

## FİZİKSEL TIP

### ANKILOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA KARDİYAK TROPONİN I DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

#### EVALUATION OF CARDIAC TROPONIN I LEVELS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS PATIENTS

Erinç KESKİN MD\*, Aylin SEPİCİ MD\*\*, Murat TULMAÇ MD\*\*\*, Serap ALPARSLAN MD\*\*\*\*, Nihal TAŞ MD\*\*\*\*\*

\* Sincan Bilgi Tıp Merkezi, Ankara

\*\* Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

\*\*\* Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

\*\*\*\* Konya Numune Hastanesi Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Bölümü, Konya

\*\*\*\*\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara

#### ÖZET

**Amaç:** Ankilozan spondilit aksiyel iskeleti tutan kronik, inflamatuvar, progresif, sistemik romatizmal bir hastalıktır. Bu hastalarda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, aortitis, aortik regürjitasyon, perikardit ve kardiyomegali gibi kardiyak komplikasyonlar bildirilmiştir. Kalp kası değişikliklerinin ise primer mi yoksa aortik ve valvular tutulumuna ikincil olarak mı geliştiği tam açıklık kazanmamıştır. Bu çalışmada, kardiyak miyosit nekrozundan sonra yükselebilen intraselülüler kardiyak protein olan, kardiyak spesifik troponin-I (cTn-I), kreatin fosfokinaz (CK), kreatin fosfokinaz-miyokardiyal band (CK-MB) düzeyleri incelendi. **Gereç ve Yöntem:** Aktif 24 (9 kadın, 15 erkek), inaktif 21 hasta (4 kadın, 17 erkek) ve 31 (15 kadın, 16 erkek) sağlıklı erişkin kontrol, çalışma guruplarımızı oluşturdu. Ankilozan Spondilit tamsı, New-York kriterleri esas alınarak kondu. Hastalık süresi ortalama dokuz yıldır. Makrovasküler komplikasyon olarak değerlendirilen hipertansiyon ve kardiyak valvular yetmezlik bulunan hasta ve kontroller çalışmaya alınmadı. Hastalık aktivitesi eritrosit sedimentasyon hızı ve serum C-reaktif protein düzeyleri ile belirlendi. Miyokard tutulumu ise, serumda artabilecek cTn-I, CK, CK-MB düzeyleri ile gösterildi.

**Bulgular:** Tüm hastalar ve kontrol grubu kardiyak konsültasyondan geçirildi; bir hastanın c-TnI (0,89 ng/ml) düzeyi çok yüksek bulundu ve bu hasta çalışma dışı bırakıldı. Aktif hastaların serum CRP ve ESR düzeyleri inaktif ve kontrol gurubundan anlamlı derecede yüksek idi ( $p<0.05$ ). Gurupların serum CK, CK-MB ve c-TnI düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı.

**Sonuç:** Aktif ve inaktif hasta grubunda serumda cTn-I'nin yükselmemiş olması, birincil miyosit nekrozu bulunmadığını desteklemektedir. Bu hastalık grubunda belirtilen tüm kardiyak anormalliklerin, aort tutulumuna veya aortik kapak yetersizliğine bağlı olacağı düşünülmektedir.

**Anabtar Kelimeler:** Ankilozan Spondilit, kardiyak basar, kardiyak troponinler, kreatin kinaz, kreatin kinaz izoenzimleri

#### SUMMARY

**Objective:** Ankylosing Spondylitis is a chronic, inflammatory, progressive, systemic, rheumatic disease that involves the axial skeleton. Among the reported cardiac complications of this disease are left ventricular diastolic dysfunction, aortitis, aortic regurgitation, pericarditis and cardiomegaly. It is not clear that whether cardiac muscle changes are primary or secondary to the aortic and valvular changes. In this study, cardiac specific troponin-I (cTn-I) and creatine phosphokinase (CK), creatine phosphokinase-miyocardial band (CK-MB) levels were investigated.

**Material and Methods:** 24 active (9 female, 15 male), 21 inactive patients (4 female, 17 male) and 31 healthy control group were studied. The mean duration of disease was nine years. Disease activity was identified by erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein levels. Myocardial involvement was demonstrated by levels of cTn-I, CK and CK-MB.

**Results:** One patient's c-TnI (0,89 ng/ml) level was obtained high and excluded from the study. Active patients' serum CRP and ESR values were significantly higher than inactive patients ( $p<0.05$ ). No significant difference of serum CK, CK-MB and c-TnI levels was observed between groups.

