

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Sandra Jakšić Jurinjak**

**Povezanost ehokardiografskih pokazatelja funkcije desne klijetke  
srca i vrijednosti širine distribucije volumena eritrocita u bolesnika  
sa sustavnom sklerozom**

**DISERTACIJA**



Zagreb, 2018.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Sandra Jakšić Jurinjak**

**Povezanost ehokardiografskih pokazatelja funkcije desne klijetke  
srca i vrijednosti širine distribucije volumena eritrocita u bolesnika  
sa sustavnom sklerozom**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2018.

Disertacija je izrađena u Klinici za internu medicinu Kliničke bolnice Dubrava  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: prof. dr. sc. Diana Delić-Brkljačić

Disertacija je posvećena mojoj obitelji, uz zahvalu mentorici prof.dr.sc Diani Delić-  
Brkljačić te svim učiteljima i kolegama koji su me podržavali u učenju i radu.

Sadržaj:

|   |            |
|---|------------|
| <b>1. Uvod i svrha rada.....</b>  | <b>1</b>   |
| <b>1.1.1. Kardijalne manifestacije sustavne skleroze .....</b>  | <b>5</b>   |
| <b>1.1.2 Epidemiologija .....</b>   | <b>6</b>   |
| <b>1.2. Kardijalne komplikacije SSc .....</b>   | <b>9</b>   |
| 1.2.1. Primarna zahvaćenost miokarda fibrozom .....   | 9          |
| 1.2.2. Sistolička i dijastolička funkcija lijeve klijetke u sustavnoj sklerozi .....                                    | 10         |
| 1.2.3. Desnostrano srčano zatajenje u sustavnoj sklerozi .....  | 11         |
| 1.2.4. Perfuzija miokarda u sustavnoj sklerozi.....   | 12         |
| 1.2.5 Bolest provodnog sustava srca, perikarda i srčanih zalistaka u SSc .....  | 12         |
| <b>1.3. Dijagnostičke metode kardijalnih komplikacija u SSc.....</b>  | <b>14</b>  |
| 1.3.1 Slikovne metode.....  | 14         |
| 1.3.2. Transtorakalna ehokardiografija .....  | 14         |
| 1.3.3. Metoda tkivnog Doppler-a.....  | 14         |
| 1.3.4. Procjena funkcije desne klijetke.....  | 15         |
| 1.3.5. Nuklearne slikovne metode, kompjuterizirana tomografija, magnetska rezonanca srca i novije slikovne metode ..... | 18         |
| <b>1.4. Širina distribucije volumena eritrocita i kardiovaskularne bolesti .....</b>                                    | <b>19</b>  |
| 1.4.1. Širina distribucije volumena eritrocita i srčano zatajenje.....  | 21         |
| 1.4.2. Širina distribucije volumena eritrocita i ishemijska bolest srca.....  | 21         |
| 1.4.3. Širina distribucije volumena eritrocita i plućna arterijska hipertenzija .....                                   | 22         |
| 1.4.4. Širina distribucije volumena eritrocita, ishemijski moždani udar i fibrilacija atriya .....                      | 22         |
| <b>2. Hipoteza .....</b>  | <b>23</b>  |
| <b>3. Ciljevi rada .....</b>  | <b>24</b>  |
| 3.1. Opći cilj.....   | 24         |
| 3.2. Specifični ciljevi .....   | 24         |
| <b>4. Materijali i metode.....</b>  | <b>25</b>  |
| 4.1. Ispitanici .....   | 25         |
| 4.2. Metode .....   | 26         |
| 4.4. Statističke metode .....   | 31         |
| <b>5. Rezultati.....</b>  | <b>33</b>  |
| <b>6. Rasprava .....</b>  | <b>60</b>  |
| <b>7. Zaključak .....</b>   | <b>72</b>  |
| <b>8. Sažetak .....</b>   | <b>74</b>  |
| <b>9. Summary .....</b>   | <b>75</b>  |
| <b>10. Popis literature.....</b>  | <b>77</b>  |
| <b>11. Životopis.....</b>   | <b>101</b> |

## Popis oznaka i kratica

|           |   |   |
|-----------|---|---|
| ACE       | - | inhibitor angiotensin konvertaze                      |
| ARA       | - | Američko reumatološko udruženje                       |
| ARB       | - | inhibitor receptora angiotenzina II                   |
| AT        | - | vrijeme ubrzanja                                      |
| BNP       | - | moždani natriuretski peptid                           |
| CK        | - | kreatinin kinaza                                      |
| dc SSc    | - | difuzni oblik sustavne skleroze                       |
| DD        | - | dijastolička disfunkcija                              |
| DT        | - | vrijeme deceleracije                                  |
| e'        | - | brzina ranog dijastoličkog pomaka                     |
| E/A       | - | omjer brzine ranog i kasnog utoka                     |
| E/e'      | - | omjer brzina ranog utoka i ranog dijastoličkog pomaka |
| EF        | - | istisna frakcija                                      |
| EUSTAR    | - | European Scleroderma Trial and Reserch                |
| FAC       | - | frakcionalna promjena površine                        |
| FVC       | - | forsirani vitalni kapacitet                           |
| HF        | - | srčano zatajenje                                      |
| ILD       | - | intesticijska plućna bolest                           |
| IVC       | - | donja šuplja vena                                     |
| Ic SSc    | - | lokalizirani oblik sustavne skleroze                  |
| LV        | - | lijeva klijetka                                       |
| MPI       | - | indeks performance miokarda                           |
| MR        | - | magnetska rezonanca                                   |
| MSCT      | - | višeslojna kompjuterizirana tomografija               |
| MV        | - | mitralni zalistak                                     |
| NT-proBNP | - | N-terminalni-pro moždani natriuretski peptid          |
| NYHA      | - | New York Heart Association                            |
| PA        | - | plućna arterija                                       |
| PAH       | - | plućna arterijska hipertenzija                        |
| PASP      | - | plućni arterijski sistolički tlak                     |
| PCWP      | - | pulmonalni kapilarni tlak                             |
| PFT       | - | pulmonalni funkcijski test                            |

|        |   |  |
|--------|---|--|
| PVAcct | - | vrijeme ubrzanja nad plućnom valvulom                              |
| PW-TDI | - | pulsni tkivni Doppler  |
| RA     | - | desna pretkljetka  |
| RIMP   | - | indeks performance miokarda desne kljetke                          |
| RV     | - | desna kljetka  |
| s'     | - | brzina sistoličkog pomaka  |
| SD     | - | sistolička disfunkcija   |
| SSc    | - | sustavna skleroza  |
| TAPSE  | - | sistolički pomak trikuspidalnog anulusa                            |
| TASV   | - | brzina sistoličkog pomaka lateralnog dijela trikuspidalnog anulusa |
| TDI s  | - | brzina sistoličkog pomaka lateralnog dijela trikuspidalnog anulusa |
| TR     | - | trikuspidalna regurgitacija  |
| TV     | - | trikuspidalni zalistak   |
| Vel.   | - | brzina   |
| VES    | - | ventrikularna ekstrasistola  |

## 1. Uvod i svrha rada

Sustavna skleroza (SSc) je kronična bolest nepoznatog uzroka obilježena difuznom fibrozom, degenerativnim promjenama i žilnim abnormalnostima kože, zglobova i unutarnjih organa (posebice jednjaka, donjeg probavnog trakta, pluća, srca i bubrega). Oštećenje srca, pluća i bubrega odgovorna su za većinu fatalnih ishoda u SSc. Zahvaćenost srca u SSc može se očitovati raznoliko, kao mikrovaskularna koronarna bolest, fibroza miokarda, sistolička i diastolička disfunkcija klijetki, bolest perikarda, smetnje provođenja impulsa srca (1). Kardijalne manifestacije mogu biti primarne, kao izravno oštećenje srca, odnosno sekundarne zbog plućne arterijske hipertenzije, intersticijske bolesti pluća, bolesti bubrega, a koje se nerijetko javljaju u bolesnika sa SSc.

Zahvaćenost srca u sklerodermiji prvi je identificirao 1926 Heine (2) i kasnije Weiss(3) sa suradnicima koji su opisali devet slučajeva SSc sa srčanim zatajenjem te povezali etiološki sa fibrozom miokarda. Povijesno, kardijalne manifestacije SSc pripisane su progresivnoj fibrozi miokarda zabilježenoj u patološkim ispitivanjima (2,3) nakon čega su prepoznate kardijalne manifestacije SSc kao zahvaćenost miokarda, koronarnih arterija, provodnog sustava srca i perikarda bolešću. Kao metoda detekcije primarnih manifestacija zahvaćenosti miokarda fibrozom, u neinvazivnoj dijagnostici koristi se transtorakalna ehokardiografija, osobito metode tkivnog dopplera.

U bolesnika sa SSc indiciran je probir, odnosno skrining, za plućnu arterijsku hipertenziju koja uzrokuje neizravno oštećenje srca primarno desne klijetke, i čija je prevalencija povišena u bolesnika sa SSc. Neinvazivna metoda probira je transtorakalna ehokardiografija, koju se preporuča učiniti jednom u godini dana i pri

novonastalim simptomima plućne hipertenzije u bolesnika sa SSc. U istih bolesnika od neinvazivnih testova preporuča se učiniti PFT (pulmonary function test) a od biomarkera NT-pro-BNP. Bolesnici sa SSc sa pozitivnim neinvazivnim testovima probira trebaju se uputiti na desnostranu kateterizaciju srca koja je i dalje zlatni standard potvrde plućne arterijske hipertenzije (29).

Prospektivna ispitivanja (9) potvrdila su vrijednost skrininga bolesnika sa SSc i mogućom PAH, te su ranom detekcijom PAH u bolesnika sa SSc u odnosu na standardnu kliničku praksu imali manje uznapredovalu pulmonalnu vaskularnu bolest i bili u nižem NYHA (New York Heart Association Functional Class) statusu.

Patogeneza sustavne skleroze je kompleksna, zato je cilj brojnih ispitivanja i dalje identifikacija ključnih elemenata primarnih komplikacija kao fibroze miokarda i/ili disfunkcije miokarda uzrokovano sekundarnim komplikacijama SSc poput plućne arterijske hipertenzije neinvazivnom metodom poput transtorakalne ehokardiografije, osobito u ranoj fazi bolesti, kao i identifikacija novih biomarkera bolesti ili težine bolesti te mogućeg cilja terapije koja može usporiti progresiju bolesti i prevenirati komplikacije unutarnjih organa. Klinički prisutni znaci zahvaćenosti srca u SSc su povezani sa povišenim kardiovaskularnim mortalitetom bolesnika sa SSc stoga je razumijevanje kardijalnih manifestacija SSc od velikog značaja.

Zahvaćenost srca u SSc kako je spomenuto može biti primarna i sekundarna (direktna ili indirektna), no novija ispitivanja (29) naglašavaju značaj koegzistiranja primarnih i sekundarnih manifestacija, tako nije neobično naći u bolesnika sa SSc i sekundarnom PAH i konkomitatne defekte perfuzije miokarda lijeve klijetke u bolesnika sa urednim epikardijalnim krvnim žilama. Prisustvo istodobno primarnih i sekundarnih kardijalnih manifestacija SSc može objasniti veći morbiditet i mortalitet u bolesnika sa SSc i PAH u odnosu na bolesnike sa drugim oblicima PAH. Učestalost kardijalnih komplikacija



zajedno sa ostalim komplikacijama SSc rezultira da su kardijalne komplikacije najčešći uzrok smrti u ovih bolesnika (29).

Osim primarne zahvaćenosti srca u SSc, plućna arterijska hipertenzija može se negativno odraziti na prognozu ovih bolesnika. Ispitivanja (10,11) koja su uključivala bolesnike sa PAP (pulmonary arterial pressure) u rasponu 40-50mmHg pokazala su da je trogodišnje preživljenje od 28 do 48% u bolesnika sa SSc znatno reducirano u odnosu na bolesnike sa plućnom arterijskom hipertenzijom povezanom sa sistemnim lupusom eritematosusom. Obzirom da je PAH često povezana sa disfunkcijom lijeve i desne klijetke srca u bolesnika sa SSc može se tvrditi da takva specifična primarna zahvaćenost srca pridonosi većem mortalitetu (10,11,112).

Stoga je za prepoznavanje takvih bolesnika sa SSc potrebno identificirati potencijalne biomarkere. NT-pro-BNP je senzitivan i specifičan dijagnostički biomarker ranog povišenja sistoličkog pulmonalnog arterijskog tlaka u bolesnika sa SSc dokazan u ispitivanjima (113). Ispitivanja Allanore i suradnika (113,118) pokazala su da vrijednosti NT-pro-BNP koleriraju sa hemodinamskim parametrima i prognozom u bolesnika sa plućnom arterijskom hipertenzijom, te mogu identificirati bolesnike sa SSc koji imaju povišen rizik razvoja plućne arterijske hipertenzije. Osim uloge u prepoznavanju i potom liječenju plućne arterijske hipertenzije, natriuretski peptidi su potencijalni biomarkeri za prepoznavanje disfunkcije lijeve i/ili desne klijetke srca. Allanore i suradnici (116,118) pratili su 69 ispitanika sa SSc (prosječne dobi  $56 \pm 13$  godina, 56 žena) koristeći transtorakalnu ehokardiografiju i metodu tkivnog dopplera (TDE) te NT-pro-BNP kao biomarker. Ispitivanjem (116,118) su dokazali korelaciju NT-pro-BNP sa plućnim arterijskim tlakom te negativnu korelaciju sa kontraktilnosti lijeve klijetke. Također su pokazali da NT-pro-BNP može biti adekvatan biomarker disfunkcije

miokarda, oštećenog kontraktiliteta miokarda i zahvaćenosti srca u ispitanika sa SSc koji govore u prilog primarne zahvaćenosti srca u SSc.

Doppler ehokardiografija, uzimajući u obzir široku pristupačnost i senzitivnost pulsnog tkivnog dopplera, zajedno sa kliničkom evaluacijom, postojećim biomarkerima i identifikacijom novih biomarkera trebaju biti ključni u liječenju bolesnika sa SSc. Potencijalni novi biomarkeri u ovih bolesnika trebali bi biti jednostavni, robusni i široko dostupni poput NT-pro-BNP kako bi se mogli koristiti u detekciji zahvaćenosti srca u bolesnika sa SSc.

Širina distribucije volumena eritrocita (u daljnjem tekstu RDW, skraćenica od engl. riječi - red blood cell distribution width) je biomarker koji kvantificira varijabilnost u veličini eritrocita, ukazujući na stupanj anizocitoze u kompletnoj krvnoj slici. RDW je numerička mjera varijabilnosti u veličini cirkulirajućih eritrocita, a određuje se rutinski kao dio kompletne krvne slike i njegova upotreba bila je ograničena na diferencijalnu dijagnostiku anemija (4,5). Poznato je da je povišen u upalnim bolestima crijeva, jetrenim i bubrežnim bolestima i u vrijeme upalnih procesa u organizmu (6,7). U skorije vrijeme, studije (8) su pokazale povezanost vrijednosti RDW-a sa lošijom prognozom u bolesnika sa zatajenjem srca, koronarnom bolesti i plućnom hipertenzijom.

Više vrijednosti RDW u različitim kardiovaskularnim bolestima pripisuju se stimulaciji eritrocitopoeze eritropoetinom, hormonom koji se luči u vrijeme hipoksije te prisustvu kroničnog upalnog stanja koji prati akutne i kronične kardiovaskularne bolesti kao snažnom modulatoru eritropoeze (10,11,12). U zadnjoj dekadi povećava se interes za RDW kao biomarker kroničnog upalnog stanja koji često prati akutne i kronične kardiovaskularne bolesti. U prilog toj hipotezi ide poznati veliki broj proinflammatoryh citokina koji inhibiraju sekreciju eritropoetina i sazrijevanje eritrocita tako potičući anizocitozu (7,11,12). Uz neosporan značaj u diferencijalnoj dijagnozi anemija, RDW

može dati vrijedne informacije u niz bolesti te može biti kratkoročni i dugoročni prognostički faktor u nizu bolesti. Farkas i suradnici (188) pokazali su da RDW u bolesnika sa SSc može predstavljati mjeru koja objedinjuje multiple patološke procese uključujući vaskulopatiju, fibrozu i perizistetnu upalu te da vrijednosti RDW-a mogu ukazivati na oštećenu kardiorespiratornu funkciju u bolesnika sa SSc.

#### 1.1.1. Kardijalne manifestacije sustavne skleroze

Klinički jasno prisutne kardijalne manifestacije bolesti u bolesnika sa SSc jasno su povezane sa povećanom smrtnosti, stoga je pravovremeno prepoznavanje kardijalnih komplikacija SSc od velikog značaja te pokazano u brojnim ispitivanjima (13,14,15,16). Prevalencija kliničkih kardijalnih manifestacija SSc je 15-35% te predstavljaju loš prognostički znak (13,14). Različite dijagnostičke metode, poput ehokardiografije sa metodom tkivnog dopplera ili novih biomarkera pojavljuju se i koriste u detekciji subkliničkog zahvaćanja miokarda u SSc te praćenju i liječenju bolesnika koji imaju potvrđenu ili se sumnja na zahvaćenost miokarda bolešću.

Kao što SSc može zahvatiti različite organe i kardijalne manifestacije bolesti su različite i uglavnom znače lošiju prognozu bolest. Manifestacije kardijalnih komplikacija u SSc mogu biti izravni (primarni) i neizravni (sekundarni) uzroci zahvaćanja srca. Izravni uzroci zahvaćanja srca su miozitis, srčano zatajenje, fibroza miokarda, koronarna bolest, bolest provodnog sustava srca i perikardijalna bolest. Neizravni uzroci su oštećenje drugih organa, odnosno plućna hipertenzija i renalna kriza.

Nekoliko studija (17,18,19,20) sugerira da je oštećenje mikrocirkulacije, sa aktivacijom endotelnih stanica i inflamatornih faktora, njihove apoptoze sa destrukcijom kapilara i okolnog tkiva zapravo primarni patomehanizam sustavne skleroze. Brojna istraživanja

(19,20) upućuju da je subklinička kardijalna disfunkcija prisutna u mnogih bolesnika sa sustavnom sklerozom.

Manifestacije zahvaćenosti srca u SSc su različite, poput znakova lijevostranog srčanog zatajenja, plućne kongestije, povišenih tlakova punjenja lijeve klijetke srca, a uobičajeni klinički simptomi su dispneja, paroksizmalna ili noćna dispneja, ascites i periferni edemi. Bolesnici sa plućnom hipertenzijom i desnostranim srčanim zatajenjem prezentiraju se progresivnom dispnejom, ascitesom, edemom nogu i hepatomegalijom. U slučaju izoliranog desnostranog srčanog zatajenja i odsustva lijevostranog srčanog zatajenja bolesnici obično nemaju simptome ortopneje ili paroksizmalne noćne dispneje. U bolesnika sa plućnom hipertenzijom, sinkopa i iznenadna srčana smrti najčešće su uzrokovane aritmijama ili akutnim zatajenjem desne klijetke srca. Bolesnici sa SSc mogu imati simptome ishemije miokarda sa dispnejom i bolovima u prsima koji mogu biti atipični te se u ovoj populaciji mora posumnjati na prisustvo koronarne bolesti. Bolesnici sa aritmijama mogu osjetiti palpitacije zbog tahikardije ili tahiaritmije, odnosno bradikardije ili bradiaritmije (21,22,23).

### 1.1.2 Epidemiologija

Prevalenciju zahvaćenosti srca u SSc je teško odrediti zbog različitih manifestacija bolesti i širokog raspona dijagnostičkih metoda koje se koriste u detekciji zahvaćenosti srca i kardijalnih komplikacija SSc. Stoga učestalost kardijalnih komplikacija zahvaćenosti srca u SSc značajno varira, ovisno o metodi ispitivanja. Primjerice, učestalost sistoličke disfunkcije lijeve klijetke je procijenjena na oko 5% u ehokardiografskom dijelu ispitivanju Allanore i suradnika (25), dok je perfuzijskim

ispitivanjem oko 60% (13,24). Isto ispitivanje Allanore i suradnika (25) funkcije lijeve klijetke pokazalo je da je sistolička disfunkcija lijeve klijetke vjerojatnija u difuznom kutanom obliku SSc (dcSSc) negoli u bolesnika sa urednom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (48 prema 32%,  $P=0.001$ ). To je do sada najveće ispitivanje sistoličke funkcije lijeve klijetke u bolesnika sa SSc. Autori (25) su ustanovili sistoličku disfunkciju lijeve klijetke srca prevalencije 5,4% (definirane kao ejekcijska frakcija lijeve klijetke ispod 55%) i identificirali nekoliko faktora povezanih sa sistoličkom disfunkcijom. Značajno je također da su autori (25) ustanovili da terapija blokatorima kalcijevih kanala umanjuje rizik sistoličke disfunkcije lijeve klijetke.

U ispitivanju (26) koje je uključivalo 1012 bolesnika zahvaćenost srca zabilježena je u 32% bolesnika sa dcSSc prema 23% bolesnika sa limitiranom kutanom SSc (lcSSc). Domssic i suradnici (27) ustanovili su povezanost ubranog zadebljanja kože i pojave kardijalnih komplikacija nakon godinu dana ( $P = 0.03$ ), a Manno i suradnici (29) ustanovili su da je kasna pojava SSc (iznad 65 života) povezana sa povišenim rizikom kardijalnih komplikacija SSc.

Rizični faktori zahvaćenosti srca u SSc su difuzna kutana SSc, brza progresija zadebljanja kože i viša životna dob pri pojavi SSc. Učestalost kardijalnih komplikacija, direktnih odnosno primarnih i indirektnih odnosno sekundarnih, objašnjava zašto su kardijalne komplikacije učestali uzrok smrti u bolesnika sa SSc. U velikoj studiji EULAR-a (29) od 5860 bolesnika sa SSc, 55% smrtnih ishoda pripisano je SSc dok ostalih 45% nije povezano sa SSc. Od SSc povezanih smrtnih ishoda, 26% su pripisani kardijalnim komplikacijama, dominantno srčanom zatajenju i aritmijama, 26% plućnoj hipertenziji, 35% ILD-u, dok je 26% smrtnih ishoda u grupi bolesnika čija smrt nije pripisana SSc također bila kardijalnog uzroka.

### 1.1.3 Prevalencija i prognoza kardijalnih manifestacija SSc

Prisustvo zahvaćenosti srca u SSc je često podcijenjeno, dijelom zbog simptoma koji se miješaju sa simptomima drugih bolesti, dijelom zbog mogućnosti dijagnostičkih metoda kojima raspolažemo. Simptomi zahvaćenosti srca u SSc često se pripisuju ostalim bolestima poput bolesti pluća, koštanomišićnog sustava, bolesti probavnog sustava (bolesti jednjaka). Novija ispitivanja (22,30,31) sugeriraju da je bolest miokarda prisutna u 20 do 25% bolesnika sa SSc, dok patološka ispitivanja (22,32,33,34) nalaze najveću učestalost fibroze miokarda no uzimajući bolesnike sa uznapredovalom bolesti.

Dijagnostičke pretrage poput spektralne pozitronske emisijske kompjuterizirane tomografije (SPECT) sa talijem pokazale se da gotovo svi bolesnici sa SSc imaju zahvaćenost miokarda (35-40) no kliničke implikacije toga su nejasne. Ehokardiografija je korištena u probiru (skriningu) bolesnika sa SSc koji nemaju kardijalne simptome. U ispitivanju 54 bolesnika (41), 69% ispitanika su imali promjene u EKG-u, a najučestalije ehokardiografske promjene su bile povišene vrijednosti sistoličkog tlaka desne klijetke (RVSP), efuzije perikarda, uvećane dimenzije desne klijetke i uvećanje lijevog atrija. Prisustvo već razvijenih kardijalnih simptoma zahvaćenosti miokarda u SSc povezano je sa lošijom prognozom preživljenja, te su Medsger i Masi (42) pokazali da su kliničke kardijalne manifestacije SSc povezane sa 70% mortalitetom u 5 godina. Dodatno, prisustvo plućne hipertenzije je loš prognostički znak povezan sa većim mortalitetom u bolesnika sa SSc u odnosu na bolesnike sa idiopatskom PAH (43,44).

Ispitivanja naglašavaju važnost koegzistiranja primarnih i sekundarnih komplikacija, stoga koegzistiranje PH i primarnog zahvaćanja srca može objasniti veći smrtnost u

bolesnika sa SSc i plućnom hipertenzijom u usporedbi s onima sa drugim uzrocima plućne hipertenzije.

Steen i Follansbee (45) pratili su 48 bolesnika sa SSc u kojih je učinjena kardiološka obrada i utvrdili da je biljeg defekta nakupljanja perfuzije talijem najznačajniji prediktor mortaliteta i posljedičnih kliničkih kardijalnih manifestacija SSc u bolesnika sa SSc, neovisno o tipu , difuzne ili limitirane SSc.

Uopćeno, visokorizične kardijalne manifestacije SSc su prisustvo srčanog zatajenja, loša funkcija desne klijetke (46), plućna arterijska hipertenzija, nizak kardijalni indeks, visok tlak desnog atrija i dokumentirana ventrikularna aritmija.

## 1.2. Kardijalne komplikacije SSc

### 1.2.1. Primarna zahvaćenost miokarda fibrozom

Ispitivanja koja uključuje neki od oblika oslikavanja limitirana su nedostatkom endomiokardijalne biopsije koja bi povezala histopatološko postojanje fibroze ili miozitisa miokarda sa metodom oslikavanja. Također većina histokemijskih patoloških ispitivanja vjerojatno ne reflektiraju stvarnu zahvaćenost miokarda u bolesnika sa SSc i subkliničkom bolesti. Uopćeno, smatra se da je fibroza miokarda glavna karakteristika SSc i kardijalnih komplikacija SSc-a. Ispitivanja (32,22,29,47,48) pokazuju da je fibroza miokarda uglavnom nejednako raspoređena po cijelom miokardu. Fibroza miokarda u SSc razlikuje se od fibroze prisutne u aterosklerotskoj koronarnoj bolesti jer fibroza može zahvatiti i subendokardijalni sloj koji je tipično pošteđen u aterosklerotskoj bolesti, dok se depoziti hemosiderina ne mogu naći u SSc za razliku od aterosklerotske bolesti (32,22,29,47,48).

Bolesnici sa polimiozitisom i koegzistentnom bolesti miokarda (49) mogući su znak da postoji povezanost miokarditisa i perifernog miozitisa u bolesnika sa SSc.

