

## Kalp hastalığı olmayan romatoid artritli hastalarda hastalık aktivitesi ile nt-pro bnp düzeyleri arasındaki ilişki\*

Sevcan Uğur<sup>1</sup>, Ayşegül Kurtoğlu<sup>2</sup>, Bülent Bütün<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Balıkesir orcid.org/ 0000-0001-5617-629X

<sup>2</sup>SUAM Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, Antalya orcid.org/ 0000-0002-6033-4139

<sup>3</sup>Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Antalya orcid.org/ 0000-0003-3350-4363

### Öz

**Amaç:** Romatoid artrit (RA)'te kardiyovasküler komplikasyonlar sık ortaya çıkmaktadır. Bu komplikasyonlar arasında perikardit, miyokardit, kardiyak amiloidoz, koroner vaskülit, aritmi ve kapak hastalığı olduğu gibi konjestif kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalıkları da bulunmaktadır. Bu nedenle romatoid artritli hastalarda normal popülasyona göre mortalite ve morbidite daha sık görülmektedir. Son yıllarda N terminal pro beyin natriüretik peptid (NT-proBNP) kardiyak yetmezliğinin tanısında kullanılmaktadır. Biz bu çalışmada RA'li hastalarda hastalık aktivitesi ile NT-proBNP seviyeleri arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Kalp hastalığı öyküsü olmayan 77 RA'li hasta ve 31 sağlıklı kontrol grubunda serum NT-proBNP, eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein düzeyleri ölçüldü. DAS 28 skoruna göre NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastaların NT-proBNP düzeyleri ile yaş, beden kitle indeksi ve C reaktif protein düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı. NT-proBNP düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

**Sonuç:** NT-proBNP düzeyleri ile C reaktif protein düzeyleri arasında korelasyon vardır. Hastalık aktivitesi ile arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok sayıda hasta ve spesifik gruplarda yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Romatoid artrit, NT-proBNP, kardiyak komplikasyonlar

### Abstract

**Objective:** Cardiovascular features in rheumatoid arthritis (RA) are common. These complications include pericarditis, myocarditis, cardiac amyloidosis, coronary vasculitis, arrhythmia and valve disease, as well as congestive heart failure and ischemic heart disease. For this reason, mortality and morbidity are more common in patients with RA than in the normal population. In recent years, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) has been used to identify cardiac failure. In this study, we aimed to determine the relationship between disease activity and NT-proBNP levels in patients with RA.

**Material and Methods:** Serum NT-proBNP, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein levels were measured in 77 patients with RA and 31 healthy control groups without cardiac disease history. NT-proBNP levels were compared according to DAS 28 score.

**Results:** There was a positive correlation between NT-proBNP levels of patients and age, body mass index and C reactive protein levels. There was no significant difference between NT-proBNP levels and disease activity.

**Conclusion:** The NT-proBNP correlates with the C-reactive protein. There is a need for studies in a large number of patients and specific groups evaluating the relationship with disease activity.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, NT-proBNP, cardiac complications

### Genel Tıp Derg 2019;29(1):14-18

Alınan: 10.09.2018 / 05.11.2018 / Yayınlanma: 18.03.2019

Yazışma adresi: Sevcan Uğur, Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Balıkesir

E-posta: dr\_sevcanugur@hotmail.com

### Giriş

Romatoid artrit (RA) sinovyal eklemleri ve tendon kılıflarını etkileyen bir hastalık olarak tanımlanmakla birlikte kronik, sistemik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Özellikle sinovyal eklemleri ve tendon kılıflarını etkilediği için sinovyal bir hastalık olarak tanımlanmakla birlikte

pek çok sistem ve organı etkileme potansiyeline sahiptir(1). RA'lı hastalarda kardiyovasküler (KV) mortalite ve morbidite 2-3 kat artar. Uzun süreli aktif hastalığa sahip RA'lı hastalar normal popülasyonla karşılaştırıldığında KV olaylar için artmış riske sahiptir (2). RA'lı hastalarda ateroskleroz artar, ancak RA'lı hastalarda aterosklerozun artışı sadece geleneksel risk faktörleri ile açıklanamaz (3).

