH kialakulására SSc betegek körében, 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 adhézions molekulák szérumszintjének emelkedése a pitvari és a kamrai aritmia rizikó fokozódását jelzi.

A szérum 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. Iszkémiás szívbetegségben és 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. Korábbi tanulmányok pedig leírták, hogy lcSSc betegekben a dermális fibroblasztok túlermelik a PGRN-t. Vizsgálatunkkal igazoltuk, hogy a szérumban a 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, 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.

Az autoimmun betegségekben gyakran fennálló, ún. lipid paradoxonnal összefüggésben a vizsgált szklerodermás betegek LDL-C szintje alacsonyabb volt, mint a kontroll személyeké. Ennek hátterében vélhetően részben a szervezetünkben zajló gyulladás lipidszint csökkentő hatása, illetve részben a beteg által érzett betegség tudat 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 sztatinek alkalmazása a pitvarfibrilláció kialakulásának valószínűségét nem csökkenti ebben a populációban; ellenben az iszkémiás szívbetegségben, illetve strukturális szívbetegségekben szenvedő betegeknél megfigyelt hatásaival. Vizsgálatunkban azt észleltük, hogy a kontrollcsoport LDL-C szintje negatív korrelációt mutatott a P hullám intervallum értékével. Ezzel szemben szklerodermás betegek esetében az LDL-C szignifikáns pozitív korrelációban állt a P intervallummal. Ez arra utalhat, hogy az autoimmun gyulladásos 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 szívizomsejtek membrán-fluiditásának megváltozását is okozhatja és így is hozzájárulhat az emelkedett pitvari aritmia rizikóhoz. Egy tanulmány során pitvarfibrilláló birkák izolált pitvari szívizomzatát vizsgálva azt találták, hogy a sejtek membrán-fluiditása csökkent a nem pitvarfibrilláló egyedekből vett mintákhoz képest.

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

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. 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.

Tanulmányunk során azt is kimutattuk, hogy az Apo A-I szint alacsonyabb volt a szklerodermás betegekben, 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. Az alacsony Apo A-I szint az átlagpopuláció körében növeli a pitvarfibrilláció kialakulásának rizikóját, azonban csak a sztatint nem szedő személyek esetén. 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. 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. 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.

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. Azt is leírták, hogy az emelkedett IDL szint fokozza a carotisokban létrejövő atherogenesisist.

A reumatoid artritisz korai szakaszában kisebb átlagos LDL méretet írtak le a kontrollcsoporttal összevetve. 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 szérumszintje az SSc betegek esetén nem szignifikáns mértékben, de magasabb volt a kontrolcsoport átlagértékével összevetve, mely összhangban áll a nemzetközi irodalmi adatokkal. Érdekes módon, az SSc betegek szérumszintje azonban szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a betegek maximális P hullám intervallumával, mely vélhetően a leptin pro-inflammatorikus hatásával állhat kapcsolatban. Mindezek alapján felmerülhet, hogy a leptin gyulladásos folyamatokat aktiváló hatásai miatt az SSc betegek körében a pitvari ritmuszavarok vonatkozásában inkább aritmogén, mint kardioprotektív szereppel bír.

A gyulladásos folyamatokat leíró biomarkerek és a lipid paraméterek összefüggéseit vizsgálva azt is kimutattuk, hogy az emelkedett kardiovaszkuláris rizikóra utaló sVCAM-1 és szérumszintje is szignifikáns negatív korrelációt mutatott 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 közötti negatív korrelációt észlelték familiáris hiperkoleszterinémiában szenvedő betegek esetén. Munkájukban azt feltételezték, hogy a PGRN anti-aterogén hatását vélhetően a HDL összetételének befolyásolásán keresztül fejti ki.

## 7. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Szklerodermás betegekben az LDL és HDL szubfrakciók összetételének jelentős eltéréseit észleltük, mivel az IDL % és a kis LDL % szignifikánsan magasabb, míg a nagy LDL %, és a közepes HDL% jelentősen alacsonyabb volt a kontrolcsoport értékeivel összevetve, mely vélhetően hozzájárul az SSc betegek fokozott kardiovaszkuláris kockázatához.

2. A sVCAM-1, sICAM-1 és az LDL-C szérumszintjei szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a P hullám intervallum értékével SSc betegek körében. A szérumszintje pedig pozitív korrelációban állt a P max értékével. Ezen paraméterek

feltételezhetően szerepet játszanak a szklerodermás betegek aritmia rizikójának emelkedésében.

3. 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, mely a nagy HDL szubfrakciók és az Apo A-I pitvari aritmogénitást fokozó hatására utalhatnak.

4. SSc betegek és kontroll személyek esetén a lipid paraméterek értékei különböző módon korrelálnak a pitvari aritmia rizikó markerekkel, mely arra utalhat, hogy az autoimmun gyulladós folyamat jelenléte befolyásolja a lipidek pitvari aritmia rizikót módosító hatásait.

5. A QRS intervallum, a QTc és a Tpe értékei pozitívan korreláltak a szérum CRP szintjével SSc betegek esetén, de hasonló eltérések nem voltak észlelhetőek a kontrollcsoportban. Ez alapján a kamrai aritmia rizikó EKG markerei hasznosak lehetnek a szisztémás gyulladás által létrehozott fokozott aritmogénitás előrejelzésében.

6. Az LDL-C szintje pozitív korrelációt mutatott a QRS intervallum és a QT intervallum hosszával SSc betegek esetén, a kontrollcsoportban viszont hasonló összefüggést nem tapasztaltunk. Ezek alapján az SSc betegek szervezetében zajló gyulladós folyamatok befolyásolhatják a lipidek kamrai aritmia rizikót módosító hatásait is.

7. A sICAM-1, a sVCAM-1, valamint a PGRN szignifikáns pozitív korrelációban állt a QT intervallum értékével az SSc csoportban, tehát ezen paraméterek meghatározása alkalmas lehet a potenciálisan kialakuló életveszélyes kamrai aritmiák előrejelzésében a szklerodermás betegek kardiológiai követése során.

## 8. ÖSSZEFOGLALÁS

Az SSc betegek körében a ritmuszavarok gyakrabban fordulnak elő az átlagpopulációhoz képest, továbbá a szkleroderma szívérintettsége kapcsán kedvezőtlen halálzási mutatók észlelhetők, 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.

Továbbá 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 vulnabilitásra utalhat.

A szérumban 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 szérumban biomarkerek szintjének meghatározása is, mint a sVCAM-1, a sICAM-1 és a PGRN, mivel vizsgálataink szerint összefüggést mutatnak egyes elektrokardiográfiás paraméterekkel.

## 9. 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 Kálmánnának, Zelei Lászlónak, Feketéné Csák Rózának, Molnár Zsanettnak, 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.



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 szövődésményei.  
*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., Árnay, 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.