Biomarkeri zahvaćenosti srca u SSc, poput ispitivanja (22,50) sa povišenim vrijednostima kreatinkineza (CK) pokazala su da takvi bolesnici imaju veću učestalost kardijalne disfunkcije, srčanog zatajenja i srčane smrti u odnosu na bolesnike bez povišenog CK, iako nedostatak povišenog CK ne isključuje prisutnost inflamacije miokarda. U opservaciji Championa (15) prisustvo "blage" inflamacije (nedostatak povišenog troponina, CK ali sa celularnim infiltratom na biopsiji) je učestao nalaz biopsije miokarda desne klijetke u bolesnika sa SSc što upućuje da je inflamacija miokarda učestalija negoli se ranije mislilo, štoviše, fibroza miokarda moguća je posljedica upalnih procesa u miokardu.

#### 1.2.2. Sistolička i dijastolička funkcija lijeve klijetke u sustavnoj sklerozi

Sistolička disfunkcija lijeve klijetke nije neuobičajena u uznapređovaloj SSc no nije u potpunosti objašnjen tijekom niti sklonost pojave disfunkcije. Sistolička i/ili dijastolička disfunkcija mogu se javiti kao rezultat fibroze miokarda ali uloga "blagog" miokarditisa u tome je manja poznata. Opisani su pojedinačno bolesnici sa nižom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke i urednim koronarnim arterijama koji mogu imati koristi od imunosupresivne terapije i konkomitantne terapije srčanog zatajenja poput ACE/ARB, beta blokatora, antagonista aldosterone u opservaciji Championa (15). Sistolička disfunkcija lijeve klijetke je često subklinička, dok se srčano zatajenje javlja u uznapređovalim oblicima bolesti. U ispitivanju (50) sa radionuklidnom ventrikulografijom manji broj bolesnika je imao sistoličku disfunkciju u mirovanju, dok



je u ispitivanju nakon opterećenja 46% bolesnika imalo reduciranu kontraktilnost sa opterećenjem usporedno sa 15% bolesnika u mirovanju.

U novije vrijeme, povećana je svjesnost o zatajenju srca sa očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (HFpEF). Armstrong i suradnici (51) te Valentini i suradnici (52) pokazali su ehokardiografskim ispitivanjem u SSc konzistentnost dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke koja je u korelaciji sa trajanjem bolesti, no nisu jasne kliničke implikacije istog. Dokazano je da se dijastolička relaksacija pogoršava u opterećenju. Nakajama i suradnici (53) koristeći SPECT, pokazali su da je dijastolička disfunkcija prisutna u više od polovice bolesnika sa SSc, čak i bez znakova koronarne bolesti a povezana je sa težinom kutane bolesti. To je potvrđeno i ehokardiografskim ispitivanjima korištenjem metode tkivnog dopplera (54). Komorbiditeti koji pridonose pojavi dijastoličke disfunkcije su sistemna hipertenzija, bubrežna bolest i hipertrofija lijeve klijetke. Kronično, povišen dijastolički tlak lijeve klijetke, preko povišenog pulmonalnog kapilarnog tlaka (PCWP), može pridonijeti plućnoj hipertenziji (55).

### 1.2.3. Desnostrano srčano zatajenje u sustavnoj sklerozi

Desnostrano srčano zatajenje većinom je vezano uz plućnu hipertenziju. Plućna hipertenzija je učestala komplikacija SSc i loš prognostički znak. Sposobnost desne klijetke da djeluje u uvjetima povišenog otpora određuje ozbiljnost simptoma i preživljenje (56,57,58,59). U ispitivanjima (57,40) koji su uključivale hemodinamske parametre i preživljenje sa plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH), parametri koji su bili povezani sa lošijim preživljenjem su kardijalni indeks i visok srednji tlak desnog atrija. Srednji plućni arterijski tlak je također prediktor preživljenja ali samo u ekstremno povišenim vrijednostima. Nekoliko ehokardiografskih parametara u ispitivanjima (60)

je povezano sa lošom prognozom SSc. Nezavisni prediktori mortaliteta su indeksirana površina desnog atrija, indeks ekscentričnosti i prisustvo perikardijalnih efuzija. Kako se radi o izrazito robusnim (neosjetljivim) parametrima, neophodno je ustanoviti nove i praktične metode detekcije i procjene subkliničkog zatajenja desne klijetke prije kliničkog zatajenja desne klijetke. Od novijih metoda, korištenje TAPSE-a (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) povezano se sa mortalitetom bolesnika sa SSc i IPAH (46). Uloga ukrućenja (stiffening) arterija plućne vaskulature prepoznaje se u ispitivanjima (54,55) kao ključan u bolesnika sa SSc i PAH.

#### 1.2.4. Perfuzija miokarda u sustavnoj sklerozi

Prevalencija aterosklerotske koronarne bolesti prema ispitivanjima (22,30) nije povećana u bolesnika sa SSc, no u bolesnika sa koronarnom bolešću i SSc veća je vjerojatnost spazma koronarne arterije nego u općoj populaciji. Moguće je da je razina zahvaćenosti koronarnih arterija na razini malih arterija izraženija negoli epikardijalnih arterija. Follansbee i suradnici te druga ispitivanja (22,61,62,30,63) pokazali su uredne koronarne angiograme u bolesnika sa perfuzijskim defektima u opterećenju sugerirajući da je uzrok tome rezistencija na nivou mikrocirkulacije ili intesticija miokarda. Bolesnici sa SSc i ishemijom miokarda prema ispitivanjima (64) imaju rijetka suženja malih koronarnih krvnih žila. Moguća indukcija spazma koronarnih arterija hladnoćom nije u potpunosti dokazana u ispitivanjima.

#### 1.2.5 Bolest provodnog sustava srca, perikarda i srčanih zalistaka u SSc

Smetnje provođenja impulsa srca i aritmije učestale su u bolesnika sa SS, a smatraju se posljedicom fibroze ili ishemije provodnog sustava (66). Ovisno o zahvaćenosti srca u SSc, povećan broj i frekvencija ventrikularnih ekstrasistola, kao i epizoda ventrikularne tahikardije, mogu se vezati uz SSc (46, 69). Morelli i suradnici (68) zabilježili su povećan broj kasnih ventrikularnih potencijala u bolesnika sa SSc, oko 20% koji su učestalo imali obrazac septalnog infarkta miokarda u elektrokardiogramu. Zahvaćenost srca kardiomiopatijom i ventrikularne aritmije su problem zbog veće vjerojatnosti iznenadne srčane smrti u bolesnika sa SSc.

Elektrofiziološko ispitivanje savjetuje se u bolesnika sa SSc sa inducibilnom ventrikularnom tahikardijom i sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke srca u cilju donošenja odluke o eventualnoj ugradnji kardioverter defibrilatora.

Promjene perikarda u SSc uključuju fibrinozni perikarditis, perikardijalne adhezije i perikardijalnu efuziju. U SSc najučestalija je asimptomatska perikardijalna efuzija (61). Perikardijalne efuzije su često povezane sa PAH i znak su loše prognoze (66). Velike perikardijalne efuzije mogu uzrokovati i tamponadu srca. Upalna komponenta se smatra razlogom izljeva, stoga imunosupresivna terapija može smanjiti veličinu izljeva. Ukoliko je prisutno srčano zatajenje, diuretska terapija može umanjiti izljev, dok perkutanu drenažu treba u ovih bolesnika izbjegavati.

Ehokardiografska, kao i patološka ispitivanja daju relativno malu važnost zahvaćenosti srčanih valvula u SSc. U bolesnika sa SSc mogu se naći nodulato zadebljanje aortalne i mitralne valvule sa regurgitacijom, prolaps mitralne valvule te skraćenje kordi (34,65,70,71).

### 1.3. Dijagnostičke metode kardijalnih komplikacija u SSc

#### 1.3.1 Slikovne metode

Uzimajući u obzir prognozu bolesnika sa SSc, kada se razviju kardijalne komplikacije bolesti osobito klinički evidentne, skrining odnosno probir koji može detektirati subkliničke kardijalne komplikacije SSc je od iznimne važnosti. Za razliku od bolesnika sa ILD (intestinalnom plućnom bolesti) i bolesnika sa PAH (plućna arterijska hipertenzija), postoji malo podataka o optimalnoj metodi skrininga odnosno probira zahvaćenosti srca u SSc. Kako bi bolesnici sa SSc prema dijagnostičkim algoritmima jednom godišnje trebali učiniti ehokardiografski pregled sa neinvazivnim ehokardiografskim mjerenjem plućnog arterijskog tlaka u smislu probira za PAH, optimalno bi bilo simultano činiti probir za eventualno izravno odnosno primarno zahvaćanje srca koristeći ehokardiografsku metodu tkivnog dopplera.

#### 1.3.2. Transtorakalna ehokardiografija

Mnogi bolesnici sa SSc prolaze rutinske godišnje ehokardiografske probire detekcije plućne hipertenzije. Iako su rutinski ehokardiografski pregledi od velikog značaja, potrebno je da uključuju novije ehokardiografske metode poput tkivnog dopplera i procjene funkcije desne klijetke.

#### 1.3.3. Metoda tkivnog Doppler-a

Procjena funkcije miokarda metodom tkivnog Doppler-a pridonijela je značajno razumijevanju longitudinalne funkcije srca (71-80). Srce se sastoji od longitudinalnih, cirkumferencijalnih i radijalnih vlakana stoga globalni ehokardiografski marker (poput ejekcijske frakcije klijetke) ne opisuju u potpunosti disfunkciju miokarda, osobito ako se radi o subkliničkim manifestacijama. Kako su subendokardijalna vlakna, koja su dominantno longitudinalna, najosjetljivija u mikrovaskularnoj ishemiji, longitudinalna sistolička i dijastolička disfunkcija često su prvi znaci zahvaćenosti srca u SSc. (71-78,80). Sistolička longitudinalna brzina ( $s'$ ) metodom tkivnog dopplera koristi se za identificiranje rane subkliničke disfunkcije lijeve i desne klijetke u bolesnika sa SSc, dok je rani tkivni E dijastoličke brzine ( $E'$ ) znak dijastoličke disfunkcije (80,97).

#### 1.3.4. Procjena funkcije desne klijetke

U bolesnika sa SSc, disfunkcija desne klijetke može biti primarna (direktno oštećenje zbog zahvaćanja miokarda bolesti) ili sekundarna (zbog PAH, disfunkcije lijeve klijetke ili ILD). Napredak ehokardiografskih tehnika u ehokardiografiji desne klijetke (81) uz smjernice kvantifikacije funkcije desne klijetke (82) danas omogućuju procjenu desne klijetke u bolesnika sa SSc. Temelj procjene funkcije desne klijetke srca u SSc su nekoliko ehokardiografskih parametara: frakcionalna promjena površine desne klijetke (RV FAC- RV fractional area change), sistoličke ekskuzije trikuspidalnog anulusa (TAPSE- tricuspid annular plane systolic excursion),  $s'$  val slobodnog lateralnog zida desne klijetke mjeren tkivnim dopplerom ( $s'$  ili TASV), sistolički tlak u plućnoj arteriji (SPAP) i plućna vaskularna resistencija (PVR) (82,97).

Sistolička funkcija desne klijetke procjenjuje se sa više parametara: RIMP (indeks miokardijalne performanse desne klijetke), TAPSE, dvodimenzionalni RV FAC,

trodimenzionalno (3D) RV EF (istisna frakcija desne klijetke), s' ili TASV, longitudinalnim strainom ili strain rate. Iako se 3D RV EF i longitudinalni strain desne klijetke doimaju kao točnije i senzitivnije metode, i dalje nema dovoljno podataka o njihovoj kliničkoj primjeni i referentnim vrijednostima u interpretaciji funkcije desne klijetke. RIMP služi kao indeks globalne funkcije desne klijetke. RIMP >0,40 pulsni dopplerom i >0,55 tkivnim dopplerom ukazuje na disfunkciju desne klijetke. Mjerenjem IVCT (izovolumno vrijeme kontrakcije), IVRT (izovolumno vrijeme relaksacije) i ET (ejekcijsko vrijeme) brzina pulsni tkivnim dopplerom u području lateralne strane trikuspidalnog anulusa u istom srčanom ciklusu može se izbjeći greška u varijabilnosti srčanog ritma. RIMP može biti lažno umanjen u stanjima povezanim sa povišenim tlakom desne pretklijetke što će smanjiti IVRT. TAPSE je jednostavna mjera longitudinalne funkcije desne klijetke, a vrijednosti TAPSE <16mm ukazuju na sistoličku disfunkciju desne klijetke. Mjeri se u području lateralnog trikuspidalnog anulusa i dobro kolerira sa tehnikama koje procjenjuju globalnu sistoličku funkciju desne klijetke poput dvodimenzionalne RV FAC ili dvodimenzionalne RV EF. Dvodimenzionalna RV FAC (izraženo u postocima) je mjera koja opisuje sistoličku funkciju desne klijetke, a vrijednosti manje od <35% ukazuju na sistoličku disfunkciju desne klijetke. Kod procjene iznimno je bitno obujmiti cijelu desnu klijetku u sistoli i dijastoli, te isključiti trabekule desne klijetke iz procjene kako bi se izbjegle greške u procjeni površine desne klijetke u sistoli i dijastoli. S' ili TASV je jednostavna, reproducibilna i pouzdana mjera sistoličke funkcije desne klijetke izvedena iz tkivnog dopplera lateralnog trikuspidalnog anulusa gdje bazalni segment mora biti poravnat sa anulusom kako bi se izbjegle greške. TASV <10 cm/s ukazuje na sistoličku disfunkciju desne klijetke. S' ili TASV dokazano dobro kolerira sa drugim mjerama globalne sistoličke funkcije desne klijetke (82,97). Procjena dijastoličke disfunkcije desne

klijetke je kompleksna, može se činiti pulsni dopplerom utroka trikuspidalnog zalistka, tkivnim dopplerom lateralnog trikuspidalnog anulusa, pulsni dopplerom hepatalnih vena i mjerenjem donje šuplje vene i njezinih varijacija u odnosu na respiraciju. Preporuke za procjenu dijasoličke funkcije desne klijetke su mjerenje E/A omjera pulsni dopplerom i E/e' omjerom. Trikuspidalni E/A omjer <0,8 sugerira oštećenu relaksaciju desne klijetke, trikuspidalni E/A omjer 0,8 do 2,1 sa E/e' >6 ukazuje na pseudonormalno punjenje, a E/A omjer >2,1 predstavlja restriktivni tip punjenja. Sva mjerenja moraju se izvoditi na kraju izdisaja u mirovanju ili kao prosjek pet srčanih ciklusa i ne mogu se procjenjivati u prisustvu teške trikuspidalne regurgitacije (82,97). U procjeni plućne hipertenzije koristimo indirektno mjerenje ehokardiografijom plućnog sistoličkog tlaka (PAP) ili sistoličkog tlaka desne klijetke (RVSP) preko Dopplerskog mjerenja brzine trikuspidalne regurgitacije uz pripisivanje vrijednosti procjenjenog tlaka u desnom atriju, isključujući pri mjerenju mogućnost postojanja opstrukcije izlaznog trakta desne klijetke. Brzina trikuspidalne regurgitacije >2,8mmHg dobro kolerira sa vrijednosti sistoličkog tlaka u plućnoj arteriji oko 36mmHg, ukoliko je procjenjen tlak u desnom atriju 3-5mmHg. Parametar ukazuje na povišen tlak u plućnoj arteriji i sistolički tlak u desnoj klijetci. Zbog jednostavnosti i standardiziranog izvještavanja vrijednost tlaka u desnom atriju se procjenju na temelju dijametra donje šuplje vene i kolapsa tijekom udaha. Dijametar donje šuplje vene  $\leq 2,1$  cm koja kolabira >50% u udahu sugerira uredan tlak u desnom atriju, procjenjen 0-5mmHg (82,97). SPAP može biti povišen sa dobi i povišenom tjelesnom težinom te je povezan sa udarnim volumenom i sistemnim krvnim tlakom. Važno je prepoznati da na dijasoličku funkciju desne klijetke i SPAP utječe sistolička i dijasolička funkcija lijeve klijetke (82,97). Funkcija desne klijetke snažno je povezana sa prognozom u mnogim stanjima, no zbog svoje kompleksne geometrije u odnosu na lijevu klijetku srca nedostaje jedinstvena i dobra

standarizirana mjera procjene funkcije desne klijetke. Volumetrijska procjena funkcije desne klijetke je i dalje otežana te su za nju potrebne brojne pretpostavke stoga se i danas u kliničkoj praksi učestalo koriste metode pulsno i tkivnog dopplera (82,97).

#### 1.3.5. Nuklearne slikovne metode, kompjuterizirana tomografija, magnetska rezonanca srca i novije slikovne metode

Nuklearne slikovne metode poput pozitronske emisijske kompjuterizirane tomografije (SPECT) metode su koje se koriste za detekciju remećene perfuzije miokarda u bolesnika sa SSc (84). Kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetska rezonanca srca (MR srca) mogu dati informacije o zahvaćenosti miokarda u SSc i obje metode imaju veću prostornu rezoluciju negoli SPECT. U ispitivanju Hachulla i suradnika (85) koje je uključivalo 52 bolesnika sa SSc, 72% bolesnika imalo je barem jednu kardijalnu komplikaciju zabilježenu magnetskom rezonancom srca. CT toraksa, koji se često indicira u ILD, može dati informacije o debljini perikarda i koronarnom kalcij skor. MR srca može otkriti zahvaćenost srca u SSc sa visokom senzitivnošću ali nije dostupna. Magnetskom rezonancom se također može pouzdano detektirati subendokardijalna ishemija bilježeći cirkumferencijalno oštećenje perfuzije subendokarda, što se smatra posljedicom mikrovaskularne bolesti u bolesnika sa SSc (86). Magnetska rezonanca srca je također najbolja tehnika procjene morfologije i funkcije desne klijetke srca (87), koja se stoga može koristiti u bolesnika sa SSc u diferencijaciji primarnog oštećenja desne klijetke od sekundarnog oštećenja desne klijetke u sklopu plućne arterijske hipertenzije. Bezante i suradnici (87) dokazali su u ispitivanju koje je uključivalo 50 SSc bolesnika koji su komparirani sa kontrolnom skupinom da je istisna frakcija desne klijetke mjerena magnetskom rezonancom srca smanjena u bolesnika sa SSc. Nove



dijagnostičke mogućnosti oslikavanja srca (88-91) mogu se koristiti u bolesnika sa SSc, poput speckle-tracking ehokardiografije za procjenu deformacije miokarda, oslikavanja difuzne fibroze magnetskom rezonancom srca (92-94) i perfuzijske magnetske rezonance srca za procjenu mikrovaskularne koronarne ishemije (95). Na temelju povezanosti fibroze miokarda, cirkulirajućih markera fibroze i reduciranog miokardijalnog straina u ispitivanjima koja nisu uključivala SSc (96-100), određivanje deformacije miokarda bila bi korisna metoda u određivanju zahvaćenosti miokarda u SSc (101,102). Matias i suradnici (101) procjenjivali su metodom speckletracking-a funkciju desne klijetke u SSc kojom su potvrdili reducirani strain u bolesnika sa SSc u odnosu na kontrolnu grupu.

#### 1.4. Širina distribucije volumena eritrocita i kardiovaskularne bolesti

Eritrociti su krvne stanice, ovalnog bikonkavnog oblika, normalne veličine između 80-100 fL. Brojna fiziološka stanja (trudnoća, starenje, fizičko opterećenje) i patološki procesi (anemija s nedostatkom željeza, hemolitička anemija, hereditarna sferocitoza, kongenitalni poremećaji hemoglobina kao npr. talasemija) mogu poremetiti eritropoezu i pospješiti stupanj heterogenosti volumena eritrocita (103). Proces stvaranja manjih i većih elemenata naziva se anizocitoza. Širina distribucije volumena eritrocita je jednostavna mjera heterogenosti veličine eritrocita, koja se izračunom dobije omjerom standardne devijacije volumena eritrocita i srednjeg korpuskularnog volumena (MCV) odnosno  $RDW = SD/MCV$ . U rutinskoj praksi vrijednosti su izražene u postotku. Kako RDW nije direktna mjera anizocitoze u većini laboratorija automatski se računa iz MCV-a. Različite metode mjerenja eritrocita (impedancom ili optičke tehnike) mogu utjecati na vrijednosti, stoga postoji i

heterogenost između različitih proizvođača testova (104), te referentne vrijednosti variraju uglavnom između 11% i 15%.

Uz poremećaje crvenih krvnih stanica, brojne kronične bolesti kardiovaskularnog sustava poput akutnog koronarnog sindroma, periferne arterijske bolesti, ishemijske cerebrovaskularne bolesti, fibrilacije atrijske i hipertenzije povezane su sa određenim stupnjem anizocitoze (105). Wen i suradnici (106) primijetili su povezanost vrijednosti RDW-a i ultrazvučnih parametara subkliničke ateroskleroze, mjereći povećanu intima-medija debljinu karotidnih arterija.

Povećanje RDW-a u kardiovaskularnim bolestima pripisuje se stimulaciji eritropoeze eritropoetinom, hormonom koji se luči u hipoksiji što potiče otpuštanje uvećanih eritrocita iz koštane srži (107). Druga hipoteza (108) oslanja se na sporije odstranjenje eritrocita koji se starenjem smanjuju te dulje ostaju u cirkulaciji. Velik interes znanstvene zajednice za RDW, koji se reflektira brojnim znanstvenim člancima (109), potakao je brojne znanstvenike na pretpostavku da je kronično upalno stanje, koje prati i kardiovaskularne bolesti, ustvari snažan modulator eritropoeze (110). U prilog toj hipotezi ide da mnogi proinflammatorni citokini mogu inhibirati sekreciju eritropoetina i sazrijevanje eritrocita tako pojačavajući anizocitozu (111,112).

Stoga nije iznenađujuće da RDW kolerira sa inflamatornim markerima kao visoko senzitivnim C reaktivnim proteinom (hs-CRP), sedimentacijom eritrocita, interleukinom-6, tumor nekroza faktorom (TNF) receptorom I i II (113,114,115,116).

RDW ima etablirani značaj u diferencijalnoj dijagnozi anemija. U zadnjem desetljeću pojavili su se brojni dokazi da bi RDW mogao dati vrijedne informacije u postavljanju dijagnoze i prognoze brojnih stanja uključujući i kardiovaskularne bolesti (109, 117,118).

#### 1.4.1. Širina distribucije volumena eritrocita i srčano zatajenje

Felker i suradnici (119) su našli da je RDW prognostički faktor mortaliteta i morbiditeta u ispitivanju u bolesnika sa zatajenjem srca. To ispitivanje je potvrđeno u kohorti 2140 bolesnika u Duke bazi podataka u kojoj je RDW bio povezan sa ukupnim mortalitetom (adjusted HR 1.29 per 1 SD,  $p < 0.001$ ). Brojne studije (119,120, 121, 122, 123) su potvrdile da je RDW prediktor loše prognoze u bolesnika sa akutnim i kroničnim srčanim zatajenjem. Borne i suradnici (124) su u velikoj prospektivnoj studiji od 26784 bolesnika potvrdili da je RDW nezavisni rizični faktor za razvoj srčanog zatajenja, HR za srčano zatajenje 1,47 (95% CI 1.14-1.89) u najvišoj kvartili usporedno sa najnižom RDW kvartilom.

#### 1.4.2. Širina distribucije volumena eritrocita i ishemijska bolest srca

Anderson i suradnici (125) su u 29536 bolesnika koji su učinili koronarnu angiografiju našli povećani rizik 30-dnevnog mortaliteta u najvišoj kvartili RDW-a u odnosu na najnižu kvartilu (HR=1.8). Tonelli i suradnici (126) su u post-hoc analizi studije u bolesnika sa preboljelim infarktom miokarda koji su randomizirani u skupine koje primaju pravastatin ili placebo, a praćeni su 59,7 mjeseci, našli povezanost osnovnog RDW i ukupne smrtnosti (HR 1.14 po 1% povišenja RDW-a. Viši RDW je bio povezan sa većim rizikom od koronarne smrti, nefatalnog infarkta miokarda, novonastalog srčanog zatajenja i moždanog udara i u drugim ispitivanjima (127). Veći broj ispitivanja (128-139) potvrdio je da je RDW prediktor mortaliteta u bolesnika sa ishemijskom bolešću srca.

#### 1.4.3. Širina distribucije volumena eritrocita i plućna arterijska hipertenzija

Hampole i suradnici (140) našli su da je RDW neovisno povezan sa smrću u bolesnika sa plućnom hipertenzijom te je bolji prognostički biljeg negoli N-terminal pro-BNP. Rhodes i suradnici (141) potvrdili su da je RDW bolji prediktor mortaliteta od ostalih biomarkera u plućnoj arterijskoj hipertenziji.

#### 1.4.4. Širina distribucije volumena eritrocita, ishemijski moždani udar i fibrilacija atrijska

Povišeni RDW je u ispitivanjima pokazao povezanost sa lošom prognozom ili mortalitetom u moždanog udara (142,143) iako se nije našlo povezanosti RDW-a i jačine moždanog udara (144). Povišeni RDW je bio u case control ispitivanju povezan sa ishemijskim moždanim udarom (145). Bolesnici u najvišem kvartilu RDW-a su imali veću vjerojatnost razvitka moždanog udara u odnosu na one u najnižem kvartilu RDW-a (OR 4.50,  $p < 0.0001$ ) (145). RDW je također prediktor moždanog udara u praćenju 153 bolesnika sa srčanim zatajenjem (146).

U ispitivanju 132 bolesnika nakon elektivne kardiokirurške revaskularizacije miokarda (148) preoperativne vrijednosti RDW-a su bile signifikantno više u bolesnika koji su razvili fibrilaciju atrijsku u odnosu na one koji nisu (13.9% prema 13.3%,  $p = 0.03$ ). U velikoj prospektivnoj studiji Adamssona i suradnika (148) koja je uključivala 26124 bolesnika potvrdilo se da je RDW nezavisan rizični faktor za razvoj fibrilacije atrijske. HR za fibrilaciju atrijsku je bio 1,33 (95% CI 1.16-1.53) u najvišoj u usporedbi sa najnižom RDW kvartilom.

## 2. Hipoteza

Ehokardiografski pokazatelji funkcije desne klijetke srca u bolesnika sa sustavnom sklerozom bez plućne hipertenzije proporcionalno su povezani s vrijednosti širine distribucije volumena eritrocita.

### 3. Ciljevi rada

#### 3.1. Opći cilj

Istražiti povezanost vrijednosti širine distribucije volumena eritrocita (RDW-a) sa ehokardiografskim pokazateljima sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca u bolesnika sa sustavnom sklerozom bez plućne hipertenzije.