Beyin natriüretik peptidin (BNP) aktif olmayan N terminal fragmanı olan N terminal pro beyin natriüretik peptid (NT-proBNP) kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olan hastalarda olduğu gibi genel popülasyonda da kardiyak mortalite ve morbiditeyi belirler. Dolaşan NT-proBNP' deki artış sol ventrikül disfonksiyonunun işaretidir ve kardiyovasküler olay riskinin artışı ile ilişkilidir (4). Bu çalışmada RA hastalık aktivitesi ile NT-proBNP seviyeleri arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Fiziksel tıp ve rehabilitasyon anabilim dalında RA tanısı ile takip edilen 77 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 31 sağlıklı kontrol dahil edildi. Çalışma bilimsel araştırmalar etik kuruluna sunuldu ve onay alındı. Çalışmaya katılanların bilgilendirilmiş onam formu alındı. Bilinen kalp hastalığı öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, beden kitle indeksi (BKİ), sigara kullanım öyküsü kaydedildi. RA hastalık aktivitesini belirlemek için DAS 28 kullanıldı (5). DAS 28 hassas ve şiş eklem sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve vizüel analog skala (VAS) kullanılarak hesaplandı. Hastalar DAS 28 skoruna göre düşük hastalık aktivitesi (DAS28 ≤ 3.2), aktif hastalık (3.2 < DAS 28 < 5.1), yüksek hastalık aktivitesi (DAS 28 ≥ 5.1) olarak gruplandırıldı. Hasta ve kontrol grubunda serum NT-proBNP, ESH, C reaktif protein (CRP), Romatoid faktör (RF) ve tam kan sayımı ölçüldü. NT-proBNP seviyesi Roche Elecys cihazında immunoassay yöntem ile pg/ml olarak ölçüldü.

## İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 18 kullanılarak analiz edildi. Hasta ve sağlıklı gruba sürekli dağılımlarının analizinde Student-T ve Mann Whitney U test kullanıldı. Kategorik veriler için Ki kare testi kullanıldı. İki grup için sürekli dağılımların analizinde tek yönlü varyans analizi ya da Kruskal-Wallis analizi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson ve Spearman korelasyon testi kullanıldı. p < 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Sonuçlar

Çalışmaya 77 (69 kadın, 8 erkek) hasta ve 31 sağlıklı kontrol (24 kadın, 7 erkek) dahil edildi. RA'lı hastaların yaş ortalaması 50.94 ± 10.87 (20-68), sağlıklı kontrollerin ise 49.22 ± 10.22 (26-65) idi. Hasta ve sağlıklı kontrollerin demografik verileri **Tablo 1-2** de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, boy, kilo ve BKİ açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmaya katılan hastaların hastalık süreleri 4 ile 480 ay arasında değişiyordu. Hastaların hastalık süreleri **Tablo 3** de gösterilmiştir. CRP düzeyleri hastalarda 1.3 ± 5.1 mg/dL, kontrol grubunda 0.3 ± 0.2 mg/dL idi. Hasta grubunda CRP belirgin olarak yüksekti. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p < 0.05). Hasta ve kontrol grubu arasında Hb, lökosit, trombosit, ESH açısından fark anlamlı değildi. NT-proBNP seviyesi hastalarda 61 ± 59.91 pg/mL, kontrollerde 62.13 ± 67.90 pg/mL idi. İki grup arasındaki fark anlamlı değildi. **Tablo 4** 'te RA'lı hastaların hastalık sürelerine göre NT-proBNP düzeyleri gösterilmiştir. Hastalık sürelerine göre RA'lı hasta grubu ile kontroller NT-proBNP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında hastalık süresi < 6 ay ve > 24 ay olan grupta hastalar ile kontroller arasında fark yoktu. Hastalık süresi 6-24 ay olan grupta ise NT-proBNP düzeyleri kontrollere kıyasla daha yüksekti. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p < 0.05). NT-proBNP düzeyleri ile yaş, beden kitle indeksi ve CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı. İki Fark istatistiksel olarak anlamlıydı. NT-proBNP ile ESH, RF, DAS 28 arasındaki ilişki anlamlı değildi. Çalışmaya katılan hastaların %32'sinde düşük hastalık aktivitesi, %49'unda aktif hastalık ve %19'unda yüksek hastalık aktivitesi vardı. Bizim çalışmamızda RA'lı hastaların 13'ünde, kontrollerin 5'inde sigara kullanımı vardı. Sigara kullanımı ile ESH, VAS ve NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu. ESH ile CRP, RF, DAS 28, VAS, ve hassas eklem sayısı arasında güçlü bir korelasyon vardı (p < 0.05).