**Conclusion:** Unchanged serum cTnI levels in active and inactive patients abate the possibility of myocyte necrosis. All the cardiac anomalies that were mentioned for that disease group are thought to be the result of aorta involvement or aortic valve insufficiency.

**Key Words:** Ankylosing spondylitis, cardiac injury, cardiac troponins, creatine kinase, creatine kinase isoenzymes

## GİRİŞ

Ankilozan spondilit (AS) esas olarak sakroiliak eklemlerden başlayan ve aksiyel iskeleti etkileyen kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. HLA B27, inflamatuvar hücreyel infiltratlar, sitokinler, genetik ve çevresel faktörlerin AS'nin etyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. Hastalığa akut anterior üveit, aort yetmezliği, kalp iletim defektleri, akciğerlerin üst loblarında fibrozis, nörolojik tutulum ve sekonder renal amiloidoz gibi iskelet dışı tutulumlar eşlik edebilir (1). AS de; sol ventrikül diyastolik disfonksiyonları, aort yetmezliği, aortit, iletim bozuklukları ve perikardit vakaları bildirilmiştir (2,3). Ankilozan Spondilitli hastalarda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonlarının patogenezi üzerine yapılmış çalışma çok azdır ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonlarının patogenezi netlik kazanmamıştır. Kardiyak değişikliklerinin kardiyomiyositlerin primer tutulumlarına mı yoksa miyosit dışı faktörlere mi sekonder geliştiği açık değildir. Yapılan histopatolojik araştırmalarda AS'li hastalarda aortik yangı ve adventisyada skar oluşumu izlenmiştir (4). Ankilozan spondilitli hastaların nekropsilerinde miyokard dokusunda hafif dereceli yaygın intersitisyel bağ dokusu artışı izlenmiş, ancak inflamatuvar değişiklik ya da amiloid birikimi saptanmamıştır (5).

Son yıllarda kalp kasına özgü troponinler gibi kalp hastalıklarını belirlemede yüksek özgüllük ve duyarlılık gösteren belirteçlerin ortaya çıkmasıyla hastalıkların prognozunu belirleyebilecek daha hassas ve erken tanı mümkün olmuştur. Kardiyak belirteç olarak kullanılan plazma CK düzeyi miyokard hasarı dışında kas hastalıklarında, alkol zehirlenmelerinde, diabetes mellitus, çizgili kas travması, ağır egzersiz, konvulsiyonlar, intramusküler enjeksiyonlar ve pulmoner embolizm durumlarında yükselebilir (6,7). Maraton koşucularında ise ağır egzersiz durumunda serum CK ve CK-MB düzeyleri artmaktadır.

Miyokard nekrozu için spesifik olduğu düşünülen troponinler kana T, I, C kompleksleri (cTnT-I-C üçlü kompleksi ve cTnI-C

ikili kompleksi) şeklinde ve serbest alt guruplar olarak salınırlar (8,9). Troponin T ve I çizgili kasta kasılma işleminin önemli bileşenleri olarak beraber görev aldıkları halde izoformları kardiyak kasta değişik genler tarafından kodlandıkları için amino asit dizileri de farklıdır. Bu sayede cTn-T ve cTn-I'ya bağlanan antikorları üretmek ve bu iki proteinin serum düzeylerini kantitatif olarak analiz etmek mümkün olabilmıştır (10).

Hasar görmüş kardiyak miyositlerden salınan bir hücre içi protein olan cTn-I 'nın sadece % 3-6'sı miyokardiyal hücre sitoplazmasında bulunabilir ve sadece miyokard hücresinin nekrozuyla hücre dışına çıkarak kana karışmaktadır. cTn-I ve cTn-T normal durumlarda periferik kanda tesbit edilememektedir (11,12,13).