#### 3.2. Specifični ciljevi

1. Istražiti povezanost vrijednosti RDW i TASV s tezom kako će više vrijednosti RDW biti u negativnoj korelaciji sa ranom sistoličkom disfunkcijom desne klijetke
2. Istražiti povezanost vrijednosti RDW i RIMP s tezom kako će više vrijednosti RDW biti u pozitivnoj korelaciji sa sistoličko-dijastoličkom disfunkcijom desne klijetke
3. Istražiti povezanost vrijednosti RDW i trikuspidalnog E/A i E/E' omjera s tezom kako će više vrijednosti RDW biti povezane sa ranom dijastoličkom disfunkcijom desne klijetke

## 4. Materijali i metode

### 4.1. Ispitanici

U istraživanje su uključeni bolesnici sa sustavnom sklerozom koji nemaju ehokardiografske kriterije za plućnu hipertenziju, a koji se liječe u Klinici za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kliničke bolnice Dubrava. U skladu s prijedlogom uključni kriterij je dijagnoza SSc postavljena temeljem revidiranih kriterija Američkog reumatološkog društva/EULAR-a (40, 41, 42, 43).

Uključni kriteriji :

1. Dijagnoza SSc postavljena temeljem revidiranih kriterija Američkog reumatološkog društva/EULAR-a (van den Hoogen et al. 2013)
2. Potpisani informirani pristanak
3. Dob od 18 godina života
4. Suradljivost bolesnika i mogućnost praćenja protokola (po ocjeni ispitivača)

Istraživanje će biti provedeno prema principima dobre kliničke prakse i odredbama Helsinške deklaracije.

U svih će se bolesnika utvrditi prisustvo velikih čimbenika rizika za aterosklerozu: arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, pušenja, hiperlipoproteinemije.

Isključni kriteriji su:

1. plućna hipertenzija (isključena ehokardiografskim kriterijima)
2. sistolička disfunkcija lijeve klijetke (EF LK ispod 55%)
3. permanentna fibrilacija atriya
4. valvularni operativni zahvat
5. anemija (Ž Hb <120g/l ili Er<4x10<sup>12</sup>/L - M Hb <140g/l ili Er<4,5x10<sup>12</sup>/L)

6. teška renalna insuficijencija (GF <59ml/min)
7. bilo kakva hemodinamska nestabilnost bolesnika
8. poznata maligna bolest
9. KOPB
10. pretili bolesnici (ITM preko 35)

#### 4.2. Metode

Postupak vađenja krvi praćen je nizom sljedećih postupaka: stisak šake - nalaženje vene- dezinfekcija mjesta uzimanja krvi (70 % alkoholom ili smjesom alkohola i etera ili benzinom) - podvezivanje vene - uzimanje krvi, te popuštanje podvezane vene - popuštanje stiska šake - njega mjesta uzimanja krvi. Vađenje krvi vršilo je iskusno i educirano medicinsko osoblje u rutinskoj proceduri postupkom uzimanja venske krvi. Venska krv uzima se iz vene u pregibu lakta ili s vanjske strane šake, ovisno o mogućnosti pristupa. Najsigurniji način uzimanja krvi je upotrebom jednokratnih sterilnih epruveta odgovarajuće zapremine s podtlakom tzv. Vacutainer sistem. Postoje dvije glavne vrste epruveta s podtlakom, sa ili bez poliesterske smole za odvajanje seruma od stanica. Tijekom navedenog postupa u ovom istraživanju korištena je ljubičasta vakuum epruveta GREINER VACUETTE System volumena 2, 4 i 6 ml s plazma ili puna krv (Na, K- EDTA) (38)

#### Transtorakalna ehokardiografija

Sva mjerenja provedena su na ultrazvučnom aparatu (General Electrics Vivid E9 with XDclear). Svaka vrijednost mjerila se 3x i uzimala se aritmetička sredina podatka pokazatelja. Sva ehokardiografska mjerenja vršila su se u standardiziranim projekcijama prema ehokardiografskim smjernicama (82,97). Mjerenja su snimljena i

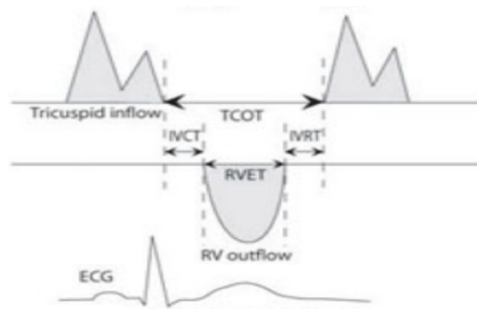


analizirana u trenutku pregleda. Sva mjerenja vršena su od strane iskusnog ultrasoničara s minimalno 5 godine iskustva u ehokardiografiji i odgovarajućim certifikatom.

Funkcija desne klijetke procjenjivala se prema preporukama smjernica za ehokardiografsku procjenu desne klijetke u odraslih američkog i europskog ehokardiografskog društva (82,97), koristeći dominantno tehniku tkivnog dopplera i to tkivnim doplerom bazalnog dijela slobodne stijenke desne klijetke u apikalnoj projekciji četiri šupljine (Tablica A, Tablica B). Mjerio se TASV, uzimajući kao urednu vrijednost brzine iznad 15 cm/s te vrijednosti manje od 10 cm/s koje ukazuju na sistoličku disfunkciju desne klijetke, RIMP (Shema1.) za desnu klijetku uzimajući kao uredne vrijednosti niže od 0.55 tkivnim doplerom (RIMP > 0.55 tkivnim Dopplerom ukazuje na disfunkciju desne klijetke) kao parametar koji opisuje sistoličku i dijastoličku funkciju desne klijetke i sukladno obrascu trikuspidalnog priljeva trikuspidalni E/A omjer te trikuspidalni E/e' omjer za procjenu dijastoličke funkcije desne klijetke. Funkciju desne klijetke opisati će se i mjerenjem RV FAC (right ventricle fractional area change), TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion). Dodatno se mjerilo i druge ehokardiografske paremetre desne klijetke, kao širinu i duljinu desne klijetke (RV diameter-RV length, RV mid diameter, RV basal diameter), površinu desne klijetke na kraju dijastole i sistole (RV EDA, RV ESA), tkivnim doplerom sukladno obrascu trikuspidalnog priljeva E' i A' val (RV e, RV a), trikuspidalni IVRT i vrijeme deceleracije, PV Acct (vrijeme ubrzanja nad plućnom valvulom), debljinu stijenke desne klijetke (RV wall thickness), procijenjeni tlak desne klijetke (RVSP) ili sistolički tlak u plućnoj arteriji (PAP). Sistolička funkcija lijeve klijetke bit će analizirana dvjema metodama, mjerenjem u M-modu načinom po Teichholtzu, te metodom po Simpsonu. Stupanj dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke određivao se sukladno obrascu mitralnog

prijeva: omjerom E/A, izračunom deceleracijskog vremena, te izračunom omjera brzine E /e' uz pomoć tehnike tkivnog doplera.

**Shema 1.** Shematski prikaz i izračun RIMP-a.

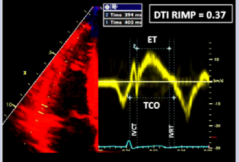
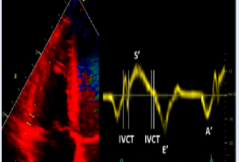


$$\text{RIMP} = (\text{IVRT} + \text{IVCT}) / \text{ET} = (\text{TCO} - \text{ET}) / \text{ET}$$

**Tablica A.** Parametri funkcije desne klijetke

| Parametar funkcije desne klijetke | Srednja vrijednost±SD | Granica       |
|-----------------------------------|-----------------------|---------------|
| TAPSE(mm)                         | 24±3.5                | <17           |
| Pulsni Doppler s val (cm/s)       | 14.1±2.3              | <9.5          |
| Tkivni Doppler s val (cm/s)       | 9.7±1.8               | <6            |
| RV FAC (%)                        | 49±7                  | <35           |
| RIMP pulsni Doppler               | 0.26±0.085            | >0.43         |
| RIMP tkivni Doppler               | 0.38±0.08             | >0.54         |
| E/A                               | 1.4±0.3               | <0.8 ili >2.0 |
| E/e'                              | 4.0±1.0               | >6            |
| E val deceleracijsko vrijeme      | 180±31                | <119 ili >242 |

**Tablica B. Metode procjene funkcije desne klijetke**

| Ehokardiografska slika  | Preporučena metoda   | Prednosti   | Ograničenja  |
|---|--|---|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>RIMP(Tei index) tkivnim Dopplerom</li> <li><math>RIMP = (IVRT + IVCT) / E</math><br/><math>T = (TCO - ET) / ET</math></li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Manje osjetljiv na frekvenciju pulsa</li> <li>Akvizicija snimke u jednom srčanom ciklusu, bez potrebe za usklađivanjem R-R intervala</li> </ul>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nepouzdan u uvjetima povišenog tlaka u RA</li> </ul>  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Vršna sistolička brzina trikuspidalnog anulusa pulsni tkivnim Dopplerom DTI-s' val-TASV</li> <li>Iz apikalnog prozora, paralelno usklađen Dopplerski signal sa longitudinalnim pomakom slobodnog zida desne klijetke</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Jednostavan u izvedbi</li> <li>Reproducibilan</li> <li>Potvrđen usporedbom sa radionuklidnom EF</li> <li>Etablirano prognostičko značenje</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ovisan o kutu</li> <li>Nepouzdan za procjenu funkcije desne klijetke u stanjima iza torakotomije, plućne trombendarrektomije, transplantacije srca</li> </ul> |

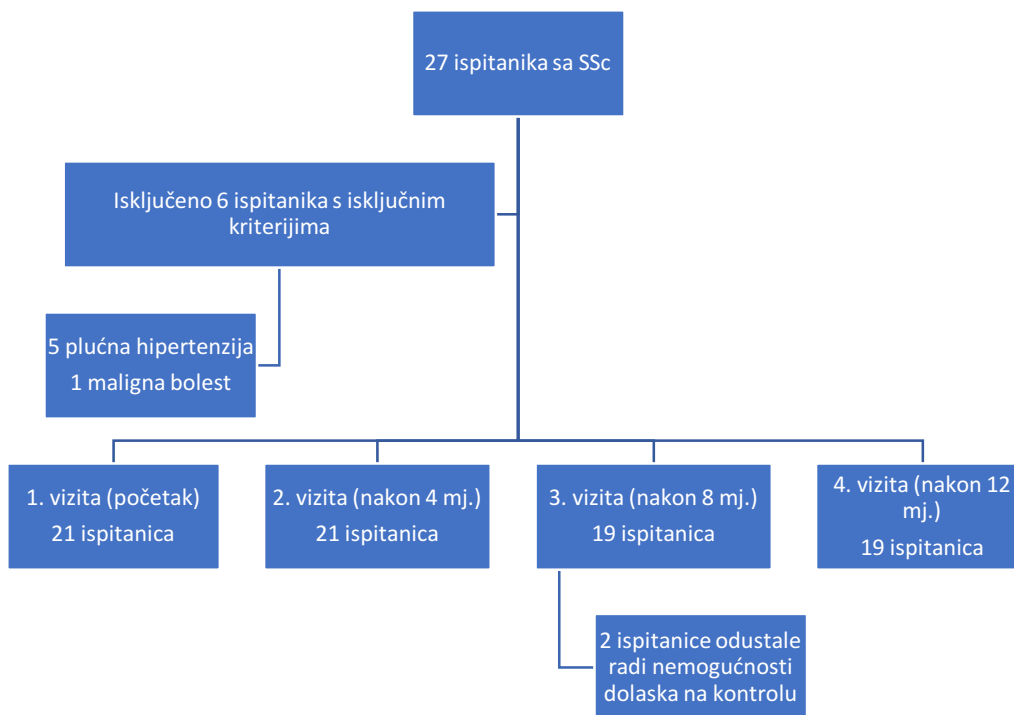
### 4.3. Ustroj istraživanja

Plan istraživanja uključuje praćenje bolesnika sa SSc i analizu ponovljenih mjerenja kroz godinu dana u 0., 4., 8. i 12. mjesecu posjete.

Prema prethodnim istraživanjima uz omjer razlike očekivanja i standardne devijacije 0,3 uz razinu značajnosti 0,05 i snagu od 80%, minimalno je bilo potrebno 17 ispitanika (za 4 mjerenja) (G\*Power inačica 3.1.2, Franz Faul, Sveučilište u Kielu, Njemačka). U ispitivanje su prospektivno bili uključeni odrasli bolesnici sa SSc (sa navršениh i iznad 18 godina života) neovisno o spolu koji ispunjavaju uključne kriterije i isključne kriterije, a longitudinalno su bili praćeni kroz četiri posjete-vizite.

Probir je napravljen u ukupno 27 ispitanika, od kojih je šest ispitanika imalo neki od isključnih kriterija (pet ispitanika je imalo ehokardiografske znakove plućne hipertenzije, jedan ispitanik je imao malignu bolest). Ukupno 21 ispitanica je nastavilo praćenje kroz godinu dana u vizitama 1 (kod uključivanja), vizita 2 (4. mjesec od uključivanja), vizita 3 (8. mjesec od uključivanja) i vizita 4 (12. mjesec od uključivanja). Tijekom prve dvije vizite bili su prikupljeni podaci od 21 ispitanice dok su u drugoj i trećoj viziti isključene dvije ispitanice zbog nemogućnosti dolaska u ustanovu ispitivanja. Stoga je ukupan broj ispitanika po viziti bio 19 tako da Tablica 2. opisuje podatke od ukupno 80 mjerenja (Tablica1, Tablica2, Shema2).

## Shema 2. Dijagram tijeka ispitivanja



### 4.4. Statističke metode

Podaci su prikazani tablično i grafički. Opisna statistika je prikazana kroz odgovarajuće udjele i apsolutne frekvencije za kategorijske varijable, dok su se kontinuirane vrijednosti prikazale kroz pripadajuće medijane i interkvartilne raspone.

Razlike u kontinuiranim (numeričkim vrijednostima) u svakom od vremena mjerenja između tercilnih skupina analizirane su Mann-Whitney U testom. Pojedine značajne razlike su prikazane Box i Whiskerovim plotovima (standardni prikaz: vrijednosti iznad najmanja vrijednost, 25. centila, medijan, 75. centila, najveća vrijednost). *Outlieri* (vanjske vrijednosti na Box i Whiskerovim plotovima) su definirani kao vrijednosti koje odstupaju najmanje 1,5 interkvartilnog raspona. Razlike u promatranim parametrima između pojedinih vremena mjerenja analizirane su Friedmanovim testom.

Izračunati su Spearmanovi koeficijenti korelacije rho između izmjerenih vrijednosti RDW i ehokardiografskih pokazatelja sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca za svako vrijeme mjerenja. Apsolutne vrijednosti koeficijenata korelacije veće od 0,600 smatrane su jakim korelacijom, od 0,300 do 0,599 srednje jakim, dok su manje vrijednosti od 0,300 smatrane slabom korelacijom (bilo da je ona pozitivna ili negativna).

Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima. U analizi i grafičkim prikazima se koristila programska podrška IBM SPSS Statistics, verzija 25.0 ([www.spss.com](http://www.spss.com)).

## 5. Rezultati

**Tablica 1.** Opisna statistika dobi pri uključivanju u istraživanje (N=21)

|              | N  | Aritmetička sredina | SD    | Min   | Max   | Centile |         |       |
|--------------|----|---------------------|-------|-------|-------|---------|---------|-------|
|              |    |                     |       |       |       | 25.     | Medijan | 75.   |
| Dob (godine) | 21 | 54,33               | 12,73 | 26,00 | 75,00 | 45,00   | 56,00   | 63,00 |

**Tablica 2.** Opisna statistika promatranih hematoloških i ehokardiografskih parametara kada se promatraju sva vremena mjerenja zajedno (N=80)

|                        | Aritmetička sredina | SD    | Min    | Max    | Centile |         |        |
|------------------------|---------------------|-------|--------|--------|---------|---------|--------|
|                        |                     |       |        |        | 25.     | Medijan | 75.    |
| Leukociti              | 7,11                | 2,03  | 3,40   | 12,40  | 5,63    | 6,80    | 8,55   |
| Eritrociti             | 4,63                | 0,69  | 3,78   | 8,30   | 4,21    | 4,55    | 4,89   |
| RDW                    | 14,02               | 1,29  | 12,30  | 18,10  | 13,00   | 13,85   | 14,60  |
| MPV                    | 8,22                | 1,37  | 6,10   | 13,30  | 7,30    | 8,00    | 8,70   |
| Trombociti             | 237,10              | 73,12 | 118,00 | 441,00 | 193,00  | 224,50  | 278,00 |
| MPV / trombociti       | 0,04                | 0,02  | 0,02   | 0,10   | 0,03    | 0,04    | 0,04   |
| Limfociti              | 25,99               | 8,61  | 6,60   | 69,90  | 21,13   | 24,50   | 29,38  |
| Trombociti / limfociti | 10,01               | 4,26  | 3,21   | 24,70  | 7,14    | 9,58    | 12,56  |
| Neutrofili             | 62,51               | 8,93  | 20,30  | 78,60  | 58,45   | 63,85   | 68,68  |
| Neutrofili / limfociti | 2,75                | 1,24  | 0,29   | 9,67   | 1,99    | 2,61    | 3,21   |
| RIMP                   | 0,44                | 0,08  | 0,30   | 0,66   | 0,38    | 0,43    | 0,46   |
| TASV                   | 12,70               | 1,97  | 10,00  | 20,00  | 11,00   | 13,00   | 14,00  |
| E/ARV                  | 0,98                | 0,36  | 0,49   | 2,30   | 0,71    | 0,90    | 1,08   |
| E/eRV                  | 3,33                | 1,01  | 1,10   | 6,50   | 2,80    | 3,20    | 3,80   |
| TAPSE                  | 21,09               | 2,21  | 16,00  | 26,00  | 20,00   | 21,00   | 23,00  |
| RVFAC                  | 49,44               | 3,45  | 43,00  | 59,30  | 46,85   | 49,25   | 52,00  |
| TRvel                  | 2,17                | 0,29  | 1,41   | 2,89   | 1,98    | 2,19    | 2,36   |
| VCI                    | 14,60               | 2,52  | 8,00   | 19,00  | 13,00   | 15,00   | 16,75  |
| PVAcct                 | 129,80              | 17,62 | 78,00  | 171,00 | 120,00  | 131,00  | 142,00 |
| Deb.RV                 | 4,01                | 0,61  | 3,00   | 6,00   | 4,00    | 4,00    | 4,00   |
| PAP                    | 24,86               | 4,87  | 12,90  | 35,42  | 21,60   | 25,71   | 28,10  |
| EFLV                   | 66,59               | 4,65  | 57,00  | 79,00  | 63,00   | 66,00   | 70,00  |
| MVE/e                  | 7,96                | 2,44  | 4,30   | 16,28  | 6,18    | 7,41    | 9,63   |

Tablica 1. prikazuje opisnu statistiku dobi uključenih ispitanica – njihov medijan dobi iznosio je 56 godina s interkvartilnim rasponom (IQR) od 45 do 63 godine. Opisna statistika svih promatranih hematoloških i ehokardiografskih parametara kada se promatraju sva vremena mjerenja zajedno prikazana je u Tablici 2. Tijekom prve dvije vizite bili su prikupljeni podaci od 21 ispitanice dok su u drugoj i trećoj viziti otpale dvije ispitanice te je ukupan broj ispitanika po viziti bio 19 tako da Tablica 2. opisuje podatke od ukupno 80 mjerenja.



**Tablica 3.** Razlike u hematološkim parametrima obzirom na vrijeme mjerenja (vrijeme vizite): Friedmanov test

| Vizita                 | Aritmetička sredina | SD     | Min   | Max    | Centile |         |        | P      |        |
|------------------------|---------------------|--------|-------|--------|---------|---------|--------|--------|--------|
|                        |                     |        |       |        | 25.     | Medijan | 75.    |        |        |
| Leukociti              | 1                   | 6,73   | 1,85  | 3,40   | 9,90    | 4,80    | 7,30   | 8,60   | 0,267  |
|                        | 2                   | 7,45   | 2,13  | 5,10   | 11,70   | 5,90    | 6,60   | 9,00   |        |
|                        | 3                   | 7,45   | 2,31  | 3,78   | 12,40   | 5,30    | 7,30   | 9,10   |        |
|                        | 4                   | 7,02   | 2,05  | 3,80   | 11,80   | 5,60    | 7,10   | 8,40   |        |
| Eritrociti             | 1                   | 4,56   | 0,39  | 3,96   | 5,20    | 4,22    | 4,59   | 4,88   | 0,722  |
|                        | 2                   | 4,68   | 0,98  | 3,86   | 8,30    | 4,05    | 4,64   | 4,89   |        |
|                        | 3                   | 4,70   | 0,83  | 3,87   | 7,80    | 4,24    | 4,49   | 4,87   |        |
|                        | 4                   | 4,55   | 0,47  | 3,78   | 5,40    | 4,10    | 4,54   | 4,91   |        |
| RDW                    | 1                   | 14,00  | 1,18  | 12,50  | 16,50   | 12,80   | 14,10  | 14,40  | 0,831  |
|                        | 2                   | 14,11  | 1,28  | 12,60  | 17,10   | 13,10   | 13,70  | 14,80  |        |
|                        | 3                   | 14,11  | 1,55  | 12,30  | 18,10   | 12,60   | 13,90  | 15,40  |        |
|                        | 4                   | 13,98  | 1,34  | 12,40  | 16,50   | 12,80   | 13,90  | 15,00  |        |
| MPV                    | 1                   | 7,71   | 1,26  | 6,10   | 11,10   | 6,68    | 7,55   | 8,33   | <0,001 |
|                        | 2                   | 8,47   | 1,83  | 6,10   | 13,30   | 7,28    | 8,05   | 9,60   |        |
|                        | 3                   | 8,22   | 1,06  | 6,80   | 10,40   | 7,25    | 8,10   | 8,93   |        |
|                        | 4                   | 8,58   | 1,41  | 6,70   | 11,80   | 7,55    | 8,30   | 9,15   |        |
| Trombociti             | 1                   | 220,68 | 64,43 | 118,00 | 353,00  | 175,00  | 222,00 | 251,00 | 0,128  |
|                        | 2                   | 237,89 | 84,78 | 135,00 | 411,00  | 156,00  | 211,00 | 314,00 |        |
|                        | 3                   | 244,05 | 74,98 | 147,00 | 441,00  | 193,00  | 231,00 | 283,00 |        |
|                        | 4                   | 244,84 | 76,46 | 147,00 | 439,00  | 195,00  | 227,00 | 289,00 |        |
| MPV / trombociti       | 1                   | 0,04   | 0,02  | 0,02   | 0,09    | 0,03    | 0,04   | 0,04   | 0,428  |
|                        | 2                   | 0,04   | 0,02  | 0,02   | 0,10    | 0,02    | 0,04   | 0,06   |        |
|                        | 3                   | 0,04   | 0,01  | 0,02   | 0,07    | 0,02    | 0,04   | 0,04   |        |
|                        | 4                   | 0,04   | 0,02  | 0,02   | 0,07    | 0,03    | 0,04   | 0,04   |        |
| Limfociti              | 1                   | 26,51  | 6,07  | 15,90  | 38,10   | 22,20   | 25,10  | 32,70  | 0,505  |
|                        | 2                   | 23,29  | 4,80  | 15,30  | 32,60   | 19,90   | 23,40  | 26,80  |        |
|                        | 3                   | 24,23  | 8,36  | 6,60   | 45,20   | 20,80   | 22,30  | 30,70  |        |
|                        | 4                   | 26,62  | 7,35  | 15,20  | 44,20   | 20,70   | 26,50  | 30,70  |        |
| Trombociti / limfociti | 1                   | 8,76   | 3,07  | 3,21   | 13,96   | 7,04    | 9,06   | 11,23  | 0,129  |
|                        | 2                   | 10,85  | 4,74  | 4,14   | 18,94   | 6,95    | 10,60  | 15,09  |        |
|                        | 3                   | 11,27  | 5,09  | 3,81   | 24,70   | 7,71    | 9,90   | 12,69  |        |
|                        | 4                   | 9,77   | 3,61  | 4,21   | 16,57   | 7,25    | 9,41   | 13,44  |        |
| Neutrofili             | 1                   | 62,06  | 6,94  | 48,10  | 72,20   | 56,60   | 62,30  | 67,90  | 0,174  |
|                        | 2                   | 66,02  | 6,20  | 56,60  | 78,60   | 62,40   | 65,60  | 72,10  |        |
|                        | 3                   | 63,52  | 8,16  | 41,90  | 74,30   | 58,90   | 67,30  | 68,80  |        |

|                           |   |       |      |       |       |       |       |       |       |
|---------------------------|---|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                           | 4 | 61,32 | 7,88 | 41,30 | 71,70 | 54,50 | 61,40 | 67,80 |       |
| Neutrofili /<br>limfociti | 1 | 2,52  | 0,86 | 1,26  | 4,51  | 1,82  | 2,40  | 3,14  | 0,226 |
|                           | 2 | 3,01  | 0,94 | 1,74  | 4,94  | 2,34  | 2,80  | 3,49  |       |
|                           | 3 | 3,14  | 1,84 | 0,93  | 9,67  | 1,82  | 2,95  | 3,22  |       |
|                           | 4 | 2,54  | 0,95 | 0,93  | 4,61  | 1,78  | 2,38  | 3,25  |       |

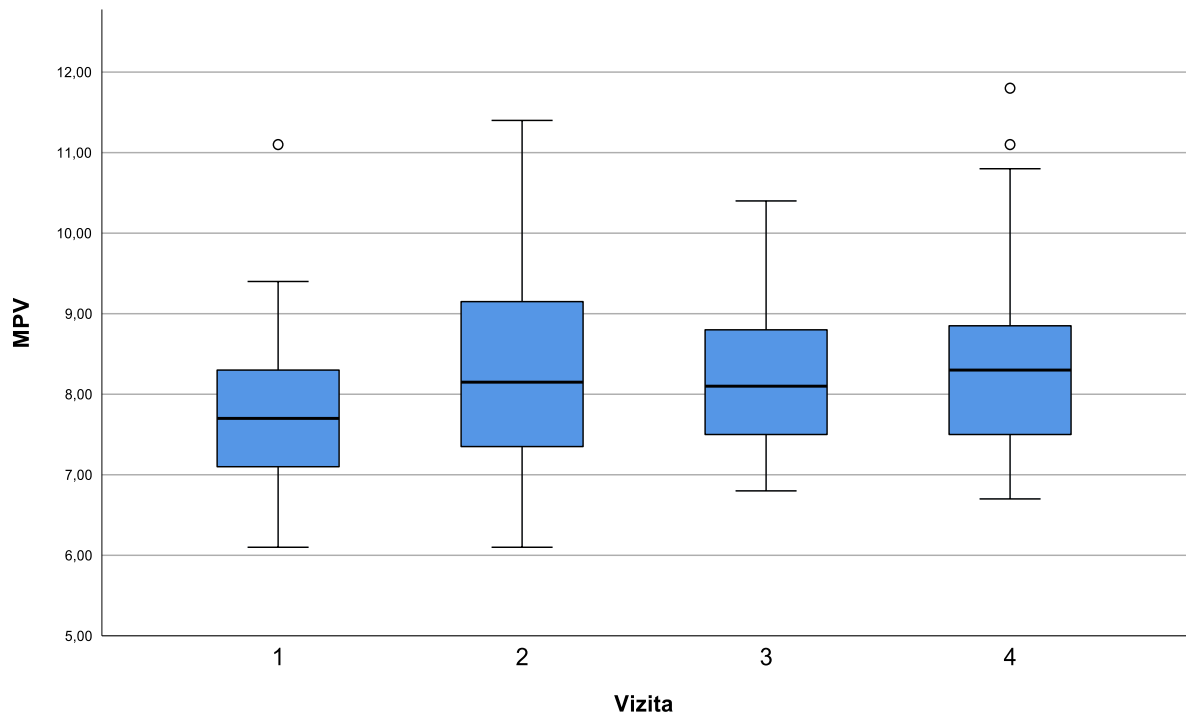
Tablica 3. prikazuje razlike u hematološkim parametrima obzirom na vrijeme mjerenja (vrijeme vizite). Jedine značajne promjene tijekom promatranog razdoblja odnosile su se za vrijednost MPV koja je bila u konstantnom porastu sa 7,55 (6,68-8,33) tijekom prve vizite na 8,30 (7,55-9,15) tijekom četvrte vizite ( $P < 0,001$ ; Slika 1).