**Tablo 1.** RA'lı hastalara ait demografik veriler.

n=77	Minimum	Maximum	Mean	SD
Yaş	20	68	50.9	10.8
Boy	145	188	161.1	7.2
Kilo	40	110	71.7	13.2
BKİ	16	38	27.5	4.9

**Tablo 2.** Sağlıklı kontrollerin demografik verileri.

n=31	Minimum	Maximum	Mean	SD
Yaş	26	65	49.4	10.2
Boy	148	175	162.2	6.6
Kilo	52	95	73.8	12.5
BKİ	19	36.9	28	4.4

**Tablo 3.** Hastalık sürelerine göre hastaların dağılımı.

Hastalık süresi	N	Minimum	Maximum	Mean	SD
< 6 ay	5	4	5	4.5	0.7
6-24 ay	16	10	24	16.3	5.1
>24 ay	56	36	480	152.6	101.5

**Tablo 4.** Hastalık sürelerine göre NT-proBNP düzeyleri.

NT-proBNP	N	Minimum	Maximum	Mean	SD
<6 ay	5	12	136	79.80	56.597
6-24 ay	16	5	202	36.75	51.393
>24 ay	56	5	338	66.27	72.015

## Tartışma

RA'da sistemik ekstra-artiküler hastalığın KV morbiditenin temel belirleyicisi olduğu öne sürülmektedir (6). Chung ve arkadaşları RA hastalarında koroner ve ekstra-koroner aterosklerozun arttığını göstermişlerdir (7). Romatoid artrit, genel popülasyona göre, özellikle de kardiyovasküler hastalılar açısından daha yüksek mortalite ile ilişkilidir (8). RA hastalarında vasküler kalsifikasyonun patogenezi tam olarak anlaşılacak şekilde birlikte global inflamasyonun sorumlu olabileceği belirtilmiştir (9).

Sattar ve ark. RA hastalarında KV hastalık riskinin 2 kat arttığını ve bunun sistemik inflamasyonun direkt olarak miyokardiyal mikrovasküler alanlarda endotelial disfonksiyona neden olmasına bağlamışlardır. (10). Bizim çalışmamızda hastalardaki inflamasyon düzeyini gösterebilmek için hasta ve kontrol gruplarında CRP, ESH düzeyleri ölçüldü. Hastalarda CRP düzeyleri belirgin olarak yüksekti. ESH açısından hasta ve sağlıklı kontroller arasında fark yoktu. Hastalardaki ESH ile CRP, RF, DAS 28

arasında güçlü bir korelasyon saptanırken ( $p<0.05$ ), ESH ile hastalık süreleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Bizim çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğu 24 aydan uzun hastalık süresine sahipti. Hastaların KV komplikasyonları açısından takip edilmesi gerektiğini destekler.