Bu çalışmada, AS'li hasta grubunda, kardiyak miyosit nekrozundan sonra yükselen hücre içi kardiyak proteinlerden kardiyak spesifik troponin-I (cTn-I), CK ve CK-MB düzeylerine bakılarak miyosit hasarı olup olmadığı araştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Yaş dağılımı 28-52 olan aktif dönemde 24 AS'li (9 kadın, 15 erkek) ve 21-52 olan inaktif dönemde ki 21 AS'li (4 kadın, 17 erkek) toplam 45 hasta ve yaş dağılımı 21-50 olan 31 (15 kadın, 16 erkek) sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Tüm hastalar çalışma için bilgilendirildi ve onayları alındıktan sonra çalışmaya başlandı (Tablo 1). AS'li tüm hastalar modifiye New-York kriterlerine uygundu (14) ve ortalama hastalık süresi 9 yıldır. Tüm hastaların elektrokardiografileri çekilerek kardiyolojik muayeneleri yapıldı. İskemik kalp hastalığı ve hipertansiyonu olan hastaların çalışmaya alınmaması hatalı TnI pozitifliğinin önlenmesi açısından uygun bulundu.

Hastalık aktivitesi eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve serum C-reaktif protein (CRP, Referans değer <0.8 mg/dl ) düzeyleri ile belirlendi. ESR değerleri VES-matic 20 sedimentasyon cihazında, CRP değerleri ise Array 360 System, Beckman Nefelometre ile çalışıldı. Miyokard tutulumu cTn-I (Tosoh AIA-21

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol guruplarının demografik ve biyokimyasal değerleri

Guruplar	n	Yaş	Cinsiyet (K/E)	ESR (mm/st)	CRP (mg/dl) (R.A.<0.8 mg/dl)	CK (U/L) (R.A.17-174 U/L)	CK-MB (U/L) (R.A. 0-25 U/L)	cTn-I (ng/ml) (R.A.0-1.35 ng/ml)
Kontrol	31	36.8 ± 7.4	15/16	6.45 ± 2.93	0.20 ± 0.02	85.64 ± 50.57	10.83 ± 5.69	<0.01
İnaktif AS	21	39.9 ± 8.9	4/17	12.9 ± 7.5 <sup>b</sup>	0.26 ± 0.23 <sup>b</sup>	108.04 ± 66.26	12.85 ± 5.87	<0.01
Aktif AS	24	41.3 ± 7.8	9/15	39.4 ± 13.7 <sup>a b</sup>	3.29 ± 2.99 <sup>a b</sup>	81.16 ± 50.63	9.33 ± 4.11	<0.01

R.A. :Referans Aralığı AS: Ankilozan Spondilit n:örnek sayısı

a: p<0.05 inaktif AS'e göre

b: p<0.05 kontrole göre

System Analyser, two-site immuno enzymometric metod, Referans aralığı 0- 1.35 ng/ml), CK (Aerose™ System, Abbott oto-analizör, Referans aralığı 17-174 U/L) ve CK-MB (Aerose™ System, Abbott otoanalizör, Referans aralığı 0-25 U/L) düzeyleri ile araştırıldı.

İstatistiksel analiz SPSS istatistik paket programı 11.0 sürümü ile yapıldı. Her iki grupta ortalama  $\pm$  SD olarak belirtildi. Gruplar arasında ortalamaların karşılaştırması Mann-Whitney U testi ile yapıldı;  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 46 AS'li hasta alındı ancak 38 yaşındaki AS'li aktif bir kadın hastada ikinci derecede aort yetmezliği ve hafif mitral yetmezlik saptandı. CK ve CK-MB düzeyleri normal olan hastanın cTn-I düzeyi 0.89 ng/ml olarak ölçüldü, cTn-I ortalamalarını değiştireceğinden ayrıca araştırılmak üzere çalışma grubundan çıkarıldı. Diğer inaktif ve aktif 45 AS'li hastalarda iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon ya da ciddi kapak hastalığı kardiyolojik muayenede tespit edilmedi. Bu hastaların troponin düzeyleri  $< 0.01$  ng/ml olarak bulundu. Her iki grubun serum CK ve CK-MB değerleri, referans aralığında olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Serum CRP ve ESR düzeyleri aktif AS'li hastalarda ( $3.2 \pm 2.3$  mg/dl,  $39.41 \pm 13.73$  mm/s) inaktif AS grubuna oranla ( $0.26 \pm 0.23$  mg/dl,  $12.93 \pm 7.54$  mm/s  $p < 0.05$ ) anlamlı derecede yüksek idi (Tablo 1).