**Tablica 4.** Razlike u ehokardiografskim pokazateljima sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca i lijeve klijetke srca obzirom na vrijeme mjerenja (vrijeme vizite): Friedmanov test

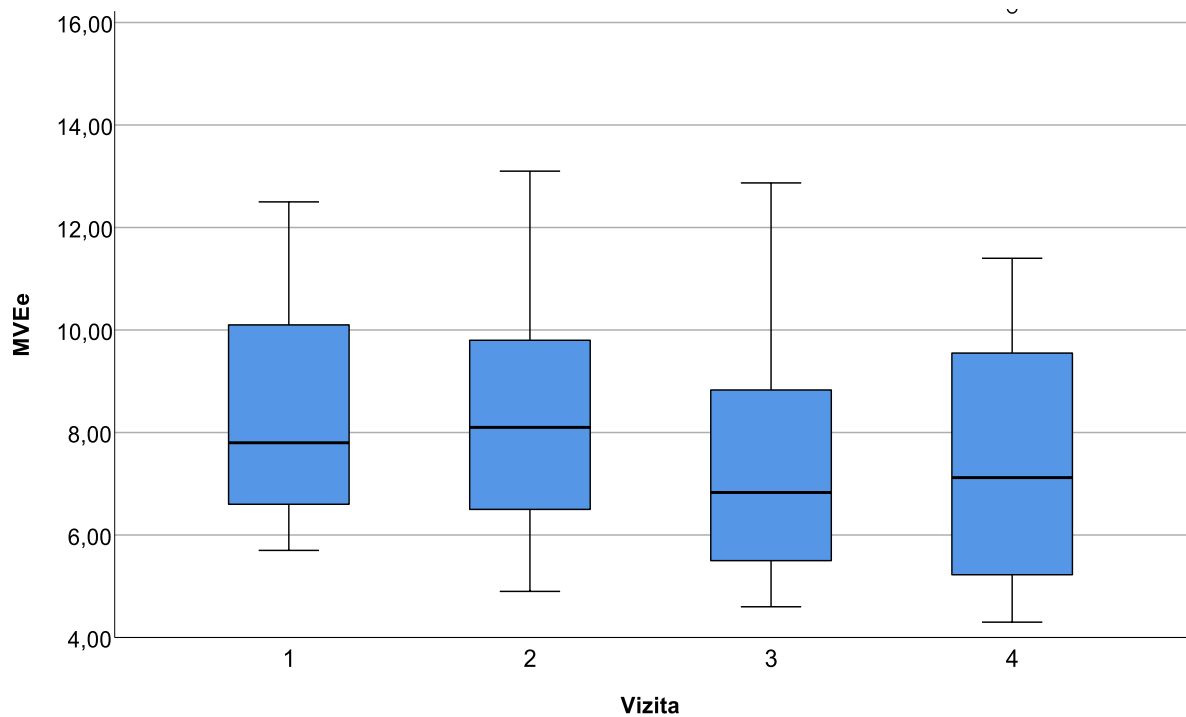
|       | Vizita | Aritmetička sredina | SD   | Min   | Max   | Centile |         |       | P     |
|-------|--------|---------------------|------|-------|-------|---------|---------|-------|-------|
|       |        |                     |      |       |       | 25.     | Medijan | 75.   |       |
| RIMP  | 1      | 0,44                | 0,07 | 0,32  | 0,60  | 0,38    | 0,43    | 0,48  | 0,688 |
|       | 2      | 0,43                | 0,07 | 0,33  | 0,63  | 0,38    | 0,43    | 0,46  |       |
|       | 3      | 0,43                | 0,09 | 0,32  | 0,65  | 0,37    | 0,40    | 0,47  |       |
|       | 4      | 0,44                | 0,10 | 0,30  | 0,66  | 0,39    | 0,43    | 0,46  |       |
| TASV  | 1      | 12,11               | 1,60 | 10,00 | 16,00 | 11,00   | 12,00   | 13,00 | 0,145 |
|       | 2      | 12,32               | 1,60 | 10,00 | 15,00 | 11,00   | 12,00   | 14,00 |       |
|       | 3      | 13,26               | 2,58 | 10,00 | 20,00 | 11,00   | 13,00   | 14,00 |       |
|       | 4      | 13,00               | 2,06 | 10,00 | 17,00 | 11,00   | 13,00   | 14,00 |       |
| E/ARV | 1      | 1,05                | 0,36 | 0,63  | 1,92  | 0,81    | 0,96    | 1,19  | 0,651 |
|       | 2      | 1,03                | 0,36 | 0,53  | 1,70  | 0,72    | 0,92    | 1,20  |       |
|       | 3      | 0,90                | 0,31 | 0,57  | 1,80  | 0,65    | 0,87    | 0,99  |       |
|       | 4      | 0,96                | 0,43 | 0,49  | 2,30  | 0,70    | 0,81    | 1,03  |       |
| E/eRV | 1      | 3,11                | 0,92 | 1,40  | 5,00  | 2,50    | 3,10    | 3,80  | 0,279 |
|       | 2      | 3,10                | 0,90 | 1,50  | 4,90  | 2,45    | 3,10    | 3,50  |       |
|       | 3      | 3,36                | 0,77 | 1,40  | 4,80  | 2,86    | 3,50    | 3,80  |       |
|       | 4      | 3,63                | 1,37 | 1,10  | 6,50  | 2,90    | 3,40    | 4,60  |       |
| TAPSE | 1      | 20,16               | 2,32 | 16,00 | 26,00 | 18,00   | 20,00   | 22,00 | 0,279 |
|       | 2      | 21,16               | 2,17 | 17,00 | 25,00 | 20,00   | 21,00   | 24,00 |       |
|       | 3      | 21,00               | 1,97 | 18,00 | 25,00 | 19,00   | 21,00   | 23,00 |       |
|       | 4      | 21,84               | 2,39 | 18,00 | 26,00 | 20,00   | 22,00   | 23,00 |       |
| RVFAC | 1      | 49,92               | 3,30 | 44,00 | 56,00 | 48,00   | 49,30   | 53,00 | 0,349 |
|       | 2      | 49,04               | 3,18 | 43,00 | 54,10 | 47,00   | 49,00   | 51,00 |       |
|       | 3      | 48,65               | 3,27 | 43,70 | 53,00 | 45,00   | 50,00   | 51,20 |       |

|         |   |        |       |        |        |        |        |        |       |
|---------|---|--------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
|         | 4 | 49,60  | 4,21  | 43,00  | 59,30  | 46,70  | 49,00  | 52,00  |       |
| TRvel   | 1 | 2,18   | 0,25  | 1,72   | 2,66   | 1,98   | 2,18   | 2,39   | 0,587 |
|         | 2 | 2,23   | 0,21  | 1,89   | 2,60   | 2,10   | 2,30   | 2,40   |       |
|         | 3 | 2,18   | 0,33  | 1,41   | 2,78   | 2,08   | 2,26   | 2,39   |       |
|         | 4 | 2,10   | 0,36  | 1,47   | 2,89   | 1,84   | 2,10   | 2,36   |       |
| VCI     | 1 | 14,95  | 2,17  | 12,00  | 19,00  | 13,00  | 15,00  | 16,00  | 0,331 |
|         | 2 | 15,53  | 1,93  | 12,00  | 18,00  | 14,00  | 16,00  | 17,00  |       |
|         | 3 | 14,32  | 2,93  | 8,00   | 18,00  | 12,00  | 14,00  | 17,00  |       |
|         | 4 | 13,53  | 2,89  | 8,00   | 19,00  | 11,00  | 14,00  | 15,00  |       |
| PVAcct  | 1 | 126,74 | 18,01 | 83,00  | 157,00 | 120,00 | 129,00 | 140,00 | 0,500 |
|         | 2 | 125,26 | 19,26 | 78,00  | 157,00 | 116,00 | 129,00 | 137,00 |       |
|         | 3 | 132,89 | 16,33 | 101,00 | 171,00 | 120,00 | 135,00 | 143,00 |       |
|         | 4 | 130,37 | 16,59 | 97,00  | 157,00 | 120,00 | 125,00 | 143,00 |       |
| Deb..RV | 1 | 4,11   | 0,74  | 3,00   | 6,00   | 4,00   | 4,00   | 4,00   | 0,558 |
|         | 2 | 4,11   | 0,46  | 3,00   | 5,00   | 4,00   | 4,00   | 4,00   |       |
|         | 3 | 3,84   | 0,60  | 3,00   | 5,00   | 3,00   | 4,00   | 4,00   |       |
|         | 4 | 4,05   | 0,62  | 3,00   | 5,00   | 4,00   | 4,00   | 4,00   |       |
| PAP     | 1 | 25,29  | 4,72  | 16,89  | 33,20  | 21,10  | 25,10  | 28,30  | 0,951 |
|         | 2 | 25,99  | 3,68  | 19,39  | 31,90  | 22,70  | 27,00  | 28,90  |       |
|         | 3 | 25,16  | 5,17  | 12,90  | 34,00  | 23,00  | 26,50  | 27,80  |       |
|         | 4 | 23,72  | 5,96  | 13,59  | 35,42  | 18,61  | 24,48  | 27,90  |       |
| EFLV    | 1 | 66,21  | 4,78  | 60,00  | 77,00  | 61,00  | 66,00  | 68,00  | 0,244 |
|         | 2 | 66,42  | 3,92  | 60,00  | 75,00  | 64,00  | 67,00  | 70,00  |       |
|         | 3 | 67,32  | 4,44  | 61,00  | 76,00  | 64,00  | 66,00  | 72,00  |       |
|         | 4 | 65,84  | 5,72  | 57,00  | 79,00  | 63,00  | 65,00  | 69,00  |       |
| MVE/e   | 1 | 8,39   | 2,07  | 5,70   | 12,50  | 6,60   | 7,80   | 10,10  | 0,039 |
|         | 2 | 8,39   | 2,44  | 4,90   | 13,10  | 6,50   | 8,10   | 10,35  |       |
|         | 3 | 7,32   | 2,14  | 4,60   | 12,87  | 5,40   | 6,83   | 8,85   |       |
|         | 4 | 7,84   | 3,15  | 4,30   | 16,28  | 4,80   | 7,12   | 9,70   |       |

**Slika 1.** Razlike u MPV obzirom na vrijeme mjerenja: Friedmanov test,  $P < 0,001$



**Slika 2.** Razlike u MVE/e obzirom na vrijeme mjerenja: Friedmanov test,  $P=0,039$



Razlike u ehokardiografskim pokazateljima sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca obzirom na vrijeme mjerenja (vrijeme vizite) prikazuje Tablica 4. Jedine značajne promjene bile su promjene u dinamici MVEe ( $P=0,039$ , Slika 2) u kojima je najveća razlika bila između druge i treće vizite ( $P=0,028$ ; Wilcoxonov test).

**Tablica 5.** Centilna raspodjela RDW obzirom na pojedine vizite – označene su vrijednosti druge tercile (66. centila) kao granične vrijednosti prema kojima su načinjene tercilne skupine za svaku vizitu

|         |                 | RDW 1        | RDW 2        | RDW 3        | RDW 4        |
|---------|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| N       | Broj ispitanika | 21           | 21           | 19           | 19           |
|         | Nedostaje       | 0            | 0            | 2            | 2            |
| Centile | 25              | 12,85        | 13,15        | 12,60        | 12,80        |
|         | 33              | 13,13        | 13,35        | 13,24        | 13,16        |
|         | 50              | 14,00        | 13,70        | 13,90        | 13,90        |
|         | <b>66</b>       | <b>14,25</b> | <b>13,95</b> | <b>14,36</b> | <b>14,34</b> |
|         | 75              | 14,35        | 14,70        | 15,40        | 15,00        |

Centilna raspodjela RDW obzirom na pojedine vizite prikazana je u Tablici 5. U tablici su istaknute vrijednosti druge tercile (66. centila) kao granične vrijednosti prema kojima su načinjene tercilne RDW skupine za svaku vizitu. Ovakvom raspodjelom se pokušalo dokazati imaju li ispitanice s povećanom vrijednosti RDW-a (iznad druge tercile) značajno različite ehokardiografske pokazatelje sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca obzirom na vrijeme mjerenja, odnosno vizitu. Time bi se odgovorilo na opći cilj (*Istražiti povezanost vrijednosti širine distribucije volumena eritrocita (RDW-a) sa ehokardiografskim pokazateljima sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca u bolesnika sa sustavnom sklerozom bez plućne hipertenzije*).

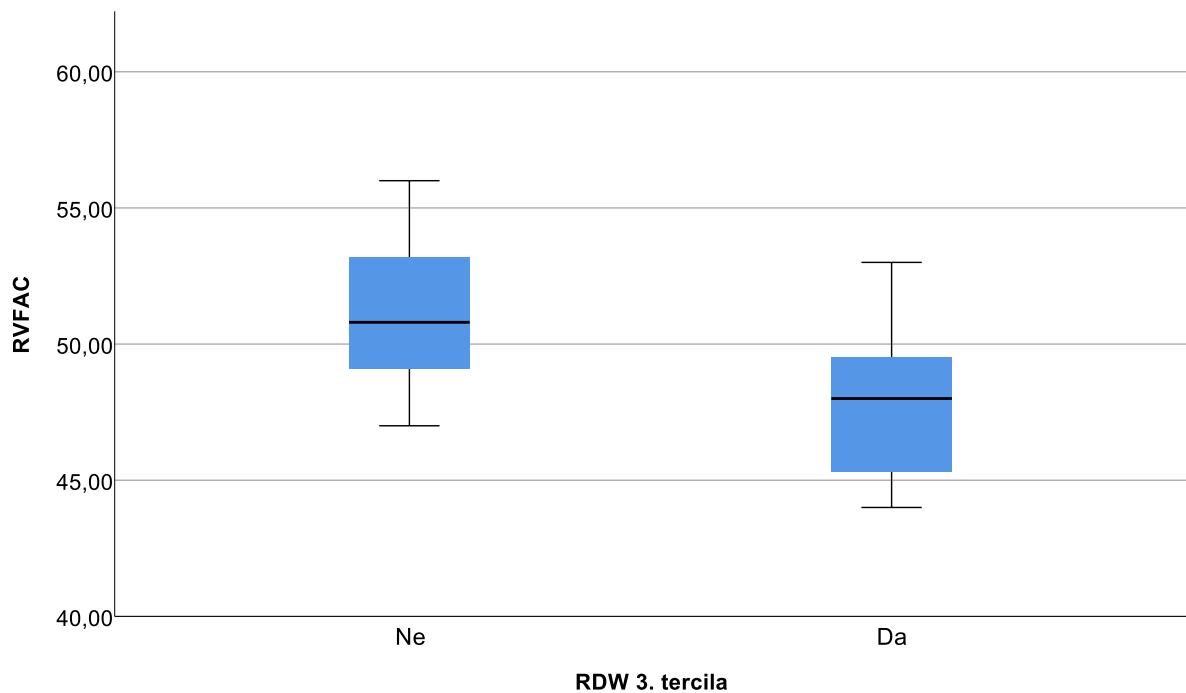
**Tablica 6.** Razlike u ehokardiografskim pokazateljima sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca u odnosu na RDW tercilne skupine na prvoj viziti: Mann-Whitney U test

| RDW >14,25 |    | N  | Aritmetička sredina | SD    | Min    | Max    | Centile |         |        |
|------------|----|----|---------------------|-------|--------|--------|---------|---------|--------|
|            |    |    |                     |       |        |        | 25.     | Medijan | 75.    |
| RIMP       | Ne | 14 | 0,42                | 0,05  | 0,32   | 0,52   | 0,38    | 0,43    | 0,44   |
|            | Da | 7  | 0,47                | 0,07  | 0,41   | 0,60   | 0,41    | 0,47    | 0,49   |
| TASV       | Ne | 14 | 12,57               | 1,55  | 10,00  | 16,00  | 11,00   | 13,00   | 13,25  |
|            | Da | 7  | 11,57               | 1,51  | 10,00  | 13,00  | 10,00   | 12,00   | 13,00  |
| E/ARV      | Ne | 14 | 1,05                | 0,31  | 0,64   | 1,72   | 0,86    | 0,97    | 1,20   |
|            | Da | 7  | 0,97                | 0,45  | 0,63   | 1,92   | 0,66    | 0,85    | 1,09   |
| E/eRV      | Ne | 14 | 3,08                | 0,76  | 2,00   | 4,80   | 2,65    | 2,96    | 3,42   |
|            | Da | 7  | 3,33                | 1,20  | 1,40   | 5,00   | 2,30    | 3,50    | 4,10   |
| TAPSE      | Ne | 14 | 20,71               | 2,55  | 16,00  | 26,00  | 18,75   | 20,50   | 22,25  |
|            | Da | 7  | 19,71               | 1,70  | 17,00  | 22,00  | 18,00   | 20,00   | 21,00  |
| RVFAC      | Ne | 14 | 51,24               | 2,56  | 47,00  | 56,00  | 49,08   | 50,80   | 53,40  |
|            | Da | 7  | 47,80               | 3,28  | 44,00  | 53,00  | 45,00   | 48,00   | 51,00  |
| TRvel      | Ne | 14 | 2,14                | 0,24  | 1,72   | 2,56   | 1,95    | 2,14    | 2,35   |
|            | Da | 7  | 2,21                | 0,27  | 1,93   | 2,66   | 2,00    | 2,10    | 2,53   |
| VCI        | Ne | 14 | 15,00               | 2,25  | 12,00  | 19,00  | 13,50   | 15,00   | 16,50  |
|            | Da | 7  | 14,86               | 1,77  | 13,00  | 18,00  | 13,00   | 15,00   | 16,00  |
| PVAcct     | Ne | 14 | 134,93              | 14,60 | 111,00 | 157,00 | 120,75  | 138,00  | 148,25 |
|            | Da | 7  | 116,57              | 19,81 | 83,00  | 137,00 | 96,00   | 120,00  | 131,00 |
| Deb.RV     | Ne | 14 | 4,07                | 0,83  | 3,00   | 6,00   | 3,75    | 4,00    | 4,25   |
|            | Da | 7  | 4,00                | 0,58  | 3,00   | 5,00   | 4,00    | 4,00    | 4,00   |
| PAP        | Ne | 14 | 24,19               | 4,23  | 16,89  | 31,30  | 20,11   | 25,05   | 27,80  |
|            | Da | 7  | 26,23               | 5,56  | 19,91  | 33,20  | 21,10   | 24,03   | 32,00  |
| EFLV       | Ne | 14 | 66,14               | 3,86  | 60,00  | 72,00  | 62,50   | 66,50   | 68,50  |
|            | Da | 7  | 67,14               | 6,18  | 61,00  | 77,00  | 61,00   | 65,00   | 74,00  |
| MVE/e      | Ne | 14 | 8,18                | 1,69  | 5,70   | 11,20  | 6,75    | 8,03    | 9,55   |
|            | Da | 7  | 8,59                | 2,74  | 5,71   | 12,50  | 6,41    | 7,40    | 11,31  |

| 1. vizita | Mann-Whitney U | Z     | P     |
|-----------|----------------|-------|-------|
| RIMP      | 25,50          | -1,76 | 0,078 |
| TASV      | 32,00          | -1,31 | 0,189 |
| E/ARV     | 34,00          | -1,12 | 0,263 |

|        |       |       |       |
|--------|-------|-------|-------|
| E/eRV  | 39,50 | -0,71 | 0,478 |
| TAPSE  | 36,50 | -0,95 | 0,343 |
| RVFAC  | 18,50 | -2,28 | 0,023 |
| TRvel  | 42,50 | -0,49 | 0,628 |
| VCI    | 47,50 | -0,11 | 0,910 |
| PVAcct | 23,50 | -1,91 | 0,057 |
| Deb.RV | 48,50 | -0,04 | 0,966 |
| PAP    | 39,00 | -0,75 | 0,455 |
| EFLV   | 49,00 | 0,00  | 1,000 |
| MVE/e  | 47,00 | -0,15 | 0,881 |

**Slika 3.** Razlike u RVFAC u odnosu na RDW tercilne skupine na prvoj viziti, **P=0,023**



Tablica 6. prikazuje razlike u ehokardiografskim pokazateljima sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca u odnosu na RDW tercilne skupine na prvoj viziti. Ispitanice koje su imale RDW vrijednosti iznad 14,25 (druge tercile za prvu vizitu) imale su značajno niže vrijednosti RVFAC: 48,00 (45,00-51,00) naprema 50,80 (49,08-53,40); P=0,023 (Slika 3).



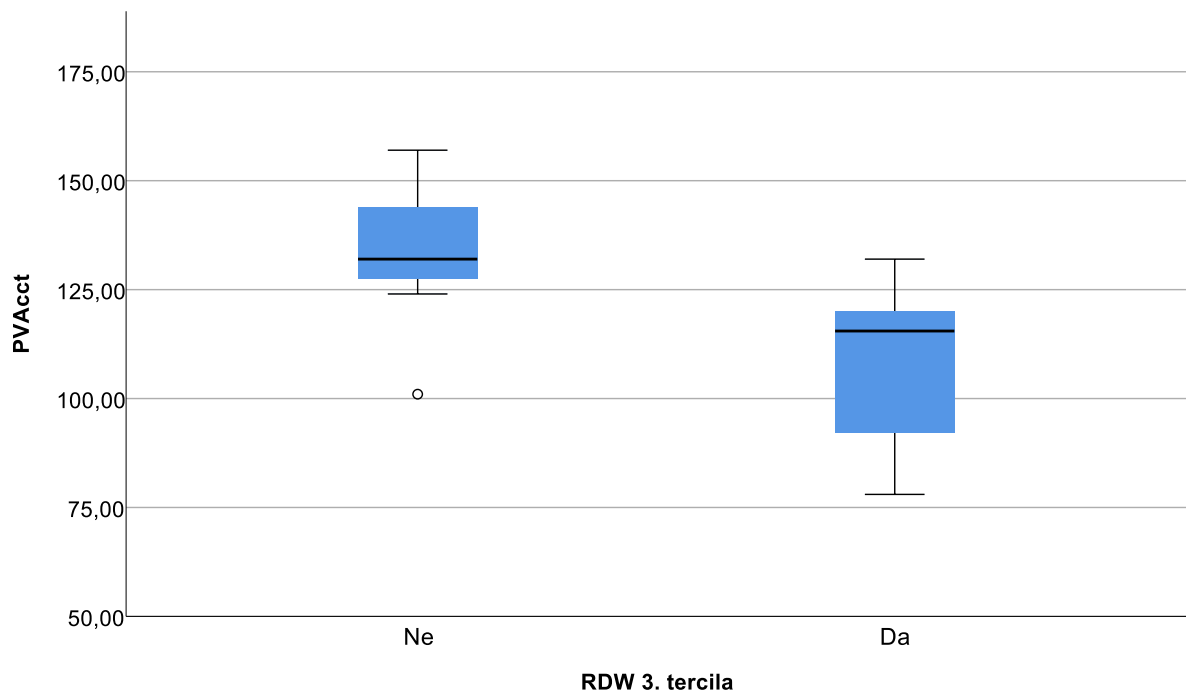
**Tablica 7.** Razlike u ehokardiografskim pokazateljima sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca u odnosu na RDW tercilne skupine na drugoj viziti: Mann-Whitney U test

| RDW >13,95 | N  | Aritmetička sredina | SD     | Min   | Max    | Centile |         |        |        |
|------------|----|---------------------|--------|-------|--------|---------|---------|--------|--------|
|            |    |                     |        |       |        | 25.     | Medijan | 75.    |        |
| RIMP       | Ne | 15                  | 0,43   | 0,06  | 0,33   | 0,54    | 0,39    | 0,43   | 0,45   |
|            | Da | 6                   | 0,45   | 0,10  | 0,36   | 0,63    | 0,37    | 0,43   | 0,50   |
| TASV       | Ne | 15                  | 12,53  | 1,41  | 10,00  | 15,00   | 11,00   | 13,00  | 14,00  |
|            | Da | 6                   | 12,00  | 1,90  | 10,00  | 14,00   | 10,00   | 12,00  | 14,00  |
| E/ARV      | Ne | 15                  | 1,00   | 0,32  | 0,69   | 1,70    | 0,72    | 0,97   | 1,20   |
|            | Da | 6                   | 1,03   | 0,46  | 0,53   | 1,70    | 0,67    | 0,86   | 1,54   |
| E/eRV      | Ne | 15                  | 3,10   | 0,92  | 1,50   | 4,90    | 2,45    | 3,10   | 3,60   |
|            | Da | 6                   | 3,48   | 1,00  | 1,90   | 4,90    | 2,88    | 3,39   | 4,30   |
| TAPSE      | Ne | 15                  | 21,47  | 2,13  | 17,00  | 25,00   | 20,00   | 21,00  | 24,00  |
|            | Da | 6                   | 20,50  | 1,87  | 19,00  | 24,00   | 19,00   | 20,00  | 21,75  |
| RVFAC      | Ne | 15                  | 50,10  | 2,85  | 45,60  | 54,10   | 48,00   | 49,10  | 53,00  |
|            | Da | 6                   | 47,53  | 3,53  | 43,00  | 51,00   | 43,38   | 48,35  | 51,00  |
| TRvel      | Ne | 15                  | 2,21   | 0,23  | 1,89   | 2,60    | 1,99    | 2,12   | 2,40   |
|            | Da | 6                   | 2,24   | 0,18  | 1,90   | 2,41    | 2,13    | 2,29   | 2,34   |
| VCI        | Ne | 15                  | 15,60  | 1,88  | 12,00  | 18,00   | 14,00   | 16,00  | 17,00  |
|            | Da | 6                   | 15,17  | 1,94  | 12,00  | 17,00   | 13,50   | 15,50  | 17,00  |
| PVAcct     | Ne | 15                  | 134,93 | 14,29 | 101,00 | 157,00  | 126,00  | 132,00 | 146,00 |
|            | Da | 6                   | 108,83 | 19,92 | 78,00  | 132,00  | 88,50   | 115,50 | 123,00 |
| deb.RV     | Ne | 15                  | 4,07   | 0,46  | 3,00   | 5,00    | 4,00    | 4,00   | 4,00   |
|            | Da | 6                   | 4,17   | 0,41  | 4,00   | 5,00    | 4,00    | 4,00   | 4,25   |
| PAP        | Ne | 15                  | 25,76  | 3,99  | 19,80  | 31,90   | 22,10   | 27,00  | 29,10  |
|            | Da | 6                   | 25,20  | 3,19  | 19,39  | 28,30   | 23,00   | 25,86  | 27,78  |
| EFLV       | Ne | 15                  | 67,67  | 3,66  | 62,00  | 75,00   | 64,00   | 67,00  | 70,00  |
|            | Da | 6                   | 64,33  | 4,08  | 60,00  | 71,00   | 60,75   | 63,50  | 68,00  |
| MVEe       | Ne | 15                  | 7,84   | 2,31  | 4,90   | 13,10   | 6,41    | 6,97   | 9,30   |
|            | Da | 6                   | 9,39   | 2,43  | 6,10   | 12,30   | 7,15    | 9,43   | 11,78  |

|       | Mann-Whitney U | Z     | P     |
|-------|----------------|-------|-------|
| RIMP  | 42,50          | -0,20 | 0,845 |
| TASV  | 37,50          | -0,60 | 0,552 |
| E/ARV | 40,00          | -0,39 | 0,696 |
| E/eRV | 32,00          | -1,01 | 0,311 |

|        |       |       |       |
|--------|-------|-------|-------|
| TAPSE  | 28,00 | -1,35 | 0,177 |
| RVFAC  | 26,50 | -1,44 | 0,149 |
| TRvel  | 42,50 | -0,20 | 0,845 |
| VCI    | 38,50 | -0,51 | 0,607 |
| PVAcct | 10,50 | -2,69 | 0,007 |
| Deb.RV | 41,00 | -0,46 | 0,649 |
| PAP    | 39,00 | -0,47 | 0,640 |
| EFLV   | 23,50 | -1,69 | 0,092 |
| MVE/e  | 28,00 | -1,32 | 0,186 |

**Slika 4.** Razlike u PVAcct u odnosu na RDW tercilne skupine na drugoj viziti, **P=0,007**



Razlike u ehokardiografskim pokazateljima sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca u odnosu na RDW tercilne skupine na drugoj viziti prikazane su u Tablici 7. Ispitanice koje su imale RDW veći od 13,95 (druga tercila za drugu vizitu) imale su značajno niži PVAcct (P=0,007; Slika 4).