BNP sağlıklı kişilerde atriyal kardiomyositlerden salınırken, KV duvar stresine ve iskemiye yanıt olarak sol ventrikül miyokard hücrelerinden salınan 32 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir (11,12). BNP sekrete edildiği zaman aynı oranlarda inaktif formu olan NT-proBNP de sekrete edilir. Hem BNP hem de NT-proBNP asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunu erken dönemde tespit etmek için sensitif belirteçlerdir (13). NT-proBNP daha uzun yarılanma ömrü nedeniyle KV hastalığın tanısında ve takibinde BNP'ye göre daha uygun bir belirteçtir. NT-proBNP düzeylerindeki çok küçük artışlar bile KV hastalıklarının özellikle sol ventrikül disfonksiyonunun göstergesidir (14). Baranti ve ark. KV semptomları olmasa bile RA'lı hastalarda sistolik ve diastolik fonksiyonun belirgin olarak bozulduğunu belirtmişlerdir (15). NT-proBNP nin RA 'lı hastalarda mortalitenin dikkat çekici bir belirteci olduğu vurgulanmıştır (16). Ruff ve ark nonsteroid anti inflamatuvar kullanan RA'lı hastalarda NT-proBNP ve sensitif CRP'nin KV riski belirlemedeki rolünü değerlendirdikleri çalışmalarında NT-proBNP ile KV komplikasyonları arasında güçlü bir korelasyon bulmuşlar, NT-proBNP düzeyi 100pg/ml'nin altında olan hastalarda trombotik olay ve kalp yetmezliği riskini %0.94 olarak belirlemişlerdir. Sensitif CRP düzeyi ile KV problemleri arasında ilişki bulamadıkları çalışmalarında; NT-pro BNP'nin tek başına güçlü bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir (17). Bizim çalışmamızda NT-pro BNP düzeyleri açısından hasta ve sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. KV hastalık öyküsü olmayan RA'lı hastaları çalışmaya dahil ettiğimiz için anlamlı bir fark bulamadığımızı düşünüyoruz. Solus ve ark. uzun süreli hastalığı olan RA hastalarında NT-pro BNP düzeylerini 142 pg/mL, erken hastalığı olan hastalarda 58.1 pg/mL, kontrol grubunda ise 18.1pg/mL olarak bulmuşlar ve hasta grubu ile sağlıklılar arasında anlamlı fark olduğunu belirtmişlerdir. NT-proBNP düzeyleri ile yaş, CRP ve hastalık aktivitesi arasında korelasyon olduğunu tespit etmişler (18). Bizim çalışmamızda hastalık sürelerine göre gruplandırılmış RA'lı hastalar ve kontroller NT-proBNP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında 6 aydan kısa süreli ve 24 aydan uzun süreli has-

talığa sahip hastalarla kontrol grubu arasında fark yoktu, 6-24 ay hastalık süresine sahip hastalarda ise fark anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Hastaların NT-proBNP düzeyleri ile CRP ve yaş, beden kitle indeksi arasında pozitif bir korelasyon vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Bizim çalışmamızdaki NT-proBNP ile CRP düzeyleri arasındaki anlamlı korelasyon NT-proBNP düzeylerinin inflamasyonla ilişkili olduğunu destekliyordu. NT-pro BNP düzeyleri ile Hb, lökosit, trombosit, RF arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. RA hastalık aktivitesi ile KV mortalite ve morbiditenin ilişkili olduğu tespit edilmiştir (19,20). Targonska ve ark RA'li hastalarda NT-proBNP düzeylerinin prognostik bir faktör olup olmadığını araştırmışlardır. İnflamasyon, diyabet, hipertansiyon ve bilinen böbrek hastalığı olmayan 90 RA'li hastayı değerlendirmişler ve yüksek hastalık aktivitesine sahip RA'li hastalarda (DAS 28  $> 5.1$ ) NT-proBNP düzeylerinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. NT-proBNP düzeyleri ile yaş, CRP, ESR düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (21). Provan ve ark 113 RA'li hastada yaptıkları çalışmada aktif hastalığa sahip RA'lilerde NT-proBNP düzeyleri, brakial sistolik basınç ve santral sistolik basıncın daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (22). Bizim çalışmamızda DAS 28 skoru hastaların %32'sinde  $\leq 3.2$ , %49'unda 3.3-5.1, %19'unda  $> 5.1$  idi. DAS 28 skorlarına göre hastaların NT-proBNP düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark bulunamadı. Bizim çalışmamızda hastalık aktivite grupları arasında NT proBNP düzeyleri arasında fark olmamasının nedeni çalışmaya dahil edilen hastaların ancak %19'unun aktif hastalığa sahip olması, başka bir ifade ile hastaların büyük çoğunluğunda DAS 28 skorunun  $\leq 5.2$  olmasından kaynaklanabilir.