## TARTIŞMA

Diyastolik disfonksiyon ventrikül doluşunun uzaması, yavaşlaması ya da yetersiz olması durumudur (15). Hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, aort darlığı ve kardiyomiyopati diyastolik disfonksiyonun sıklıkla eşlik ettiği durumlardır. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu bozulmuş miyosit relaksasyonu veya artan miyokard sertliğinin sonucudur (15). Miyosit relaksasyonu ATP harcanmasını gerektiren bir durumdur. Relaksasyon esnasında sarkoplazmik retikulum sitoplazmadan kalsiyum iyonları aktif olarak taşınır. İskemi gibi yeterli ATP üretilmeyen durumlarda bozulan kalsiyum transportu miyokard relaksasyonunu bozar (16,17). Aynı mekanizma hipertansiyon ya da aort sklerozu sonucu sıklıkla görülen sol ventrikül hipertrofisinde sarkoplazmik retikulum kalsiyum AT-

Paz aktivitesinde azalma ya da inhibitör proteinlerin artışı sonucu diyastolik disfonksiyon nedeni olabilir (18).

Sol ventrikül konsantrik hipertrofisi myokardın elastikiyetini azaltır ve sertleşmesine neden olur. Sertleşme ve diyastolik disfonksiyonun ana nedeni duvar kalınlaşmasına neden olan miyosit artışı ve interselüler bağ dokusu artışındaki orantısızlıktır. Kollojen birikimi diyastolik disfonksiyonda anahtar rol oynar (19). Bağ dokusu miktarında artış nedeniyle sol ventrikül tam olarak gevşeyemez. Diyastolik disfonksiyon varlığında ekstraselüler matris miyositlerden daha fazla artar (20).

Ankilozan Spondilitli hastalarda kardiyak tutulum klinik olarak sessiz seyredebileceği gibi hastalar için önemli problemler de yaratabilir. Gould ve ark. AS'li hastaların miyokard fonksiyonlarında çeşitli anormallikler olduğunu göstermişlerdir. Bunlardan en önemlisi sol ventrikül kompliyansında azalmayı düşündüren diyastolik disfonksiyondur (21). Diyastolik disfonksiyon çoğunlukla diyastolik kalp yetmezliğine neden olacak kadar şiddetli değildir (22). Kalıcı kalp pili takılmış hastaların %20'sinde HLA B27 pozitif bulunmuştur (23). Bu hastalarda kardiyomegali ve perikardit de görülebilir. Literatürde kardiyak tutulum genel olarak elektrokardiyografik ya da ekokardiyografik değerlendirmelere dayandırılmıştır. AS'li hastaların % 5-10'unda iletim bozukluğu veya aort yetmezliği formundaki kardiyak tutulum tespit edilmiştir (2).

Brewerton DA ve ark. da iskemik kalp hastalığı, kapak hastalığı veya hipertansiyonu olmayan 28 AS'li hastada miyokard doku biyopsilerini çalışmışlar ve interstisyel bağ dokusunda hafif, diffüz bir artış gözlemlemişler fakat inflamatuvar bir değişiklik veya amiloid saptamamışlardır. İncelenen kalplerde hipertrofi izlenmemiştir (5). Daha önce de belirtildiği gibi bağ dokusu/miyosit oranındaki artış diyastolik disfonksiyonu açıklayabilir.

Çalışmamızda AS'li hastalarda minör miyokardiyal hasarın bir işareti olan kardiyomiyosit nekrozunu incelemek amacıyla cTn-I, CK ve CK-MB düzeyleri ölçüldü. Risk saptanması açısından cTn-I'nın, CK ve CK-MB gibi diğer belirleyicilere göre daha üstün olduğu bilindiğinden aktif AS'li hastalarımız için özgün olacağını düşündük. Aktif AS'li hastalarımızda serumda cTn-I artışına rastlanmamış olması, gelişmekte olan birincil miyosit nekrozu bulunmadığını desteklemektedir. Yüksek sensitivitesi gözönünde bulundurulursa hiçbir hastada tetkikin ya-

pıldığı dönemde kardiyak miyosit hasarı olmadığı yorumu yapılabilir. Tüm hastalarda TnI'nın negatif olması bağ dokusu/miyosit oranındaki artışın miyosit kaybına değil bağ dokusu artışına sekonder olduğu fikrini desteklemektedir.

Araştırmaya dahil edilen hastalarda ekokardiyografik ya da biyokimyasal (BNP, NT-proBNP gibi) tetkiklerle diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmemiş olması çalışmamızın kısıtlılığıdır. Ankilozan spondilit hastalarında diyastolik disfonksiyon varlığı ya da şiddetiyle korelasyon gösteren faktörlerin tespiti için ileri araştırmalara gerek vardır.