**Tablica 8.** Razlike u ehokardiografskim pokazateljima sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca u odnosu na RDW tercilne skupine na trećoj viziti: Mann-Whitney U test

| RDW >14,36 | N  | Aritmetička sredina | SD     | Min   | Max    | Centile |         |        |        |
|------------|----|---------------------|--------|-------|--------|---------|---------|--------|--------|
|            |    |                     |        |       |        | 25.     | Medijan | 75.    |        |
| RIMP       | Ne | 12                  | 0,43   | 0,08  | 0,32   | 0,61    | 0,37    | 0,41   | 0,48   |
|            | Da | 7                   | 0,43   | 0,11  | 0,33   | 0,65    | 0,36    | 0,40   | 0,47   |
| TASV       | Ne | 12                  | 13,58  | 2,87  | 11,00  | 20,00   | 11,25   | 12,50  | 14,75  |
|            | Da | 7                   | 12,71  | 2,06  | 10,00  | 15,00   | 10,00   | 14,00  | 14,00  |
| E/ARV      | Ne | 12                  | 0,86   | 0,22  | 0,57   | 1,24    | 0,63    | 0,88   | 0,98   |
|            | Da | 7                   | 0,99   | 0,43  | 0,64   | 1,80    | 0,71    | 0,81   | 1,35   |
| E/eRV      | Ne | 12                  | 3,27   | 0,56  | 2,45   | 4,10    | 2,82    | 3,25   | 3,78   |
|            | Da | 7                   | 3,52   | 1,08  | 1,40   | 4,80    | 3,20    | 3,70   | 4,33   |
| TAPSE      | Ne | 12                  | 21,33  | 2,15  | 19,00  | 25,00   | 19,25   | 20,50  | 23,00  |
|            | Da | 7                   | 20,43  | 1,62  | 18,00  | 23,00   | 19,00   | 21,00  | 21,00  |
| RVFAC      | Ne | 12                  | 48,31  | 3,18  | 43,70  | 52,10   | 45,00   | 49,65  | 51,00  |
|            | Da | 7                   | 49,23  | 3,61  | 45,00  | 53,00   | 45,60   | 50,00  | 53,00  |
| TRvel      | Ne | 12                  | 2,23   | 0,34  | 1,65   | 2,78    | 2,02    | 2,20   | 2,44   |
|            | Da | 7                   | 2,11   | 0,32  | 1,41   | 2,31    | 2,10    | 2,26   | 2,31   |
| VCI        | Ne | 12                  | 14,25  | 3,49  | 8,00   | 18,00   | 10,50   | 15,00  | 17,00  |
|            | Da | 7                   | 14,43  | 1,81  | 11,00  | 16,00   | 14,00   | 14,00  | 16,00  |
| PVAacct    | Ne | 12                  | 132,58 | 18,20 | 101,00 | 171,00  | 120,00  | 133,00 | 141,75 |
|            | Da | 7                   | 133,43 | 13,85 | 110,00 | 148,00  | 120,00  | 138,00 | 146,00 |
| Deb.RV     | Ne | 12                  | 3,83   | 0,58  | 3,00   | 5,00    | 3,25    | 4,00   | 4,00   |
|            | Da | 7                   | 3,86   | 0,69  | 3,00   | 5,00    | 3,00    | 4,00   | 4,00   |
| PAP        | Ne | 12                  | 26,22  | 5,21  | 15,90  | 34,00   | 23,68   | 27,40  | 28,40  |
|            | Da | 7                   | 23,33  | 4,91  | 12,90  | 26,90   | 22,40   | 25,41  | 26,50  |
| EFLV       | Ne | 12                  | 67,67  | 4,16  | 63,00  | 76,00   | 64,00   | 66,50  | 71,50  |
|            | Da | 7                   | 66,71  | 5,15  | 61,00  | 75,00   | 62,00   | 66,00  | 72,00  |
| MVE/e      | Ne | 12                  | 7,25   | 2,52  | 4,60   | 12,87   | 5,16    | 6,85   | 8,84   |
|            | Da | 7                   | 7,45   | 1,44  | 5,60   | 9,80    | 6,70    | 6,83   | 8,90   |

|      | Mann-Whitney<br>U | Z     | P     |
|------|-------------------|-------|-------|
| RIMP | 37,50             | -0,38 | 0,702 |
| TASV | 38,00             | -0,34 | 0,731 |
| EARV | 39,50             | -0,21 | 0,833 |
| EeRV | 31,00             | -0,93 | 0,350 |

|        |       |       |       |
|--------|-------|-------|-------|
| TAPSE  | 34,00 | -0,69 | 0,491 |
| RVFAC  | 31,50 | -0,89 | 0,373 |
| Trvel  | 37,00 | -0,42 | 0,672 |
| VCI    | 37,50 | -0,39 | 0,699 |
| PVAcct | 37,00 | -0,42 | 0,672 |
| deb.RV | 41,50 | -0,05 | 0,961 |
| PAP    | 20,00 | -1,86 | 0,063 |
| EFLV   | 35,50 | -0,55 | 0,580 |
| MVEe   | 33,00 | -0,76 | 0,447 |

Tablica 8. prikazuje razlike u ehokardiografskim pokazateljima sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca u odnosu na RDW tercilne skupine na trećoj viziti. Tijekom treće vizite nije bilo statistički značajnih razlika ni u jednom mjerenom ehokardiografskom pokazatelju.

**Tablica 9.** Razlike u ehokardiografskim pokazateljima sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca u odnosu na RDW tercilne skupine na četvrtoj viziti: Mann-Whitney U test

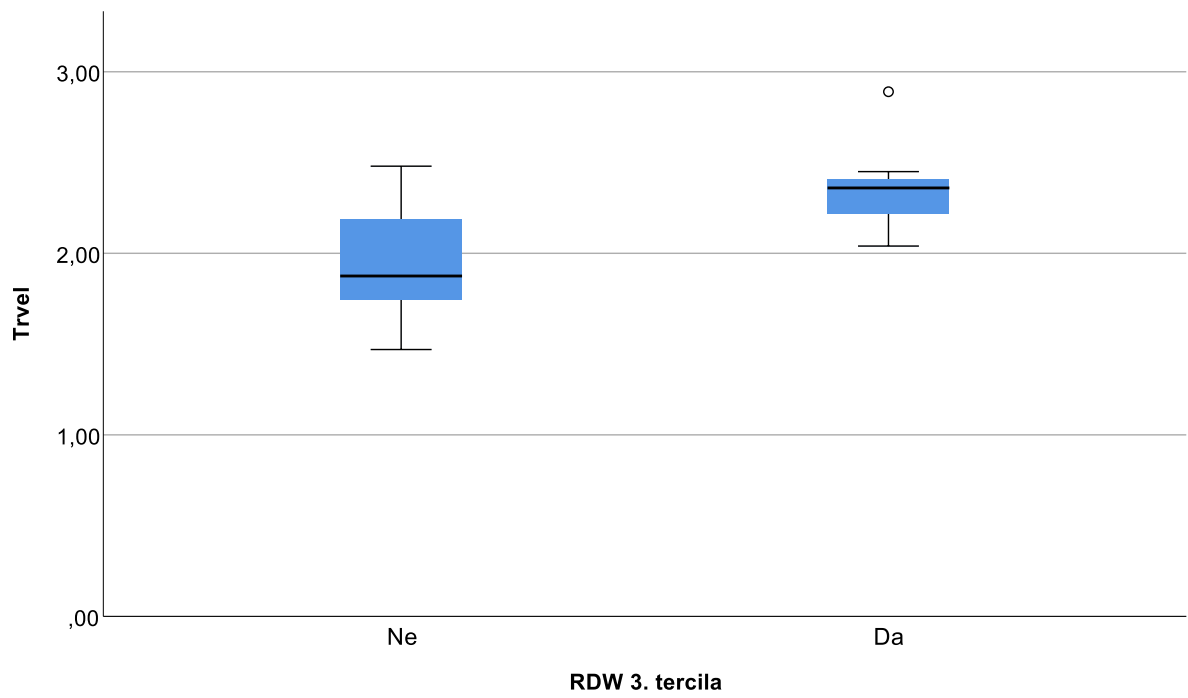
| RDW >14,34 | N  | Aritmetička sredina | SD     | Min   | Max    | Centile |         |        |        |
|------------|----|---------------------|--------|-------|--------|---------|---------|--------|--------|
|            |    |                     |        |       |        | 25.     | Medijan | 75.    |        |
| RIMP       | Ne | 12                  | 0,45   | 0,10  | 0,30   | 0,63    | 0,39    | 0,44   | 0,54   |
|            | Da | 7                   | 0,44   | 0,11  | 0,34   | 0,66    | 0,37    | 0,39   | 0,46   |
| TASV       | Ne | 12                  | 12,83  | 2,17  | 10,00  | 17,00   | 11,00   | 13,00  | 13,75  |
|            | Da | 7                   | 13,29  | 1,98  | 11,00  | 16,00   | 11,00   | 14,00  | 15,00  |
| E/ARV      | Ne | 12                  | 0,97   | 0,48  | 0,49   | 2,30    | 0,70    | 0,84   | 1,08   |
|            | Da | 7                   | 0,95   | 0,39  | 0,68   | 1,80    | 0,70    | 0,81   | 0,97   |
| E/eRV      | Ne | 12                  | 3,74   | 1,49  | 1,10   | 6,50    | 2,83    | 3,33   | 4,75   |
|            | Da | 7                   | 3,45   | 1,22  | 1,90   | 5,90    | 2,90    | 3,40   | 3,56   |
| TAPSE      | Ne | 12                  | 21,50  | 2,43  | 18,00  | 26,00   | 20,00   | 21,00  | 23,00  |
|            | Da | 7                   | 22,43  | 2,37  | 19,00  | 26,00   | 20,00   | 23,00  | 24,00  |
| RVFAC      | Ne | 12                  | 50,29  | 4,73  | 43,00  | 59,30   | 47,80   | 50,70  | 52,75  |
|            | Da | 7                   | 48,41  | 3,10  | 45,00  | 54,00   | 46,20   | 48,00  | 51,00  |
| TRvel      | Ne | 12                  | 1,94   | 0,32  | 1,47   | 2,48    | 1,73    | 1,88   | 2,24   |
|            | Da | 7                   | 2,36   | 0,27  | 2,04   | 2,89    | 2,21    | 2,36   | 2,45   |
| VCI        | Ne | 12                  | 14,00  | 2,59  | 11,00  | 19,00   | 12,00   | 13,50  | 15,75  |
|            | Da | 7                   | 12,71  | 3,40  | 8,00   | 17,00   | 9,00    | 14,00  | 15,00  |
| PVAacct    | Ne | 12                  | 129,67 | 12,42 | 115,00 | 157,00  | 120,00  | 125,00 | 139,75 |
|            | Da | 7                   | 131,57 | 23,24 | 97,00  | 157,00  | 111,00  | 138,00 | 152,00 |
| Deb.RV     | Ne | 12                  | 4,17   | 0,58  | 3,00   | 5,00    | 4,00    | 4,00   | 4,75   |
|            | Da | 7                   | 3,86   | 0,69  | 3,00   | 5,00    | 3,00    | 4,00   | 4,00   |
| PAP        | Ne | 12                  | 21,60  | 5,84  | 13,59  | 31,60   | 17,13   | 20,61  | 26,70  |
|            | Da | 7                   | 27,36  | 4,43  | 21,70  | 35,42   | 24,48   | 27,30  | 29,80  |
| EFLV       | Ne | 12                  | 65,67  | 5,90  | 57,00  | 75,00   | 62,25   | 64,50  | 69,75  |
|            | Da | 7                   | 66,14  | 5,84  | 62,00  | 79,00   | 63,00   | 65,00  | 66,00  |
| MVE/e      | Ne | 12                  | 7,78   | 2,66  | 4,30   | 11,40   | 5,01    | 8,01   | 10,48  |
|            | Da | 7                   | 7,95   | 4,09  | 4,41   | 16,28   | 4,50    | 6,86   | 9,70   |

|       | Mann-Whitney U | Z     | P     |
|-------|----------------|-------|-------|
| RIMP  | 39,00          | -0,26 | 0,799 |
| TASV  | 34,50          | -0,64 | 0,519 |
| E/ARV | 41,00          | -0,08 | 0,933 |
| E/eRV | 40,00          | -0,17 | 0,866 |

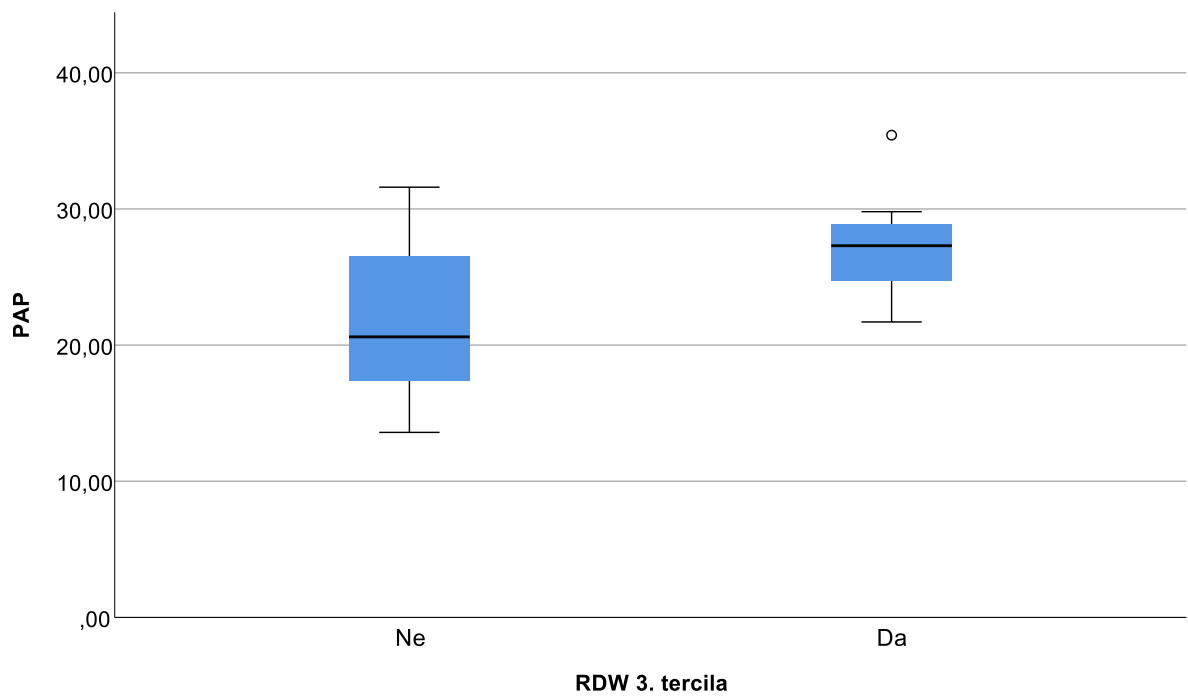
|        |       |       |       |
|--------|-------|-------|-------|
| TAPSE  | 32,00 | -0,86 | 0,390 |
| RVFAC  | 30,50 | -0,97 | 0,330 |
| TRvel  | 13,00 | -2,45 | 0,014 |
| VCI    | 35,00 | -0,60 | 0,552 |
| PVAcct | 40,50 | -0,13 | 0,899 |
| Deb.RV | 31,50 | -1,03 | 0,301 |
| PAP    | 18,00 | -2,03 | 0,043 |
| EFLV   | 42,00 | 0,00  | 1,000 |
| MVE/e  | 38,50 | -0,30 | 0,767 |

Razlike u ehokardiografskim pokazateljima sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca u odnosu na RDW tercilne skupine na četvrtoj viziti prikazane su u Tablici 9. Ispitanice koje su imale vrijednosti RDW iznad druge tercile imale su i značajno veće vrijednosti TRvel ( $P=0,014$ ; Slika 5) te PAP-a ( $P=0,043$ ; Slika 6).

**Slika 5.** Razlike u TRvel u odnosu na RDW tercilne skupine na četvrtoj viziti, **P=0,014**



**Slika 6.** Razlike u PAP u odnosu na RDW tercilne skupine na četvrtoj viziti, **P=0,043**





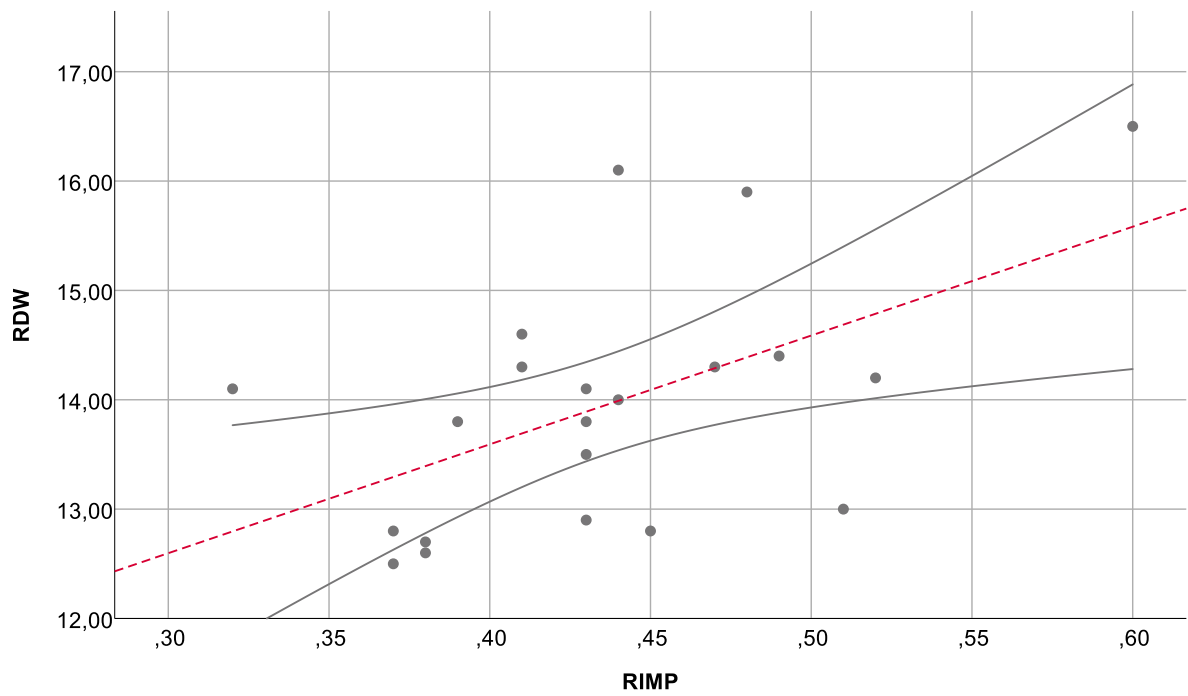
**Tablica 10.** Korelacije izmjerenih vrijednosti RDW i ehokardiografskih pokazatelja sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca na prvoj viziti: Spearmanovi korelacijski koeficijenti rho

|        |                          | <b>RDW<br/>Visita 1</b> |
|--------|--------------------------|-------------------------|
| RIMP   | Korelacijski koeficijent | 0,537                   |
|        | P                        | 0,012                   |
|        | N                        | 21                      |
| TASV   | Korelacijski koeficijent | -0,180                  |
|        | P                        | 0,434                   |
|        | N                        | 21                      |
| E/ARV  | Korelacijski koeficijent | -0,375                  |
|        | P                        | 0,094                   |
|        | N                        | 21                      |
| E/eRV  | Korelacijski koeficijent | 0,205                   |
|        | P                        | 0,373                   |
|        | N                        | 21                      |
| TAPSE  | Korelacijski koeficijent | -0,115                  |
|        | P                        | 0,619                   |
|        | N                        | 21                      |
| RVFAC  | Korelacijski koeficijent | -0,327                  |
|        | P                        | 0,148                   |
|        | N                        | 21                      |
| TRvel  | Korelacijski koeficijent | -0,024                  |
|        | P                        | 0,919                   |
|        | N                        | 21                      |
| VCI    | Korelacijski koeficijent | -0,091                  |
|        | P                        | 0,696                   |
|        | N                        | 21                      |
| PVAcct | Korelacijski koeficijent | -0,495                  |
|        | P                        | 0,023                   |
|        | N                        | 21                      |
| Deb.RV | Korelacijski koeficijent | 0,095                   |
|        | P                        | 0,681                   |
|        | N                        | 21                      |
| PAP    | Korelacijski koeficijent | -0,079                  |
|        | P                        | 0,735                   |
|        | N                        | 21                      |

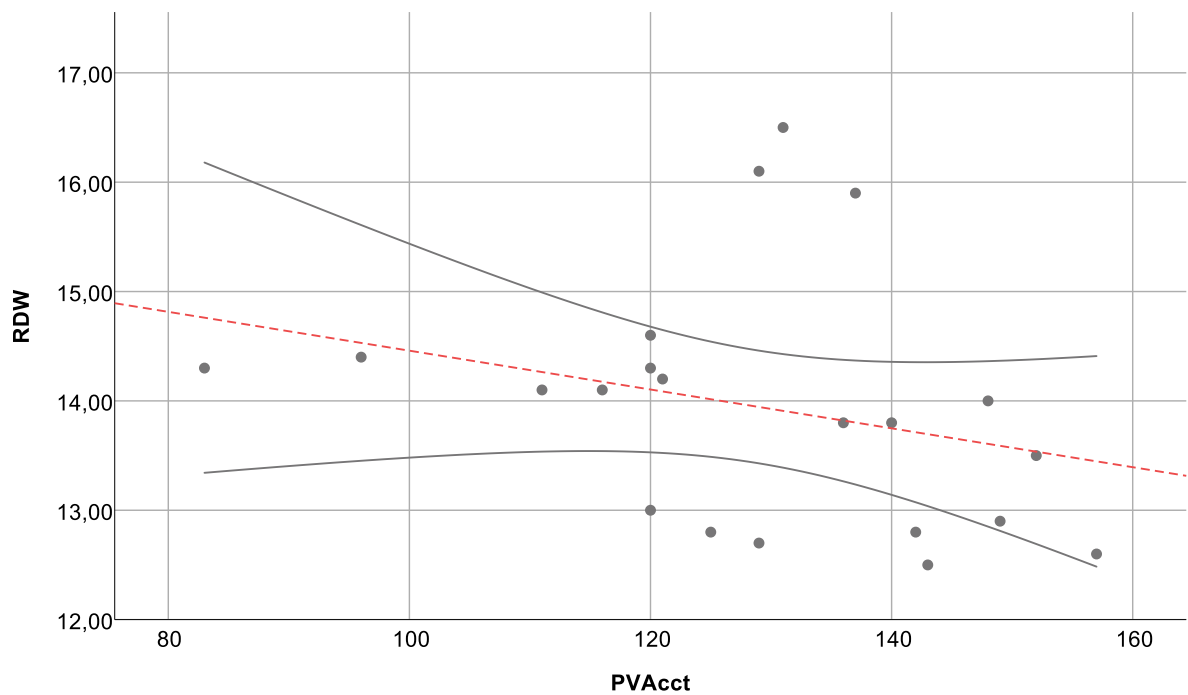
|       |                          |        |
|-------|--------------------------|--------|
| EFLV  | Korelacijski koeficijent | -0,196 |
|       | P                        | 0,394  |
|       | N                        | 21     |
| MVE/e | Korelacijski koeficijent | -0,069 |
|       | P                        | 0,768  |
|       | N                        | 21     |

Korelacijskim analizama prikazanima u Tablicama 10 do 13, te slikama 7 do 10 pored glavne hipoteze i općeg cilja, objašnjeni su i pojedini specifični ciljevi.