## Sonuç

Literatür bulgularından yola çıkarak aktif RA hastalarında artmış KV tutulum olabileceği ve bu durumun NT-proBNP bakılarak öngörülebileceği varsayılabilir. Son yıllarda tedavi seçeneklerinin artması ve yeni geliştirilen ilaçların kullanılması nedeniyle hastalık aktivitesi çok kısa sürede baskılanabilir. Dolayısıyla uzun süreli aktif hastalığı olan yeterli sayıda hasta bulmak zor olabilir. Nitekim bizim çalışmamızda sadece %19 hasta yüksek hastalık aktivitesine sahipti. RA'li hastalarda KV olayların daha çok uzun süreli aktif hastalığa sahip RA 'li bireylerde olduğu belirtildiği için aktif hastalık bulguları gösteren alt grupta bu açıdan bir standart oluşmamıştır. Hastalık süresi ve

aktivasyon derecesi açısından oluşturulacak daha spesifik hasta grupları ile ve KV tutulumu keskinleşmiş RA'li hastalarda NT-proBNP düzeylerine bakılması bu konudaki bilgilerimize katkı sağlayabilir.

## Kaynaklar

1. Van Baarsen LG, Wijbrandts CA, Timmer TC, van der Pouw Kraan TC, Tak PP, Verweij CL. Synovial tissue heterogeneity in rheumatoid arthritis in relation to disease activity and biomarkers in peripheral blood. *Arthritis Rheum* 2010;62:1602-7.
2. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:907-27.
3. A.E.Voskuyl. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:4-7.
4. Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, Nuti R. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;1:411-8.
5. Dougados M, Aletaha D, van Riel P. Disease activity measures for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:22-9.
6. Tureson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:62-7.
7. Chung CP, Oeser A, Raggi P et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: Relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2005;52:3045-53.
8. Targonska B, Drelich A, Majdan M. The relationship between carotid intima-media thickness and the activity of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2011;17:249-55.
9. Paccou J, Brazier M, Mentaverri R, Kamel S, Fardellone P, Massy ZA. Vascular calcification in rheumatoid arthritis: Prevalence, pathophysiological aspects and potential targets. *Atherosclerosis* 2012;224:283-90.
10. Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:286-92.
11. Garadah TS, Mahdi N, Kassab S, Shorogi IA, Taleb A, Jamsheer A. The pro-BNP serum level and echocardiographic tissue doppler abnormalities in patients with beta thalassemia major. *Clin Med Cardiol* 2010;4:135-41.
12. Atish D, Bhalla MA, Morrison LK et al. A prospective study in search of an optimal B-natriuretic peptide level to screen patients for cardiac dysfunction. *Am Heart J* 2004; 104:518-23.
13. Maisel A, Kirshnaswamy P, Nowak R et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:161-7.

14. Peters MJ, Welsh P, McInnes IB et al. Tumour necrosis factor (alpha) blockade reduces circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1281-5.
15. Bharti BB, Kumar S, Kapoor A, Agarwal A, Mishra R, Sinha N. Assessment of left ventricular systolic and diastolic function in juvenile rheumatoid arthritis. *J Postgrad Med* 2004;50:262-5.
16. Provan S, Angel K, Semb AG, Atar D, Kvien TK. NT-proBNP predicts mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from 10-year follow-up of the EURIDISS study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1946-50.
17. Ruff CT, Morrow DA, Jarolin P et al. Evaluation of NT-proBNP and high sensitivity C-reactive protein for predicting cardiovascular risk in patients with arthritis taking longterm nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol* 2011;38:1071-8.
18. Solus J, Chung CP, Oeser A et al. Amino-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2662-9.
19. Provan SA, Angel K, Odegard S, Mowinckel P, Atar D, Kvien TK. The association between disease activity and NT-proBNP in 238 patients with rheumatoid arthritis: a 10-year longitudinal study. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R70
20. Farragher TM, Lunt M, Bunn DK, Silman AJ, Symmons DP. Early functional disability predicts both all-cause and cardiovascular mortality in people with inflammatory polyarthritis: results from Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis* 2007, 68: 486-92.
21. Targonska B, Majdan M. Amino-terminal natriuretic peptide as a prognostic marker in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2011;30:61-9.
22. Provan SA, Semb AG, Hisdal J et al. Remission is the goal for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional comparative study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:812-7.
23. Witthaut R. Science review: natriuretic peptides in critical illness. *Crit Care*. 2004;8:342Ta