Sonuç olarak çalışmamızda ankilozan spondilit hastalarında miyosit nekrozu tespit edilmemiştir. Bulgularımız AS deki miyokardiyal bozuklukların kardiyak dokudaki fibrozise veya kronik aort regürjitasyonu gibi bir kalp kapak hastalığına bağlı olduğunu ileri süren çalışmalarını desteklemektedir.

#### KAYNAKLAR

- Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Bonen A, Zink A: Ankylosing Spondylitis: an overview. *Ann. Rheum. Dis.* 2002;(Nov):8-18.
- Crowley JJ, Donnelly SM, Tobin M, FitzGerald O, Bresnahan B, Maurer BJ, Quigley PJ: Doppler echocardiographic evidence of left ventricular diastolic dysfunction in ankylosing spondylitis. *Am J Cardiol.*1993; 71:1337-1340.
- Lautermann D, J. Braun J: Ankylosing spondylitis - Cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; Nov-Dec, Vol. 20, No.6, Suppl 28:11-15.
- Bulkley BH., Roberts WC: Ankylosing Spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients. *Circulation* 1973; 48: 1014-27.
- Brewerton DA, Gibson DG, Goddard DH, Jones TJ, Moore RB, Pease CT, Revell PA, Shapiro LM, Swettenham KV: The myocardium in ankylosing spondylitis. A clinical, echocardiographic, and histopathological study. *Lancet* 1987; May 2:1(8540): 995-8.
- Adams JE 3rd, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, Jaffe AS: Cardiac Troponin-I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;Jul, 88(1):101-106.
- Mair J, Dienstl F, Puschendorf B: Cardiac Troponin T in the diagnosis of myocardial injury. *Crit Rev Clin Lab Sci.*1992; 29:31-57.
- Christenson RH, Apple FS, Morgan DL, Alonsozana GL, Mascotti K, Olson M, McCormack RT, Wians FH Jr, Keffer JH, Duh SH: Cardiac troponin I measurement with the Access immunoassay system: analytical and clinical performance characteristics. *Clin Chem.* 1998; 44(1): 52-60.
- Hunkeler NM, Kullman J, Murphy AM: Troponin-I isoform expression in human heart. *Circ Res.*1991; 69:1409-1414.
- Cummins B, Auckland ML, Cummins P: Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J.*1987; 113:1333-44.
- Keffer JH: Myocardial markers of injury. Evolution and insights. *Am J Clin Pathol.* 1996;105:305-320.
- Hillis GS, Fox KAA: Cardiac troponins in chest pain. *BMJ.* 1999;319:1451-1452.
- Van Der Linden S, Valkenburg HA, Cats A: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New-York criteria. *Arthritis and Rheum.*1984; 27:361-8.
- Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, Katus HA: Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102(2):211-217.
- Zile MR, Brutsaert DL: New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105:1387-93.
- Litwin S, Grossman W: Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll. Cardiol.*1993; 22 Suppl A: 49A-55A.
- Haney S, Sur D, Xu Z: Diastolic Heart Failure: a review and primary care perspective. *J Am Board Fam Pract.* 2005 May-Jun, 18(3):189-98.
- Zile M, Brutseart D: New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part II: causal mechanism and treatment. *Circulation* 2002;105,1503-8.

19. Cain BS, Meldrum DR, Joo KS, Wang J, Meng X, Cleveland JC, Banerjee A, Harken AH: Human SERCA2a levels correlate inversely with age in senescent human myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32: 458-67.
20. Lewis JF, Spirito P, Pelliccia A, Maron BJ: Usefulness of Doppler echocardiographic assesment of diastolic filling in distinguishing "athlete's heart" from hypertrophic heart disease. *Br Heart J.*1992; 68, 296-300.
21. Gould BA, Turner J, Keeling DH, Hickling P, Marshall AJ: Myocardial dysfunction in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1992;Feb,51(2):227-32.
22. Lautermann D, Braun J: Ankylosing spondylitis-Cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:11-15.
23. Bergfeldt L, Allebeck P, Edhag O. Mortality in pacemaker-treated patients. A follow-up study of the impact of HLA B27 and associated rheumatic disorders. *Acta Med Scand.* 1987;222(4):293-9.

**YAZIŞMA ADRESİ**

Dr. Aylin SEPİCİ

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

GSM: 0 532 4129797

Bilkent 2 Blokları G2/14, Bilkent, Ankara

e-mail: asepici@yahoo.com