**Slika 7.** Značajna pozitivna korelacija izmjerenih vrijednosti RDW i RIMP na prvoj viziti: rho=0,537, P=0,012



**Slika 8.** Značajna negativna korelacija izmjerenih vrijednosti RDW i PVAcct na prvoj viziti: rho=-0,495, P=0,023



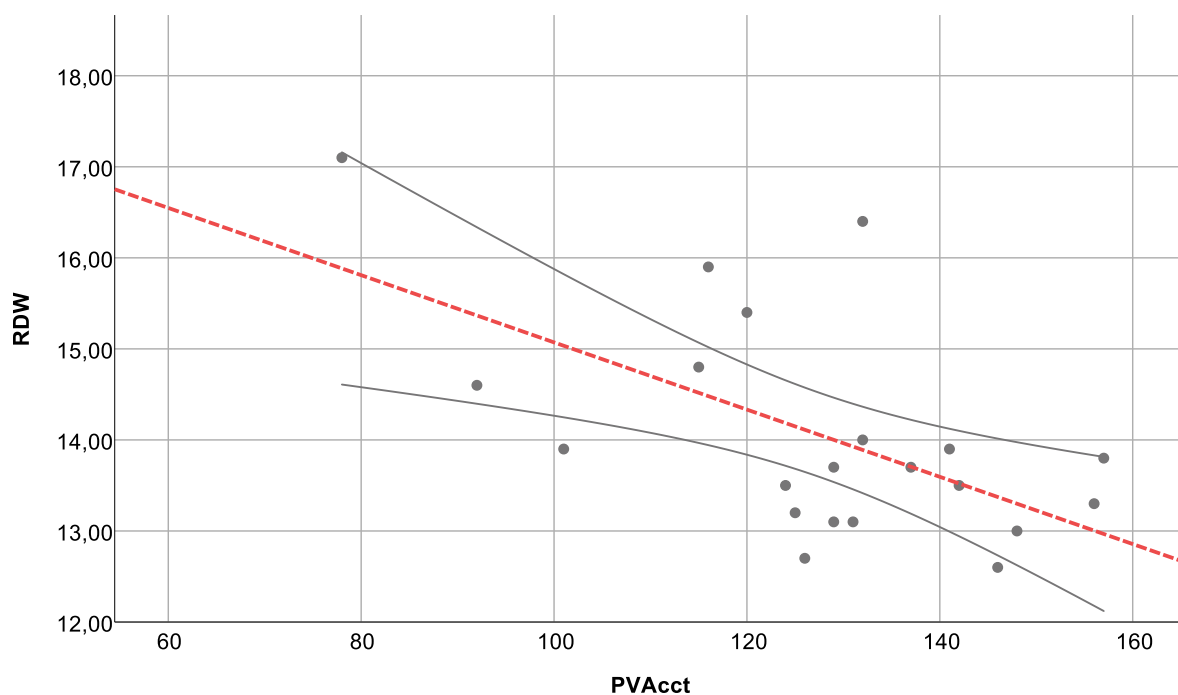
Korelacije izmjerenih vrijednosti RDW i ehokardiografskih pokazatelja sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca na prvoj viziti prikazane su u Tablici 10. Značajna je srednje jaka pozitivna korelacija razine RDW-a s RIMP-om ( $\rho=0,537$ ,  $P=0,012$ ; Slika 7) te srednje jaka negativna korelacija RDW-a s PVAcct ( $\rho=-0,495$ ,  $P=0,023$ ; Slika 8).

**Tablica 11.** Korelacije izmjerenih vrijednosti RDW i ehokardiografskih pokazatelja sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca na drugoj viziti: Spearmanovi korelacijski koeficijenti  $\rho$

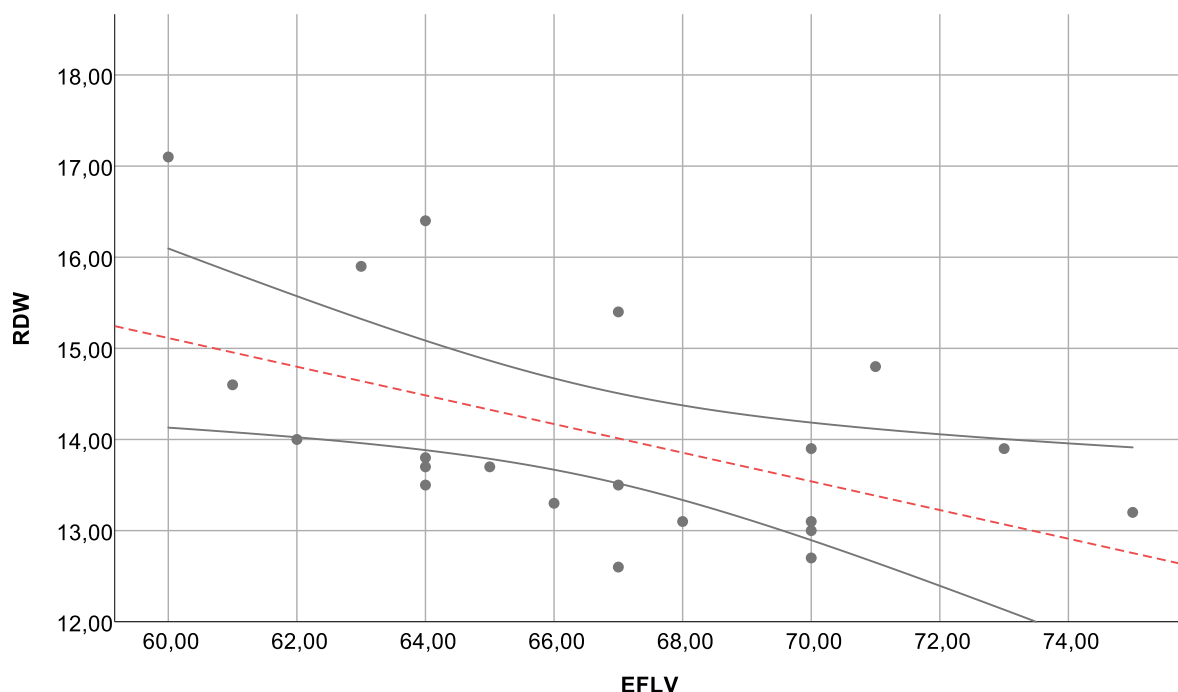
|        |                          | RDW<br>Visita 2 |
|--------|--------------------------|-----------------|
| RIMP   | Korelacijski koeficijent | 0,193           |
|        | P                        | 0,402           |
|        | N                        | 21              |
| TASV   | Korelacijski koeficijent | -0,206          |
|        | P                        | 0,371           |
|        | N                        | 21              |
| E/ARV  | Korelacijski koeficijent | -0,297          |
|        | P                        | 0,191           |
|        | N                        | 21              |
| E/eRV  | Korelacijski koeficijent | 0,135           |
|        | P                        | 0,559           |
|        | N                        | 21              |
| TAPSE  | Korelacijski koeficijent | -0,312          |
|        | P                        | 0,169           |
|        | N                        | 21              |
| RVFAC  | Korelacijski koeficijent | -0,368          |
|        | P                        | 0,101           |
|        | N                        | 21              |
| TRvel  | Korelacijski koeficijent | -0,055          |
|        | P                        | 0,812           |
|        | N                        | 21              |
| VCI    | Korelacijski koeficijent | -0,125          |
|        | P                        | 0,590           |
|        | N                        | 21              |
| PVAcct | Korelacijski koeficijent | -0,497          |
|        | P                        | 0,022           |
|        | N                        | 21              |
| Deb.RV | Korelacijski koeficijent | 0,170           |

|       |                          |        |
|-------|--------------------------|--------|
|       | P                        | 0,461  |
|       | N                        | 21     |
| PAP   | Korelacijski koeficijent | -0,213 |
|       | P                        | 0,355  |
|       | N                        | 21     |
| EFLV  | Korelacijski koeficijent | -0,497 |
|       | P                        | 0,022  |
|       | N                        | 21     |
| MVE/e | Korelacijski koeficijent | 0,199  |
|       | P                        | 0,386  |
|       | N                        | 21     |

**Slika 9.** Značajna negativna korelacija izmjerenih vrijednosti RDW i PVAcct na drugoj viziti:  $\rho=-0,497$ ,  $P=0,022$



**Slika 10.** Značajna negativna korelacija izmjerenih vrijednosti RDW i EFLV na drugoj viziti:  $\rho=-0,497$ ,  $P=0,022$



Korelacije izmjerenih vrijednosti RDW i ehokardiografskih pokazatelja sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca na drugoj viziti prikazane su u Tablici 11. Razina RDW-a značajno negativno korelira s PVAcct ( $\rho=-0,497$ ,  $P=0,022$ ; Slika 9) i s EFLV ( $\rho=-0,497$ ,  $P=0,022$ ; Slika 10).

**Tablica 12.** Korelacije izmjerenih vrijednosti RDW i ehokardiografskih pokazatelja sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca na trećoj viziti: Spearmanovi korelacijski koeficijenti rho

|       |                          | RDW<br>Visita 3 |
|-------|--------------------------|-----------------|
| RIMP  | Korelacijski koeficijent | 0,102           |
|       | P                        | 0,678           |
|       | N                        | 19              |
| TASV  | Korelacijski koeficijent | 0,210           |
|       | P                        | 0,389           |
|       | N                        | 19              |
| E/ARV | Korelacijski koeficijent | -0,033          |
|       | P                        | 0,895           |
|       | N                        | 19              |
| E/eRV | Korelacijski koeficijent | 0,225           |
|       | P                        | 0,355           |
|       | N                        | 19              |
| TAPSE | Korelacijski koeficijent | -0,043          |

|        |                          |        |
|--------|--------------------------|--------|
|        | P                        | 0,860  |
|        | N                        | 19     |
| RVFAC  | Korelacijski koeficijent | 0,165  |
|        | P                        | 0,500  |
|        | N                        | 19     |
| TRvel  | Korelacijski koeficijent | 0,063  |
|        | P                        | 0,796  |
|        | N                        | 19     |
| VCI    | Korelacijski koeficijent | -0,173 |
|        | P                        | 0,480  |
|        | N                        | 19     |
| PVAcct | Korelacijski koeficijent | -0,104 |
|        | P                        | 0,672  |
|        | N                        | 19     |
| Deb.RV | Korelacijski koeficijent | 0,013  |
|        | P                        | 0,957  |
|        | N                        | 19     |
| PAP    | Korelacijski koeficijent | -0,286 |
|        | P                        | 0,236  |
|        | N                        | 19     |
| EFLV   | Korelacijski koeficijent | -0,182 |
|        | P                        | 0,455  |
|        | N                        | 19     |
| MVE/e  | Korelacijski koeficijent | 0,173  |
|        | P                        | 0,479  |
|        | N                        | 19     |

**Tablica 13.** Korelacije izmjerenih vrijednosti RDW i ehokardiografskih pokazatelja sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca na četvrtoj viziti: Spearmanovi korelacijski koeficijenti rho

|        |                          | <b>RDW<br/>Visita 4</b> |
|--------|--------------------------|-------------------------|
| RIMP   | Korelacijski koeficijent | -0,019                  |
|        | P                        | 0,937                   |
|        | N                        | 19                      |
| TASV   | Korelacijski koeficijent | 0,316                   |
|        | P                        | 0,188                   |
|        | N                        | 19                      |
| E/ARV  | Korelacijski koeficijent | -0,117                  |
|        | P                        | 0,634                   |
|        | N                        | 19                      |
| E/eRV  | Korelacijski koeficijent | -0,159                  |
|        | P                        | 0,515                   |
|        | N                        | 19                      |
| TAPSE  | Korelacijski koeficijent | 0,108                   |
|        | P                        | 0,660                   |
|        | N                        | 19                      |
| RVFAC  | Korelacijski koeficijent | -0,060                  |
|        | P                        | 0,808                   |
|        | N                        | 19                      |
| TRvel  | Korelacijski koeficijent | 0,429                   |
|        | P                        | 0,067                   |
|        | N                        | 19                      |
| VCI    | Korelacijski koeficijent | 0,057                   |
|        | P                        | 0,815                   |
|        | N                        | 19                      |
| PVAcct | Korelacijski koeficijent | 0,148                   |
|        | P                        | 0,546                   |
|        | N                        | 19                      |
| Deb.RV | Korelacijski koeficijent | -0,249                  |
|        | P                        | 0,304                   |
|        | N                        | 19                      |
| PAP    | Korelacijski koeficijent | 0,289                   |
|        | P                        | 0,230                   |
|        | N                        | 19                      |



|       |                          |        |
|-------|--------------------------|--------|
| EFLV  | Korelacijski koeficijent | 0,083  |
|       | P                        | 0,737  |
|       | N                        | 19     |
| MVE/e | Korelacijski koeficijent | -0,245 |
|       | P                        | 0,313  |
|       | N                        | 19     |

Korelacije izmjerenih vrijednosti RDW i ehokardiografskih pokazatelja sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca na trećoj viziti prikazane su u Tablici 12, dok su podaci koji se odnose na četvrtu vizitu prikazani u Tablici 13. Ni na trećoj ni na četvrtoj viziti nije bilo statistički značajnih korelacijskih koeficijenata između razine RDW-a te pojedinih ehokardiografskih pokazatelja sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca.

## 6. Rasprava

Brojna ispitivanja (148,149,150,151) provedena u zadnjem desetljeću procjenjivala su značaj RDW-a uglavnom kao prognostičkog faktora u bolesnika sa aktivnim ili kroničnim inflamatornim procesima, malignim tumorima i nizom kardiovaskularnih bolesti. Kao potencijalni mehanizmi povezanosti RDW-a i kliničkih ishoda predloženi su multipli patološki procesi uključujući neefektivnu eritropoezu, inflamatorne procese, plućnu i renalnu disfunkciju i loš nutritivni status (148,152). Navedeni mehanizmi uglavnom se u ispitivanjima (148, 149, 152, 153) pripisuju povezanosti RDW-a sa upalom, koji onda pouzdano reflektira povišene razine cirkulirajućih citokina i drugih faktora upale.

Ovo prospektivno opservacijsko ispitivanje provedeno je sa ciljem da pokaže mogući značaj RDW-a u SSc, bolesti karakteriziranom proširenim utjecajem na vaskularni sustav, inflamacijom te malapsorcijom kompleksne etiologije (154-161) te utvrdi moguću povezanost RDW-a sa funkcijom desne klijetke srca u bolesnika sa SSc bez plućne hipertenzije kako bi se moglo identificirati potencijalni marker povezan sa funkcijom desne klijetke srca u bolesnika sa SSc. Primarna zahvaćenost srca i plućna hipertenzija koja uzrokuje sekundarne komplikacije su učestale u SSc. Histopatološka ispitivanja (162-167) ukazuju na učestalost primarne zahvaćenosti srca u 80% bolesnika sa SSc, kod su kliničke kardijalne manifestacije prisutne u do 35% bolesnika sa SSc. Promjene na srcu počinju u ranoj fazi bolesti no inicijalno dugo ostaju asimptomatske, stoga prepoznavanje kardijalnih komplikacija u bolesnika sa SSc ima klinički značaj u pravovremenom prepoznavanju bolesnika koji mogu imati korist od ranije intervencije u liječenju. Oštećeni hemodinamski parametri funkcije desne klijetke srca pokazatelj su loše prognoze bolesnika sa SSc. Dokazana je dobra korelacija

dijastoličke funkcije desne klijetke i povišenog tlaka u plućnoj arteriji u ispitivanju DAndrea i suradnika (168) iako plućni arterijski tlak nije dobro kolerirao sa oštećenom sistoličkom funkcijom desne klijetke srca. To i druga ispitivanja (168,169) ukazuju da sistolička disfunkcija desne klijetke srca u bolesnika sa SSc nije samo posljedica plućne hipertenzije nego i zahvaćanja miokardijalne mikrocirkulacije i fibroze miokarda. Ispitivanja ukazuju da je prvo oštećena dijastolička funkcija desne klijetke srca u bolesnika sa SSc. Metoda tkivnog dopplera u ehokardiografiji poboljšala je procjenu sistoličke i dijastoličke funkcije miokarda u lijeve i desne klijetke srca te omogućila bolju detekciju kardijalnih subkliničkih komplikacija u bolesnika sa SSc (170,171). Ranija ispitivanja (172-175) su pokazala da je hipertrofija lijeve klijetke i distolička disfunkcija lijeve klijetke učestala u bolesnika sa SSc, dok je sistolička funkcija lijeve klijetke početno remećena ili normalna.

Bolesnici sa SSc uključeni u ovo istraživanje nisu imali kliničkih znakova zatajivanja srca, bili su bez ehokardiografskih znakova plućne hipertenzije, s očuvanom istisnom funkcijom lijeve klijetke (LVEF) i očuvanom dijastoličkom funkcijom lijeve klijetke pri uključivanju u ispitivanje. Prosječne vrijednosti parametara sistoličke i dijastoličke funkcije, dobivene konvencionalnom ehokardiografijom, nisu se značajnije razlikovale između bolesnika sa SSc dok je prema parametrima tkivnog Dopplera postojala statistički značajna razlika u dijastoličkoj funkciji miokarda lijeve klijetke kroz promatrani period. Razlike u ehokardiografskim pokazateljima sistoličke i dijastoličke funkcije lijeve klijetke srca obzirom na vrijeme mjerenja (vrijeme vizite) prikazuje Tablica 4. Jedine značajne promjene bile su promjene u dinamici MV E/e' (P=0,039, Slika 2) u kojima je najveća razlika bila između druge i treće vizite (P=0,028; Wilcoxonov test). To je sukladno ispitivanju Lee i suradnika (176) koji nalaze veću osjetljivost E/e' omjera u detekciji dijastoličke disfunkcije lijevog ventrikula u SSc

bolesnika u odnosu na E/A omjer. Autori (176) su utvrdili u presječnoj studiji 35 SSc bolesnika neznačajnu razliku transmitalnog E/A omjera uz statistički značajnu razliku E/e' omjera između SSc i zdravih ispitanika.

Metoda pulsno tkivnog Dopplera (PW-TDI) osjetljivija je metoda u odnosu na konvencionalnu ehokardiografiju, manje ovisna o volumnom i tlačnom opterećenju te danas širom dostupna i jeftinija u komparaciji sa ostalim tehnikama poput magnetske rezonance (177). PW-TDI-om se mogu mjeriti vršne brzine pokreta mitralnog i trikuspidalnog prstena, odnosno longitudinalnih vlakana miokarda te određivati regionalna i globalna funkcija miokarda iako je fiziološka orijentacija vlakana miokarda lijevog ventrikula složena. U subendokardijalnom i subepikardijalnom sloju većina vlakana je orijentirana longitudinalno dok su u srednjem sloju vlakna cirkumferentna. Kontrakcija i relaksacija lijevog ventrikula prvenstveno je odraz funkcije subendokardijalnih vlakana u longitudinalnoj osi i radijalnih vlakana u kratkoj osi (177). Ispitivanja (178) su pokazala da oštećenje miokarda u SSc prvo zahvaća longitudinalna, subendokardijalna vlakna bazalnih segmenata.

Za razliku od lijeve klijetke, vlakana desne klijetke srca su relativno simetrična u poprečnoj i uzdužnoj površini, orijentirana tako da se kontrahiraju i skraćuju dominantno duž uzdužne osi, od baze prema apeksu, tako da se istisna frakcija desne klijetke može bolje procijeniti mjerenjem pomaka ili brzine gibanja trikuspidalnog prstena (82,97). Subendokardijalna vlakna su osjetljiva na mikrovaskularnu ishemiju i dominantno su longitudinalno orijentirana, pa tako longitudinalna sistolička i dijastolička disfunkcija miokarda desne klijetke može biti prvi znak lezije miokarda. Stoga je u ispitanika mjerenjem longitudinalne brzine gibanja bazalnih segmenta klijetki, osobito desne, odnosno brzine pomaka atrioventrikularnih prstena PW-TDI metodom jednostavna i pristupačna metoda detekcije funkcije miokarda (82,97).

Novija ispitivanja (180,181,182,183) pokazuju korelaciju RDW-a sa kraćim preživljenjem u akutnom i kroničnom srčanom zatajenju i PAH. U ovo ispitivanje nije uključeno šest bolesnika sa SSc zbog prisutnosti isključnih kriterije, četiri sa plućnom hipertenzijom te dvoje sa anemijom i malignom bolesti. Ukupno 21 bolesnica je uključena u prospektivno, opservacijsko ispitivanje kroz godinu dana, dok je ukupno 19 bolesnica praćeno u četiri vremenske točke (vizite) kroz godinu dana. Dvije bolesnice nisu završile ispitivanje zbog nemogućnosti putovanja do ustanove ispitivanja. U bolesnika sa SSc preporuča se prema EULAR smjernicama učiniti ehokardiografski pregled zbog probira plućne hipertenzije jednom u godini dana, te se preporuča identificirati nove markere koji bi ranije identificirali rizične bolesnike ili pridonijeli lakšem i bržem identificiranju bolesnika koji u sklopu SSc imaju lošiju prognozu (29). Naši ispitanici uključeni u probir a ne u ispitivanje nisu isključeni zbog lošeg ehokardiografskog prikaza desne klijetke što ukazuje na prihvatljivost ehokardiografske procjene funkcije desne klijetke u bolesnika sa SSc, osobito kao metode probira bolesnika sa SSc i kardijalnim komplikacijama. Ispitivanja (167,168) ukazuju da su hemodinamski parametri oštećene funkcije desne klijetke prediktor loše prognoze u bolesnika sa SSc. Iako su TAPSE, TASV (Sm- vršna brzina tkivnim dopplerom) i dvodimenzionalni strain u ranijim ispitivanjima (184,185,186) bolesnika sa SSc bili značajno niži od kontrolnih skupina, njihove vrijednosti su uglavnom bile u referentnim granicama. Schattke i suradnici (187) su u svom ispitivanju utvrdili da su vršna sistolička brzina tkivnim Dopplerom (TASV, Sm) i TAPSE korisne metode identificiranja rane sistoličke disfunkcije desne klijetke u bolesnika sa SSc koji nemaju ehokardiografske dopplerske znakove plućne hipertenzije. U ispitivanju Schattke i suradnika (187) vrijednosti TASV i TAPSE su u referentnim granicama u bolesnika sa SSc ali značajno odstupaju od kontrolne skupine zdravih ispitanika. U ovom ispitivanju

vrijednosti TASV-a (parametra koji opisuje sistoličku funkciju desne klijetke) i RIMP-a (parametra koji opisuje sistoličku i dijastoličku funkciju desne klijetke) te ostali parametri koji opisuju funkciju desne klijetke u promatranom periodu od godine dana uglavnom nisu u mjerenjima odstupali od referentnih vrijednosti za životnu dob što je u skladu s navedenim ispitivanjima. U ranijim ispitivanjima (167,168) ustanovljena je dobra korelacija između dijastoličke disfunkcije desne klijetke i povišenog sistoličkog tlaka u plućnoj arteriji. U ispitivanju DAndrea i suradnika (168) plućni aterijski tlak nije dobro kolerirao sa sistoličkom funkcijom implicirajući da je sistolička disfunkcija desne klijetke u bolesnika sa SSc rezultat plućne hipertenzije, ali i poremećene miokardijalne mikrocirkulacije i fibroze miokarda, stoga kombinacije primarne i sekundarne zahvaćenosti miokarda u SSc. Ispitivanja ukazuju da je dominantno prvo oštećena dijastolička funkcija klijetki u bolesnika sa SSc. Stoga je u našem ispitivanju korištena metoda tkivnog Dopplera koristeći parameter funkcije desne klijetke koji opisuju sistoličku funkciju desne klijetke (TASV, Sm) i RIMP-a, parametra koji integrira odnosno opisuje sistoličku i dijastoličku funkciju desne klijetke (82, 97).

Medijan dobi uključenih ispitanica iznosio je 56 godina s interkvartilnim rasponom (IQR) od 45 do 63 godine. Ispitanici su uključivani u ispitivanje neovisno o poznatom trajanju bolesti. U bolesnika sa SSc povremeno je produljeno vrijeme od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze stoga taj podatak nije analiziran. Probir je napravljen u ukupno 27 ispitanika, od kojih je šest ispitanika imalo neki od isključnih kriterija (pet ispitanika je imalo ehokardiografske znakove plućne hipertenzije, jedan ispitanik je imao malignu bolest). Ukupno 21 ispitanica je nastavila praćenje kroz godinu dana u vizitama 1 (kod uključivanja), vizita 2 (4. mjesec od uključivanja), vizita 3 (8. mjesec od uključivanja) i vizita 4 (12. mjesec od uključivanja). U ispitivanju su dalje praćene sve ispitanice što je sukladno podatku učestalosti SSc u žena. Opisna

statistika svih promatranih hematoloških i ehokardiografskih parametara kada se promatraju sva vremena mjerenja zajedno prikazana je u Tablici 2. Tijekom prve dvije vizite bili su prikupljeni podaci od 21 ispitanice dok su u drugoj i trećoj viziti isključene dvije ispitanice te je ukupan broj ispitanika po viziti bio 19 tako da Tablica 2. opisuje podatke od ukupno 80 mjerenja (Tablica1, Tablica2).

Jedine značajne promjene tijekom promatranog razdoblja odnosile su se na vrijednost MPV (Tablica 3) koja je bila u konstantnom porastu sa 7,55 (6,68-8,33) tijekom prve vizite na 8,30 (7,55-9,15) tijekom četvrte vizite ( $P < 0,001$ ; Slika 1). Vrijednosti RDW-a nisu se značajno mjenjale u promatranom razdoblju (Tablica 3). Farkas i suradnici (188) također u svom ispitivanju nisu našli povišene vrijednosti RDW-a u bolesnika sa SSc i vaskularnim oštećenjima (plućna hipertenzija ili kardijalne manifestacije SSc), vjerojatno stoga što subkliničke promjene bez jasne kliničke manifestacije ne mijenjaju razinu RDW-a. Razlike u ehokardiografskim pokazateljima sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca i praćenih parametara funkcije lijeve klijetke s obzirom na vrijeme mjerenja (vrijeme vizite) prikazuje Tablica 4. Jedine značajne promjene bile su promjene u dinamici MV E/e' ( $P = 0,039$ , Slika 2) u kojima je najveća razlika bila između druge i treće vizite ( $P = 0,028$ ; Wilcoxonov test).

Stoga smo centilno raspodjelili RDW obzirom na pojedine vizite (Tablici 5). U tablici su istaknute vrijednosti druge tercile (66. centila) kao granične vrijednosti prema kojima su načinjene tercilne RDW skupine za svaku vizitu. Ovakvom raspodjelom se pokušalo dokazati imaju li ispitanice s višom vrijednosti RDW-a (iznad druge tercile) značajno različite ehokardiografske pokazatelje sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca obzirom na vrijeme mjerenja, odnosno vizitu, u promatranom razdoblju od godine dana. Time bi se odgovorilo na opći cilj, odnosno istražili smo povezanost vrijednosti širine distribucije volumena eritrocita (RDW-a) sa ehokardiografskim pokazateljima

sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca u bolesnika sa sustavnom sklerozom bez plućne hipertenzije. Ispitanice koje su imale više vrijednosti RDW-a (vrijednosti iznad druge tercile za prvu vizitu) imale su značajno niže vrijednosti RVFAC: 48,00 (45,00-51,00) naprema 50,80 (49,08-53,40);  $P=0,023$  (Slika 3, Tablica 6) u prvoj viziti. RV FAC je robustan marker funkcije desne klijetke srca, a u našem ispitivanju pokazao je lošiju funkciju desne klijetke srca u ispitanica sa višim tercilnim vrijednostima RDW-a u prvoj viziti, no taj obrazac nije se pratio kroz sljedeće tri vizite u periodu praćenja od godine dana. U drugoj viziti ispitanice koje su imale RDW veći od druge tercile 13,95 (druga tercila za drugu vizitu) imale su značajno niži PVAcct ( $P=0,007$ ; Slika 4, Tablica 7). Ispitanice koje su imale vrijednosti RDW iznad druge tercile za četvrtu vizitu imale su i značajno veće vrijednosti TR vel. ( $P=0,014$ ; Slika 5) te PAP-a ( $P=0,043$ ; Slika 6).

Kada smo testirali vrijednosti iznad druge tercile RDW-a i parametre funkcije desne klijetke našli smo signifikatno viši, iznad druge tercile, RDW u ispitanica sa nižim RVFAC što ukazuje na oštećenu funkciju desne klijetke u ispitanica s višim tercilnim vrijednostima RDW-a no takav obrazac nije dokazan kroz svo vrijeme praćenja te je stoga upitan značaj. Kada smo testirali više vrijednosti iznad druge tercile RDW-a i ehokardiografske parametre tlaka u plućnoj arteriji, našli smo signifikatno viši RDW u ispitanica s nižim vrijednostima PVAcct, i višim vrijednostima TR vel. i PAP što može ukazivati da ispitanice sa višim vrijednostima RDW-a imaju blagu ili ranu intermitentnu plućnu arterijsku hipertenziju, definiranu sniženim vrijednostima PVAcct-a, sa moguće potcijenjenim RVSP (sistolički tlak desne klijetke) i PAP izračunatim Doppler ehokardiografskom metodom iz gradijenta tlaka trikuspidalne regurgitacije. Takav obrazac se ne prati kontinuirano kroz promatrani period praćenja te je upitnog značaja.



Mali broj ispitanika i nekoliko nezavisnih parametara koji su u međusobnom odnosu su značajno ograničenje ovog ispitivanja. Na navedeno može utjecati da su bolesnice uključivane u ispitivanje kako su dolazile u centar ispitivanja (uključen jedan centar) neovosno o trajanju bolesti svake ispitanice. U ispitanica je vrijeme do postavljanje dijagnoze sustavne skleroze također bilo različito, a uključivanje u ispitivanje nije ovisilo o tipu SSc. Kako su navedeni parametri ostali u referetnim granicama kroz vrijeme ispitivanja upitan je klinički značaj. Ispitivanje je limitirano i relativno kratkim vremenom praćenja iako se radi o vremenu preporučenom kao optimalnom razdoblju za probir ehokardiografijom bolesnika sa SSc i plućnom hipertenzijom, no tijekom navedenog razdoblja nedostaje informacija može li se RDW koristiti kao dugoročni prognostički marker u bolesnika sa SSc.

Hampole i suradnici (140) utvrdili su da je RDW nezavisan prediktor smrti u bolesnika sa plućnom hipertenzijom te također pokazali da je statistički značajniji od NT-proBNP-a. Drugi su autori pokazali (168-171) da je RDW povezan sa  $E/e'$  i dijastoličkim zatajenjem srca te da je RDW povišen i povezan sa lošijom prognozom u akutnom i kroničnom srčanom zatajenju.

Korelacijskim analizama (Tablicama 10 do 13, slikama 7 do 10) pored glavne hipoteze i općeg cilja, objašnjeni su i pojedini specifični ciljevi. Značajna je pozitivna korelacija izmjerenih vrijednosti RDW-a i RIMP-a na prvoj viziti ( $\rho=0,537$ ,  $P=0,012$ ) čime bi se potvrdio drugi specifični cilj ispitivanja. Kako vrijednosti RDW-a pozitivno koreliraju sa vrijednostima RIMP-a (parametra koji integrira sistoličku i dijastoličku funkciju desne klijetke) to bi moglo ukazivati da bi se vrijednosti RDW-a mogle koristiti kao biljeg funkcije desne klijetke no navedena korelacija ne prati se kroz ostalo ispitivano razdoblje i stoga je upitnog kliničkog značaja. Testiranjem prvog specifičnog cilja nije se dokazalo korelacije TASV (parametra koji opisuje samo sistoličku funkciju desne

klijetke) i RDW-a. Značajna je i negativna korelacija izmjerenih vrijednosti RDW i PVA<sub>ct</sub> na prvoj viziti ( $\rho=-0,495$ ,  $P=0,023$ , Tablica 10, Slika 8). Korelacije izmjerenih vrijednosti RDW i ehokardiografskih pokazatelja sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca na drugoj viziti prikazane su u Tablici 11. Razina RDW-a značajno negativno korelira s PVA<sub>ct</sub> ( $\rho=-0,497$ ,  $P=0,022$ ; Slika 9) i s EFLV ( $\rho=-0,497$ ,  $P=0,022$ ; Slika 10). Na trećoj ni na četvrtoj viziti nije bilo statistički značajnih korelacijskih koeficijenata između razine RDW-a te pojedinih ehokardiografskih pokazatelja sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca.

Pokazali smo da bi se u bolesnika sa SSc bez plućne hipertenzije RDW mogao povezati sa sistoličkom i dijastoličkom funkcijom desne klijetke odnosno ehokardiografskim parametrom indeksom miokardijalne performance desne klijetke (RIMP) metodom tkivnog dopplera no korelacija se nije dokazala tijekom cijelog ispitivanog vremena stoga je klinička primjena upitna. Do sada, koliko nam je poznato, nisu rađena ispitivanja koja utvrđuju povezanost RIMP-a i RDW-a u bolesnika sa sustavnom sklerozom. TASV (Sm) kao parametar sistoličke funkcije desne klijetke određen tkivnim dopplerom kao i TAPSE koji je također parametar samo sistoličke funkcije desne klijetke bili su tijekom ispitivanja u referentnim granicama te nisu pokazivali korelaciju sa RDW-om u ispitivanom periodu. Sukladno ovom ispitivanju, Shattke i suradnici (187) također nalaze da TASV (Sm) i TAPSE samostalno nisu prikladni za ranu detekciju sistoličke disfunkcije desne klijetke u bolesnika sa SSc no i dalje su nezaobilazni parametri procjene funkcije desne klijetke u svih bolesnika, pa tako i bolesnika sa SSc. Lindquist i suradnici (189) povezali su oštećenje dijastoličke funkcije desne klijetke sa povećanjem debljine zida desne klijetke i površine desnog atrija u bolesnika sa SSc i normalnim tlakom u arteriji pulmonalis, no u našem ispitivanju nismo dokazali takvih promjena. Isti autori (189) pokazali su da sistolička funkcija lijeve

klijetke i sistolička funkcija desne klijetke nisu oštećene usprkos smanjenoj vrijednosti akcelarecijskog vremena plućne arterije (PVAcct) u skupini bolesnika. Sukladno tome, u naših ispitanica dokazana je značajna negativna korelacija RDW-a i PVAcct (akcelarecijskog vremena plućne arterije) u drugoj viziti ( $\rho=-0,497$ ,  $P=0,022$ ) uz očuvanu sistoličku funkciju desne klijetke. U naših ispitanika sistolička funkcija lijeve klijetke također nije bila oštećena tijekom ispitivanja, iako je pokazana značajna negativna korelacija na istoj viziti između RDW-a i EFLV ( $\rho=-0,497$ ,  $P=0,022$ ). Funkcija desne klijetke može biti oštećena zbog disfunkcije lijeve klijetke stoga se u ispitivanju za sve ispitanike pratila i funkcija lijeve klijetke koja je tijekom ispitivanja bila urednih vrijednosti u svih ispitanica. Sistolička disfunkcija lijeve klijetke definirana istisnom frakcijom lijeve klijetke ispod 55% bila je isključni kriterij pri probiru ispitanika. Ispitivanje Linqvista i suradnika (189) također nije zabilježilo disfunkciju lijeve klijetke i nije moglo sa sigurnosti povezati promjene funkcije desne klijetke sa fibrozom miokarda ili vazospaznom koronarnih arterija, stoga su kao najvjerojatniji razlog blage ili rane intermitetne plućne arterijske hipertenzije, definiranom sniženim vrijednostima PVAcct-a, poput drugih ispitivanja (189,190,191,192) pretpostavili potcjenjen RVSP (sistolički tlak desne klijetke) izračunat doppler ehokardiografskom metodom iz gradijenta tlaka trikuspidalne regurgitacije. Sukladno ispitivanju Lindqvista (189) tijekom ovog ispitivanja procijenjen tlak u plućnoj arteriji mjeren je ehokardiografijom u mirovanju, stoga se niti u naših ispitanika intermitetna plućna hipertenzija koja može biti inducirana blagom fizičkom aktivnosti ne može se upotpunosti isključiti.

Ispitivanje je dijelom limitirano i korištenom tehnikom, jer kao i sva Doppler mjerenja i metoda tkivnog Dopplera ovisi o kutu mjerenja. Stoga visok frame rate (130-250 fsp) korišten u metodi tkivnog Dopplera i niska temporalna rezolucija može biti izvor greške. Malpozicija srca ili uvjeti kada ehokardiografski transduser ne može biti optimalno

poravnan između mjerenja također može izazvati značajne razlike. Desnostrana kateterizacija srca za potvrdu ehokardiografskih nalaza invazivnim mjerenjem plućnog arterijskog tlaka nije bila dio protokola ispitivanja.

Ispitivanje je provedeno u jednoj bolničkoj ustanovi, Klinička bolnica Dubrava Zagreb sa malim brojem bolesnika koji su nasumce uključivani u ispitivanje ukoliko su ispunjavali uključne kriterije (ukupno 27 ispitanika od kojih je 21 ispunjavalo uključne kriterije), što upućuje da rezultati ispitivanja moguće nisu indikativni za stvarnu populaciju iako se radi o rijetkoj bolesti. Nekoliko ehokardiografskih vrijednosti metodom tkivnog Dopplera se preklapaju i ne odstupaju statistički značajno od referentnih vrijednosti. U ispitivanju su bile uključene samo žene no radi se o bolesti koja se javlja učestalije u žena i referentne vrijednosti za ispitivane faktore koji su uključeni u testiranje hipoteze su neovisni o spolu. Povećanjem broja bolesnika mogla bi se umanjiti greška tip I (neispravno odbacivanje nulte hipoteze). Također zbog malog broja ispitanika moguće da se nije moglo opaziti pravu razliku i korelaciju (greška tip II- neuspjeh u odbacivanju nulte hipoteze). Iako se u ispitivanju pojavljuje povezanost RDW-a i RIMP heterogenost i preklapanje između ispitanika u ovom ispitivanju sugerira da broj ispitanika ne bi imao značajan efekt na rezultate ispitivanja. Cilj ispitivanja je bio potencijalno identificirati i marker koji bi se mogao povezati sa oštećenom funkcijom desne klijetke srca u bolesnika sa SSc koji nemaju ehokardiografske znakove plućne hipertenzije stoga bi produljenje vremena ispitivanja i praćenja moglo imati utjecaj na rezultate. Ograničenje ispitivanja su također isključni kriteriji, prije svega isključivanje bolesnika sa SSc za znacima plućne hipertenzije, koji sugeriraju da rezultati nisu indikativni za sve bolesnike koji boluju od SSc, te su iz ispitivanja isključeni bolesnici sa SSc i sekundarnim kardijalnim manifestacijama.

Tehnička ograničenja ispitivanja prije svega se odnose na ehokardiografska mjerenja koja su općenito ovisna o ispituvaču. Da bi se minimalizirala varijabilnost podataka, mjerenja su vršena od strane jednog ispituvača no mogućnost intraopservacijske greške postoji, a u tome slučaju je vjerojatnije sistemska negoli slučajna. Mjerenja su vršena od strane osobe sa adekvatnim kvalifikacijama koja ima više od pet godina ehokardiografskog iskustva i posjeduje uvjerenje o kvaliteti iz transtorakalne ehokardiografije. U cilju minimaliziranja ovih tehničkih pogrešaka ovo prospektivno ispitivanje i prikupljanje podataka provedeno je prema unaprijed jasno definiranom protokolu, prema kojemu su učinjene sve analize slika i interpretacija.

## 7. Zaključak

Cilj ispitivanja bio je istražiti povezanost vrijednosti širine distribucije volumena eritrocita (RDW-a) sa ehokardiografskim pokazateljima sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca u bolesnika sa sustavnom sklerozom bez plućne hipertenzije. Funkcija desne klijetke srca opisana RV FAC-om, značajno je nižih vrijednosti RV FAC: 48,00 (45,00-51,00) naprema 50,80 (49,08-53,40);  $P=0,023$ , u odnosu na više vrijednosti RDW-a (RDW vrijednosti iznad 14,25 druge tercile za prvu vizitu) u prvoj viziti. Navedeno bi opisivalo da je lošija funkcija desne klijetke srca ispitanika sa SSc bez plućne hipertenzije, u onih sa višim vrijednostima RDW-a. Dodatno, viši RDW (RDW veći od 13,95 -druga terčila za drugu vizitu) povezan je sa značajno nižim PVAcct ( $P=0,007$ ) u drugoj viziti. Opažanje se ne bilježi kroz cijelo promatrano razdoblje od godine dana. U ovom ispitivanju značajne promjene u promatranom razdoblju bile su promjene u dinamici MV E/e' ( $P=0,039$ ) u kojima je najveća razlika bila između druge i treće vizite ( $P=0,028$ ; Wilcoxonov test).

Prvi specifični cilj bio je istražiti povezanost vrijednosti RDW i TASV s tezom kako će više vrijednosti RDW-a biti u negativnoj korelaciji sa ranom sistoličkom disfunkcijom desne klijetke. Parametar koji opisuje samo sistoličku funkciju desne klijetke (TASV) nije korelirao sa RDW-om u promatranom razdoblju. Drugi specifični cilj ispitivanja bio je istražiti povezanost vrijednosti RDW i RIMP s tezom kako će više vrijednosti RDW biti u pozitivnoj korelaciji sa sistoličko-dijastoličkom disfunkcijom desne klijetke (opisane RIMP-om). Korelacije izmjerenih vrijednosti RDW i RIMP-a (ehokardiografskog pokazatelja sistoličke i/ili dijastoličke funkcije desne klijetke srca) na prvoj viziti pokazuju značajno srednje jaku pozitivnu korelaciju razine RDW-a s RIMP-om ( $\rho=0,537$ ,  $P=0,012$ ; Slika 7). Navedeno bi opisivalo da je lošija sistolička i dijastolička funkcija desne klijetke srca opisana metodom tkivnog dopplera u ispitanika

sa SSc bez plućne hipertenzije, u onih ispitanika koji imaju više vrijednosti RDW-a. Opažanje se ne prati prospektivno kroz cijelo promatrano razdoblje od godine dana. Korelacije izmjerenih vrijednosti RDW-a na prvoj viziti pokazuju srednje jaku negativnu korelaciju RDW-a s PVAcct ( $\rho=-0,495$ ,  $P=0,023$ ; Slika 8). Dodatno korelacije izmjerenih vrijednosti RDW i PVAcct na drugoj viziti pokazuju da razina RDW-a značajno negativno korelira s PVAcct ( $\rho=-0,497$ ,  $P=0,022$ ; Slika 9) i s EFLV ( $\rho=-0,497$ ,  $P=0,022$ ; Slika 10). Praćenje izolirane dijastoličke funkcije desne klijetke nije koreliralo sa RDW-om. Rezultati nisu konzistentni za sve preglede ali ipak ukazuju da RDW može ukazivati na pogoršanje kardiopulmonalnih manifestacija u bolesnika sa SSc no potreban je dulji vremenski period praćenja i veći broj bolesnika. Transtorakalna ehokardiografija je neizostavna metoda neinvazivnog praćenja primarnih i sekundarnih kardijalnih manifestacija SSc, koja mora biti rutinski upotunjena metodama tkivnog Dopplera da bi se što ranije prepoznale primarne kardijalne komplikacije SSc. Ovo ispitivanje također ukazuje da bi u ovih bolesnika funkciju desne klijetke trebalo ispitati i drugim ehokardiografskim metodama koje mogu senzitivnije opisati zahvaćenost miokarda u SSc.

## 8. Sažetak

Cilj ispitivanja je ehokardiografska procjena funkcije desne klijetke srca u bolesnika sa sustavnom sklerozom koji nemaju plućne hipertenzije te povezanost ehokardiografskih parametara funkcije desne klijetke srca sa volumenom širine distribucije eritrocita (RDW). Metode: U 21 ispitanika učinjeno je ehokardiografsko ispitivanje, a 19 ispitanika su praćeni prospektivno, longitudinalnim ispitivanjem u četiri ehokardiografska mjerenja i mjerenjem RDW-a kroz godinu dana u četiri posjete (1. mjesec, 4. mjesec, 8. mjesec, 12. mjesec).

Rezultati: U najvišoj tercilnoj RDW skupini ( $>14,25$  u prvoj viziti) RV FAC bio je značajno niži  $48,00$  ( $45,00-51,00$ ) naspram  $50,80$  ( $49,08-53,40$ );  $P=0,023$ . u prvoj viziti, te u najvišoj tercilnoj RDW skupini ( $>13,95$  u drugoj viziti) PVAcct bio je značajno niži u drugoj viziti. Korelacije izmjerenih vrijednosti RDW na prvoj viziti pokazuju značajno srednje jaku pozitivnu korelaciju razine RDW-a s RIMP-om ( $\rho=0,537$ ,  $P=0,012$ ) te srednje jaku negativnu korelaciju RDW-a s PVAcct ( $\rho=-0,495$ ,  $P=0,023$ ). Korelacije izmjerenih vrijednosti RDW i na drugoj viziti pokazuju da razina RDW-a značajno negativno korelira s PVAcct ( $\rho=-0,497$ ,  $P=0,022$ ).

Zaključak: RDW u SSc može predstavljati integriranu mjeru multiplih patoloških procesa uključujući preimarnu fibrozu miokarda i trajnu upalu. Više vrijednosti RDW-a u bolesnika sa SSc mogu ukazivati na oštećenu kardiopulmonalnu funkciju i funkciju desne klijetke srca no potrebna su daljna ispitivanja koja uključuju tkivno senzitivne ehokardiografske metode.



## 9. Summary

**Objective:** The aim of this study was to evaluate echocardiographic parameters of right ventricular function in patients with systemic sclerosis (SSc) without pulmonary hypertension and its correlation to red cell distribution width (RDW).

**Methods:** 21 consecutive SSc patient underwent echocardiography with tissue Doppler imaging to assess RV function. 19 study patients were investigated at baseline and in four visits of one year follow up. Echocardiographic measurements and RDW was assessed at each visit (0-month visit, 4-month visit, 8-month visit, 12-month visit).

**Results:** In the highest tertile RDW group ( $>14,25$  for first follow-up visit) RV FAC was significantly lower 48,00 (45,00-51,00) compared to 50,80 (49,08-53,40);  $P=0,023$ ., and in the highest tertile RDW group ( $>13,95$  for second follow-up visit) PV Acct was significantly lower ( $P=0,007$ ) in the follow-up at first and second visit respectively. In the highest tertile RDW group ( $>14,25$  for first follow-up visit) RV FAC was significantly lower 48,00 (45,00-51,00) compared to 50,80 (49,08-53,40);  $P=0,023$ ., and in the highest tertile RDW group ( $>13,95$  for second follow-up visit) PV Acct was significantly lower ( $P=0,007$ ) in the follow-up at first and second visit respectively. RDW showed a positive correlation with RIMP ( $\rho=0,537$ ,  $P=0,012$ ) on the first visit and negative correlation with PVAcct on the first ( $\rho=-0,495$ ,  $P=0,023$ ) and second ( $\rho=-0,497$ ,  $P=0,022$ ) visit during the follow-up, respectively.

**Conclusion:** RDW in SSc may represent an integrative measure of multiple pathological processes including fibrosis and ongoing inflammation. An increase in RDW may indicate an impairment of cardiorespiratory function and right ventricular function but further investigation is needed.

Relationship between echocardiographic right ventricular function parameters and red cell distribution width in patients with systemic sclerosis. Sandra Jaksic Jurinjak. 2018.

## 10. Popis literature

1. Desai CS, Lee DC, Sanjiv J. Shah Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(6):545–554.
2. Heine J. Uber ein eigenartiges Krankheitsbild von deiffuser Sklerosis der haut and innerer organe. *Virchows Arch*. 1926;262:1.
3. Weiss S, Stead E, Warren J. Scleroderma Heart Disease, with a consideration of certain other visceral manifestations of scleroderma. *Arch Intern Med*. 1943;71:1.
4. Sarma PR. Red cell indices. U:Walker HK, Hall WD,Hurst JW, ur. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edn. Boston:Butterworths;1990.
5. Perkins SL. Examination of blood and bone marrow. U: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraksevas F, Glader BE, ur. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Salt Lake City, Utah: Lippincott Wilkins & Williams; 2003, str. 5–25.
6. Clarke K, Sagunathy R, Kansal S. RDW as an additional marker in inflammatory bowel disease/undifferentiated colitis. *Dig Dis Sci*. 2008;53:251–3.
7. Lippi G, Targher G, Montagana M. Salvagano GL,Zoppini G, Guidi GC. Relationship between red cell distribution width and kidney function tests in large cohort of unselected outpatients. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68:745–8.
8. Makhoul BF, Khourieh A, Kaplan M. Bahouth F, Aranson D, Azzam ZS. Relation between changes in red cell distribution width and clinical outcomes in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1412–6.
9. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D i sur. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis:clinical

characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum.*

2011;63(11):3522-3530

10. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapai F i sur.

Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:151-7.

11. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, Girgis RE, Houston-Harris T, Hummers L i sur. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3043-50.

12. Lippi G, Targher G, Montagnana M. Salvagano GL, Zoppini G, Guidi GC.

Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:628-32.

13. Meune C, Vignaux O, Kahan A. Allanore Y. Heart involvement in systemic sclerosis: evolving concept and diagnostic methodologies. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103:46–52.

14. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(Suppl 3):iii45–iii48.

15. Champion HC. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008; 34:181-190.

16. Shah SJ, Kahan A. Cardiac involvement: evaluation and management. U: Varga J, Denton C, Wigley F, ur. *Scleroderma: from pathogenesis to comprehensive management.* New York:Springer; 2011.

17. Jun JB, Kuechele M, Harlan JM, Elkon KB. Fibroblast and endothelial apoptosis in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15: 756-60.

18. Denton CP, Abraham DJ. Transforming growth factor-beta and connective tissue growth factor: key cytokines in scleroderma pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13: 505-11.
19. Distler O, Diestler JH, Scheid A, Acker T, Hirth A, Rethage J. Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res.* 2004;95:109-16.
20. Matucci Cerinic M, Kahaleb B, Wigley FM. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1953-62.
21. Clements P. Clinical aspects of localized and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 1992;4:843.
22. Deswal A, Follansbee WP. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:841.
23. Ferri C, Bernini L, Bongiorno MG, Levorato D, Viegi G, Bravi P. Noninvasive evaluation of cardiac dysrhythmias, and their relationship with multisystemic symptoms, in progressive systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum.* 1985;28:1259.
24. Kobayashi H, Yokoe I, Hirano M., Nakamura T, Nakajama Y, Fontaine KR. Cardiac magnetic resonance imaging with pharmacological stress perfusion and delayed enhancement in asymptomatic patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009; 36:106–112.
25. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, Airo P, Hachulla E, Caramaschi P i sur. 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; 69:218–221.

26. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G i sur. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:139–153.
27. Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:104–109.
28. Manno RL, Wigley FM, Gelber AC, Hemmers LK, Hummers LK. Late-age onset systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2011; 38:1317–1325.
29. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE i sur. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:1809–1815.
30. Follansbee WP. The cardiovascular manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). *Curr Probl Cardiol*. 1986;11:241.
31. Follansbee WP, Miller TR, Curtiss EI, Orié JE, Bernstein RL, Kiernan JM i sur. A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol*. 1990;17:656.
32. Bulkley BH, Klacsmann PG, Hutchins GM. Angina pectoris, myocardial infarction and sudden cardiac death with normal coronary arteries: a clinicopathologic study of 9 patients with progressive systemic sclerosis. *Am Heart J*. 1978;95:563.
33. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation*. 1976;53:483.
34. D'Angelo W, Fries J, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med*. 1969;46:428.

35. Kahan A, Devaux J, Amor B, Menkes CJ, Weber S, Venot A i sur. Pharmacodynamic effect of dipyridamole on thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 1986;45:718.
36. Kahan A, Devaux J, Amor B, Menkes CJ, Weber S, Venot A i sur. Nicardipine improves myocardial perfusion in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1988;15:1395.
37. Kahan A, Devaux J, Amor B, Menkes CJ, Weber S, Venot A i sur. Pharmacodynamic effect of nicardipine on left ventricular function in systemic sclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;15:249.
37. Kahan A, Devaux J, Amor B, Menkes CJ, Weber S, Venot A i sur. Nifedipine and thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis. *N Engl J Med*. 1986;314:1397.
38. Kahan A, Devaux J, Amor B, Menkes CJ, Weber S, Venot A i sur. The effect of captopril on thallium 201 myocardial perfusion in systemic sclerosis. *Clin Pharmacol Ther*. 1990;47:483.
39. Kahan A, Nitenberg A, Foulst J. Decreased coronary reserve in primary scleroderma myocardial disease. *Arthritis Rheum*. 1985;28:637.
40. Ramirez A, Varga J. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: clinical manifestations, pathophysiology, evaluation, and management. *Treat Respir Med*. 2004;3:339.
41. Smith J, Clements P, Levisman J, Furst D, Ross M. Echocardiographic features of progressive systemic sclerosis (PSS). Correlation with hemodynamic and postmortem studies. *Am J Med*. 1979;66:28.

42. Medsger TJ, Masi A. Survival with scleroderma. II. A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male U.S. veteran patients. *J Chronic Dis.* 1973;26:647.
43. Fisher M, Mathai S, Champion H. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3043.
44. Forfia P, Fisher M, Mathai S, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1034.
45. Steen V, Follansbee W, Conte C, Medsger TA. Thallium perfusion defects predict subsequent cardiac dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:677.
46. Follansbee WP, Miller TR, Curtiss EI, Orié JE, Bernstein RL, Kiernan JM i sur. A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol.* 1990;17:656.
47. Leinwand I. Generalized scleroderma; report with autopsy findings. *Ann Intern Med.* 1951;34:226.
48. Leinwand I, Duryee A, Richter M. Scleroderma; based on a study of over 150 cases. *Ann Intern Med.* 1954;41:1003.
49. Currence S, Turcotte J, Mathon G. Severe myositis and myocarditis in progressive systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1985;12:997.
50. Follansbee W, Zerbe T, Medsger TJ. Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association. *Am Heart J.* 1993;125:194.
51. Armstrong GP, Whalley GA, Doughty RN, Gamble GD, Flett SM, Tan PL i sur. Left ventricular function in scleroderma. *Br J Rheumatol.* 1996;35:983.



52. Valentini G, Vitale D, Giunta A, Maione S, Gerundo G, Arnese M i sur. Diastolic abnormalities in systemic sclerosis: evidence for associated defective cardiac functional reserve. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:455.
53. Nakajima K, Taki J, Kawano M, Higuchi T, Sato S, Nishijima C i sur. Diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis detected by gated myocardial perfusion SPECT: an early sign of cardiac involvement. *J Nucl Med.* 2001;42:183.
54. Plazak W, Zabinska-Plazak E, Wojas-Pelc A, Podolec P, Olszowska M, Tracz W i sur. Heart structure and function in systemic sclerosis. *Eur J Dermatol.* 2002;12:257.
55. Mahmud M, Champion HC. Right ventricular failure complicating heart failure: pathophysiology, significance, and management strategies. *Curr Cardiol Rep.* 2007;9:200.
56. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet.* 1998;352:719.
57. MacNee W. Right ventricular function in cor pulmonale. *Cardiology.* 1988;75:30.
58. Nakamura Y, Nishikawa Y, Miyazaki T, Ohniski S. Behavior of the right ventricle against pressure loading: on its plasticity. *Jpn Circ J.* 1985;49:255.
59. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1997;336:111.
60. Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis.* 2005;16:13.
61. Follansbee W, Curtiss E, Medsger TJ, Owens GR, Steen VD, Rodnan GP. Myocardial function and perfusion in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis. Exercise radionuclide evaluation and comparison with diffuse scleroderma. *Am J Med.* 1984;77:489.
62. Follansbee W, Curtiss E, Medsger TA, Steen VD, Uretsky BF, Owens GR i sur. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *N Engl J Med.* 1984;310:142.

63. Steen VD, Follansbee WP, Conte CG, Medsger TA. Thallium perfusion defects predict subsequent cardiac dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:677.
64. Steen V. Clinical manifestations of systemic sclerosis. *Semin Cutan Med Surg.* 1998;17:48.
65. Gottdiener J, Moutsopoulos H, Decker J. Echocardiographic identification of cardiac abnormality in scleroderma and related disorders. *Am J Med.* 1979;66:391.
66. Steen V. The heart in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6:137.
67. Morelli S, Piccirillo G, Fimognari F, Sgreccia A, Ferrante L, Morabito G i sur. Twenty-four hour heart period variability in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1996;23:643.
68. Morelli S, Sgreccia A, De Marzio PI. Noninvasive assessment of myocardial involvement in patients with systemic sclerosis: role of signal averaged electrocardiography. *J Rheumatol.* 1997;24:2358.
69. Morelli S, Sgreccia A, Ferrante L, Barbieri C, Bernardo ML, Perrone C i sur. Relationships between electrocardiographic and echocardiographic findings in systemic sclerosis (scleroderma). *Int J Cardiol.* 1996;57:151.
70. Deswal A, Follansbee W. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:841.
71. Plazak W, Kopec G, Tomkiewicz-Pajak L. Heart structure and function in patients with generalized autoimmune diseases: echocardiography with tissue Doppler study. *Acta Cardiol.* 2011;66:159–165.
72. Rosato E, Maione S, Vitarelli A, Giunita A, Fontanella L, de Horatio LT i sur. Regional diastolic function by tissue Doppler echocardiography in systemic sclerosis: correlation with clinical variables. *Rheumatol Int.* 2009;29:913–919.

73. Plaksej R, Kosmala W, Frantz S, Herrmann S, Niemann M, Stork S i sur. Relation of circulating markers of fibrosis and progression of left and right ventricular dysfunction in hypertensive patients with heart failure. *J Hypertens*. 2009; 27:2483–2491.
74. Can I, Onat AM, Aytemir K, Akdogan A, Ureten K, Kiraz S i sur. Detecting subclinical biventricular impairment in scleroderma patients by use of pulsed-wave tissue Doppler imaging. *Tex Heart Inst J*. 2009;36:31–37.
75. Allanore Y, Meune C. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic sclerosis: a new cornerstone of cardiovascular assessment? *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:1885–1889.
76. Meune C, Avouac J, Wahbi K, Cabanes L, Wip FJ, Mouthon L. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue- Doppler echocardiography during routine care: a controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum*. 2008; 58:1803–1809.
77. Kepez A, Akdogan A, Sade LE, Deniz A, Kalzoncu U, Kerada O i sur. Detection of subclinical cardiac involvement in systemic sclerosis by echocardiographic strain imaging. *Echocardiography*. 2008;25:191–197.
78. Allanore Y, Meune C, Kahan A. Outcome measures for heart involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(Suppl 5):v51–v53.
79. Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation*. 2007;116:2597–2609.
80. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Papadopoulou K, Settas L. Early detection of cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-Doppler echocardiography: relationship with neurohormonal activation and endothelial dysfunction. *J Rheumatol*. 2010;37:993–999.

81. Horton KD, Meece RW, Hill JC. Assessment of the right ventricle by echocardiography: a primer for cardiac sonographers. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:776–792.
82. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K i sur. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:685–713.
83. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1021–1027.
84. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(Suppl 3):iii45–iii48.
85. Hachulla AL, Launay D, Gaxotte V, de Groote P, Lamblin N, Devos P i sur. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1878–1884.
86. Kobayashi H, Yokoe I, Hirano M. Cardiac magnetic resonance imaging with pharmacological stress perfusion and delayed enhancement in asymptomatic patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009; 36:106–112.
87. Bezante GP, Rollando D, Sessarego M, Panico N, Setti M, Filaci G i sur. Cardiac magnetic resonance imaging detects subclinical right ventricular impairment in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2007;34:2431–2437.

88. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Careri S, Gentile F i sur. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:351–369.
89. Blessberger H, Binder T. Non-invasive imaging: two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart.* 2010; 96:716–722.
90. Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2008;24:479–491.
91. Teske AJ, De Boeck BW, Melman PG, Sieswerda GT, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound.* 2007;5:27.
92. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta P i sur. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1574–1580.
93. Messroghli DR, Greiser A, Frohlich M, Dietz R, Schulz-Menger J. Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart. *J Magn Reson Imaging.* 2007;26:1081–1086.
94. Schelbert EB, Testa SM, Meier CG, Ceyrolles WJ, Levenson JE, Blair AJ i sur. Myocardial extravascular extracellular volume fraction measurement by gadolinium cardiovascular magnetic resonance in humans: slow infusion versus bolus. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011;13:16.
95. Lee DC, Johnson NP. Quantification of absolute myocardial blood flow by magnetic resonance perfusion imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2:761–770.

96. Horton KD, Meece RW, Hill JC. Assessment of the right ventricle by echocardiography: a primer for cardiac sonographers. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22:776–792.
97. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L i sur. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39.
98. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1021–1027.
99. Arkles JS, Opotowsky AR, Ojeda J, Rogers F, Liu T, Prassana V i sur. Shape of the rightventricular Doppler envelope predicts hemodynamics and right heart function in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:268–276.
100. Hesselstrand R, Wildt M, Ekmehag B, Wuttge DM, Scheja A. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis from a Swedish single centre: prognosis still poor and prediction difficult. *Scand J Rheumatol.* 2011;40:127–132.
101. Matias C, Isla LP, Vasconcelos M, Almeria C, Rodrigo JL, Serra V i sur. Speckle-tracking-derived strain and strain-rate analysis: a technique for the evaluation of early alterations in right ventricle systolic function in patients with systemic sclerosis and normal pulmonary artery pressure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2009;10:129–134.
102. Schattke S, Knebel F, Grohmann A, Drager H, Kmezik F, Riemekasten G i sur. Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without

pulmonary hypertension: a Doppler tissue and speckle tracking echocardiography study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010;8:3.

103. Lippi G, Plebani M. Red blood cell distribution width (RDW) and human pathology. One size fits all. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52:1247-9.

104. Lippi G, Pavesi F, Bardi M, Pipitone S. Lack of harmonization of red blood cell distribution width (RDW). Evaluation of four hematological analyzers. *Clin Biochem*. 2014;47:1100-3.

105. Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, Lippi G. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clin Chem Lab Med*. 2011;50:635-41.

106. Wen Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension. *Exp Clin Cardiol*. 2010;15:37-40

107. Yčas JW, Horrow JC, Horne BD. Persistent increase in red cell size distribution width after acute diseases: A biomarker of hypoxemia? *Clin Chim Acta*. 2015;448:107-17.

108. Patel HH, Patel HR, Higgins JM. Modulation of red blood cell population dynamics is a fundamental homeostatic response to disease. *Am J Hematol*. 2015;90:422-8.

109. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52:86-105.

110. Inuzuka R, Abe J. Red blood cell distribution width as a link between ineffective erythropoiesis and chronic inflammation in heart failure. *Circ J*. 2015;79:974-5.

111. Macdougall IC, Cooper A. The inflammatory response and epoetin sensitivity. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 1:48-52.
112. Meune C, Avouac J, Wahbi K, Cabanes L, Wipff J, Mouthon L i sur. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2008;58:1803-9.
113. Allanore Y, Borderie D, Meune C, Cabenes L, Weber S, Ekindjian OG i sur. N-terminal probrain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers. *Arthritis Rheum* 2003;48:3503-8.
114. Fujita B, Strodthoff D, Fritzenwagner M, Pfeil A, Ferrari M, Goebel B i sur. Altered red blood cell distribution width in overweight adolescents and its association with markers of inflammation. *Pediatr Obes.* 2013;8(5):385-91.
115. Förhécz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohaska Z, Janoskuti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J.* 2009;158(4):659-66.
116. Allanore Y, Wahbi K, Borderie D, Weber S, Kahan A, Meune C. N-terminal brain natriuretic peptide in systemic sclerosis: a new cornerstone of cardiovascular assessment? *Arthritis Rheum. Dis* 2009;68(12):1885-9.
117. Lappé JM, Home BD, Shah SH, May HT, Muhlstein JB, Lappe DL i sur. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta.* 2011;412(23-24):2094-9.



118. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkak D, Meune C, Hachulla E i sur. High N-terminal probrain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:284-91.
119. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA i sur. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(1):40-7.
120. Förhécz Z, Gambos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Janoskuti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J.* 2009;158(4):659-66.
121. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, Caro C, Manzano-Fernandes S, Manzano-Fernandez S i sur. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(9):840-6.
122. Jung C, Fujita B, Lauten A, Kiehnopf M, Kuhte F, Ferrari M i sur. Red blood cell distribution width as useful tool to predict long-term mortality in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2011;152(3):417-8.
123. van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, van der Meer P, Falker GM, Januzzi JL i sur. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(2):129-36.
124. Borné Y, Smith JG, Melander O, Hedblad B, Engstrom G. Red cell distribution width and risk for first hospitalization due to heart failure: a population-based cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(12):1355-61.

125. Anderson JL, Ronnow BS, Home BD, Carlquist JF, May HT, Bair TL i sur. Usefulness of a complete blood count-derived risk score to predict incident mortality in patients with suspected cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2007;99(2):169-74.
126. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M i sur. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation.* 2008;117(2):163-8.
127. Borné Y, Smith JG, Melander O, Engstrom G. Red cell distribution width in relation to incidence of coronary events and case fatality rates: a population-based cohort study. *Heart.* 2014;100(14):1119-24.
128. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, Battala VR, Poludasu S, Eng C i sur. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *Int J Cardiol.* 2010;141(2):141-6.
129. Poludasu S, Marmur JD, Weedon J, Cavusoglu E. Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost.* 2009;102(3):581-7.
130. Nabais S, Losa N, Gaspar A, Rocha S, Costa J, Azevedo P i sur. Association between red blood cell distribution width and outcomes at six months in patients with acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol.* 2009;28(9):905-24.
131. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010;105(3):312-7.
132. Azab B, Torbey E, Hatoum H, Singh J, Khoueiry G, Bachir R i sur. Usefulness of red cell distribution width in predicting all-cause long-term mortality after non- ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology.* 2011;119(2):72-80.

133. Sangoi MB, Da Silva SH, Paz da Silva JE, Moresco RN. Relation between red blood cell distribution width and mortality after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2011;146(2):278-80.
134. Uyarel H, Ergelen M, Cicek G, Kaya MG, Aythan E, Turkkan C i sur. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2011;22(3):138-44.
135. Lappé JM, Home BD, Shah SH, Muhlestein JB, Lappe DL, Kfoury AG i sur. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta.* 2011;412(23-24):2094-9.
136. Gul M, Uyarel H, Ergelen M, Karacimen D, Ugur M, Turer A i sur. The relationship between red blood cell distribution width and the clinical outcomes in non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina pectoris: a 3-year follow-up. *Coron Artery Dis.* 2012;23(5):330-6.
137. Warwick R, Mediratta N, Shaw M, McShane J, Pullan M, Chalmers J i sur. Red cell distribution width and coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(6):1165-9.
138. Tsuboi S, Miyauchi K, Kasai T, Ogita M, Dohi T, Miyazaki T i sur. Impact of red blood cell distribution width on long-term mortality in diabetic patients after percutaneous coronary intervention. *Circ J.* 2013;77(2):456-61.
139. Fatemi O, Paranilam J, Rainow A, Kennedy K, Choi J, Cutilip D i sur. Red cell distribution width is a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;35(1):57-64.

140. Hampole CV, Mehrotra AK, Thenappan T, Gomberg-Maitland M, Shah SJ. Usefulness of red cell distribution width as a prognostic marker in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2009;104(6):868-72.
141. Rhodes CJ, Wharton J, Howard LS, Gibbs JS, Wilkins MR. Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart.* 2011;97(13):1054-60.
142. Kim J, Kim YD, Song TJ, Park JH, Lee HS, Nam CM i sur. Red blood cell distribution width is associated with poor clinical outcome in acute cerebral infarction. *Thromb Haemost.* 2012;108(2):349-56.
143. Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci.* 2009;277(1-2):103-8.
144. Ntaios G, Gurer O, Faouzi M, Aubert C, Michael P. Red cell distribution width does not predict stroke severity or functional outcome. *Int J Stroke.* 2012;7(1):2-6.
145. Ramírez-Moreno JM, Gonzalez-Gomez M, Ollero-Ortiz A, Roa-Montero AM, Gomez-Baquero MJ, Constantino-Silva AB. Relation between red blood cell distribution width and ischemic stroke: a case-control study. *Int J Stroke.* 2013;8(6):E36.
146. Kaya A, Isik T, Kaya Y, Enginyurt O, Gunaydin ZY, Iscanli MD i sur. Relationship between red cell distribution width and stroke in patients with stable chronic heart failure: a propensity score matching analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015; 21(2) 160-165.
147. Ertaş G, Aydın C, Somnez O, Erdogan E, Turfan A, Bacaksaiz A i sur. Red cell distribution width predicts new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J.* 2013;47(3):132-5.

148. Adamsson Eryd S, Borne Y, Melander O, Persson M, Smith JG, Hedbland B i sur. Red blood cell distribution width is associated with incidence of atrial fibrillation. *J Intern Med.* 2014;275(1):84-92.
148. Forhecz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohaska Z, Janoskuti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *AmHeart J.* 2009;158:65966.
149. Lippi G, Targher G, Montagnana M. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:62832.
150. Seretis C, Seretis F, Lagoudianakis E, Gemenetzi G, Salemi NS. Is red cell distribution width a novel biomarker of breast cancer activity? Data from a pilot study. *J Clin Med Res.* 2013;5:1216.
151. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB i sur. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65:25865.
152. Subhashree AR, Shanthi B, Parameaswari PJ. The red cell distribution width as a sensitive biomarker for assessing the pulmonary function in automobile welders—a cross sectional study. *J Clin Diagn Res.* 2013;7:8992.
153. Rustin MH, Kovacs IB, Sowemimo-Coker SO, Maddison PJ, Kirby JD. Differences in red cell behavior between patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis and patients with Raynaud's disease. *Br J Dermatol.* 1985;113:26572.
154. Kahaleh B. The microvascular endothelium in scleroderma. *Rheumatology.* 2008;47(Suppl 5):v145.

155. Czirjak L, Kumanovics G, Varju C, Nagy Z, Pakozdi A, Szekanecz Z i sur. Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:5963.
156. Komocsi A, Pinter T, Faludi R, Magyari B, Bozo J, Kumanovics G i sur. Overlap of coronary disease and pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2025.
157. Pinter T, Faludi R, Magyari B. Mechanism of coronary flow reserve reduction in systemic sclerosis: insight from intracoronary pressure wire studies. *Rheumatology.* 2011;50:7818.
158. Picart C, Carpentier PH, Brasseur S, Galliard H, Piau JM. Systemic sclerosis: blood rheometry and laser Doppler imaging of digital cutaneous microcirculation during local cold exposure. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1998;18:4758.
159. Corrado A, Carpagnano GE, Gaudio A, Foschino-Barbaro MP, Cantatore FP. Nailfold capillaroscopic findings in systemic sclerosis related lung fibrosis and in idiopathic lung fibrosis. *Joint Bone Spine.* 2010;77:5704.
160. Nagy Z, Czirjak L. Increased levels of amino terminal propeptide of type III procollagen are an unfavourable predictor of survival in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:16572.
161. Spengler MI, Leroux MB, Svetaz MJ. Nifedipine effect on red cell rheological properties in patients with systemic scleroderma. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2007;36:10510.
162. Follansbee WP, Miller TR, Curtiss EI, Orié JE, Bernstein RL, Kiernan JM, Medsger TA Jr: A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol.* 1990;17(5):656-662.

163. Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, Paulus HE, Sterz MG: Cardiac score. A semiquantitative measure of cardiac involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1991;34(11):1371-1380.
164. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G i sur. Systemicsclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(2):139-153.
165. Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA Jr, Steen VD, Uretsky BF, Owens GR i sur. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *N Engl J Med.* 1984;310(3):142-148.
166. Candell-Riera J, Armadans-Gil L, Simeón CP, Castell-Conesa J, Fonollosa Pla V, García-del-Castillo H i sur. Comprehensive noninvasive assessment of cardiac involvement in limited systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1996;39(7):1138-1145.
167. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation.* 1976; 53(3):483-490.
168. D'Andrea A, Bellissimo S, Scotto di Uccio F, Vigorito F, Moscato F, Tozzi N i sur. Associations of right ventricular myocardial function with skin and pulmonary involvement in asymptomatic patients with systemic sclerosis. *Ital Heart J.* 2004; 5(11):831-839.
169. Hsiao SH, Lee CY, Chang SM, Lin SK, Liu CP. Right heart function in scleroderma: insights from myocardial Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(5):507-514.
170. Meune C, Avouac J, Wahbi K, Cabanes L, Wipff J, Mouthon L i sur. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography

- during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum.* 2008;58(6):1803-1809.
171. Kepez A, Akdogan A, Sade LE, Deniz A, Kalyoncu U, Karadag O i sur. Detection of subclinical cardiac involvement in systemic sclerosis by echocardiographic strain imaging. *Echocardiography.* 2008;25(2):191-197.
172. Kazzam E, Waldenström A, Landelius J, Hällgren R, Arvidsson A, Caidahl K. Non-invasive assessment of left ventricular diastolic function in patients with systemic sclerosis. *J Intern Med.* 1990; 228(2):183-192.
173. Kazzam E, Caidahl K, Hällgren R, Gustafsson R, Landelius J, Waldenström A. Non-invasive assessment of systolic left ventricular function in systemic sclerosis. *Eur Heart J.* 1991;12(2):151-156.
174. Meune C, Allanore Y, Pascal O, Devaux JY, Dessault O, Duboc D i sur. Myocardial contractility is early affected in systemic sclerosis: a tissue Doppler echocardiography study. *Eur J Echocardiogr.* 2005;6(5):351-357.
175. Maione S, Cuomo G, Giunta A, Tanturri de Horatio L, La Montagna G, Manguso i sur. Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: a longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34(5):721-727.
176. Lee SW, Choi EY, Jung SY, Choi ST, Lee SK, Park YB. E/E' ratio is more sensitive than E/A ratio for detection of left ventricular diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:12-7.
177. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA i sur. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:107-33.



178. Rosato E, Maione S, Vitarelli A, Giunta A, Fontanella L, de Horatio LT i sur. Regional diastolic function by tissue Doppler echocardiography in systemic sclerosis: correlation with clinical variables. *Rheumatol Int.* 2009;29:913-9.
179. Cerinic MM, Generini S, Pignone A, Casale R. The nervous system in systemic sclerosis (scleroderma). Clinical features and pathogenic mechanisms. *Rheum Dis North Am.* 1996;22(4):879-92.
180. Rhodes CJ, Wharton J, Howard LS, Gibbs JS, Wilkins MR. Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart.* 2011;97:105460.
181. Hampole CV, Mehrotra AK, Thenappan T, Gomberg-Maitland M, Shah SJ. Usefulness of red cell distribution width as a prognostic marker in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2009;104:86872.
182. Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, Lippi G. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clin Chem Lab Med.* 2011;50:63541.
183. Wen Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension. *Exp Clin Cardiol.* 2010;15:3740.
184. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA i sur. Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography: Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002, 15(2):167-184.

185. Gondi S, Dokainish H. Right ventricular tissue Doppler and strain imaging: ready for clinical use?. *Echocardiography*. 2007;24(5):522-532.
186. Innelli P, Esposito R, Olibet M, Nistri S, Galderisi M. The impact of ageing on right ventricular longitudinal function in healthy subjects: a pulsed tissue Doppler study. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(4):491-498.
187. Schattke S, Knebel F, Grohmann A, Dreger H, Kmezik F, Rimekasten G i sur. Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension: a Doppler Tissue and Speckle Tracking echocardiography study. *Cardiovascular Ultrasound*. 2010;8:3.
188. Farkas N, Szabo A, Lorand V, Sarlos DP, Minier T, Prohaszka Z i sur. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width in patients with systemic sclerosis, *Rheumatology*. 2014;53:1439-1445.
189. Lindqvist P, Caidahl K, Neuman-Andersen G, Ozolins C, Rantapää-Dahlqvist S, Waldenström A i sur. Disturbed right ventricular diastolic function in patients with systemic sclerosis: a Doppler tissue imaging study. *Chest*; 128(2):755-763.
190. Brecker SJ, Gibbs JS, Fox KM, Yacoub MH, Gibson DG. Comparison of Doppler derived haemodynamic variables and simultaneous high fidelity pressure measurements in severe pulmonary hypertension. *Br Heart J*. 1994;72(4):384-389.
191. Raeside DA, Chalmers G, Clelland J, Madhok R, Peacock AJ. Pulmonary artery pressure variation in patients with connective tissue disease: 24 hour ambulatory pulmonary artery pressure monitoring. *Thorax*. 1998; 53(10):857-862.
192. Mininni S, Diricatti G, Vono MC, Giglioli C, Margheri M, Olivo G i sur. Noninvasive evaluation of right ventricle systolic pressure during dynamic exercise by saline-enhanced Doppler echocardiography in progressive systemic sclerosis. *Angiology*. 1996;47(5):467-474.

## 11. Životopis

Sandra Jakšić Jurinjak rođena je 1974. godine u Karlovcu. Gimnaziju u Karlovcu završava 1992. godine te upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu koji završava 1998. godine kada stječe zvanje doktora medicine. 1999. godine polaže stručni ispit. Od 2000. do 2005. godine traje specijalističko usavršavanje iz interne medicine, dijelom u OB Karlovac, te dijelom u KB Sestre milosrdnice Zagreb, Interna klinika. 2005. godine stječe naziv specijaliste interne medicine te radi u Odjelu kardiologije Opće bolnice Karlovac. Tijekom 2002. boravi u University Hospital Robert Wood Johnson, New Brunswick, New Jersey Department of Health and Senior Services, Princeton, N.J. USA te stječe diplomu Northeastern Course for Principles of Infection Control - APIC. Od 2010. do 2012. godine subspecijalistički se usavršava iz kardiologije u KB Dubrava, Zagreb te stječe stručno zvanje subspecijaliste kardiologa te tako radi u Odjelu kardiologije Opće bolnice Karlovac do 2014. godine.

U stručnom radu usavršava se iz područja ultrazvuka. 2011. godine završava edukaciju iz Doplerske ultrazvučne dijagnostike bolesti krvnih žila Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom 2012. godine završava stručnu edukaciju iz New insights in cardiac mechanics te 4D Echo and Multidimensional imaging International Academy of Medical Ultrasound u Bruxellesu i Beču. 2016. godine boravi u LUMC-Leiden Nizozemska u sklopu edukacije u liječenju i metodama oslikavanja u uznapreovalom srčanom zatajenju kao kliničko promatranje u Odjelu za liječenje uznapreovalog srčanog zatajenja. Tijekom 2013. i 2014. godine obavlja poslove pomoćnika upravitelja za kvalitetu zdravstvene zaštite tijekom čega sudjeluje u stručnim skupovima o organizaciji i kvaliteti zdravstvene zaštite. 2018. godine boravi kao gostujući znanstvenik u Centru za liječenje uznapreovalog srčanog zatajenja

(Advanced heart failure center) u Houstonu, Texas, USA. Posjeduje uvjerenje Europskog društva za oslikavanje u kardiologiji iz transtorakalne ehokardiografije (EACVI Certificate in adult transthorasic echocardiography). Od 2015. godine do danas radi kao subspecijalist kardiolog u Kliničkoj bolnici Dubrava u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Klinike za internu medicinu, Odjelu za bolesti srčanih zalistaka i transplantaciju srca.