

## ارتباط میزان تروپونین I با LV Mass Index در بیماران همودیالیزی بیمارستان

### بوعلی اردبیل

دکتر بهمن بشر دوست<sup>۱</sup>، دکتر حسین دوستکامی<sup>۲</sup>، دکتر زینب فعالپور<sup>۳</sup>، دکتر خدیجه اسلام نژاد<sup>۳</sup>، علی عابدی<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup>نویسنده مسئول: استاد یار بیماری های کلیه گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل E-mail: b.bashardoust@arums.ac.ir

<sup>۲</sup>استادیار بیماری های قلب عروق <sup>۳</sup>پزشک عمومی <sup>۴</sup>مربی فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

#### چکیده

**زمینه و هدف:** مشکلات قلبی- عروقی در بیماران همودیالیزی یکی از علل عمده مرگ و میر می باشد. بیومارکرهای قلبی مانند تروپونین ها در تشخیص آسیب های قلبی بسیار حساس می باشند. تروپونین I می تواند در تشخیص آسیب حاد قلبی- عروقی در بیماران همودیالیزی مورد استفاده قرار گیرد.

**روش کار:** این مطالعه به صورت توصیفی- تحلیلی در ۳۹ بیمار همودیالیزی مرکز همودیالیز بیمارستان بوعلی اردبیل انجام گرفت. سطح تروپونین I با استفاده از روش الیزا و میزان BUN، Cr، Hb قبل دیالیز در این بیماران سنجیده شد. با استفاده از اکوکاردیوگرافی LVH (Left Ventricular Hypertrophy) و LVMI (Left Ventricular Mass Index) اندازه گیری گردید. در نهایت اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته ها:** میانگین سنی بیماران ۵۲/۹۲ سال بود. ۲۶ نفر مرد و ۱۳ نفر زن بودند. میانگین میزان تروپونین I، ۰/۷۸ میکروگرم در لیتر بود. بین سطح تروپونین I و LVMI، سن و جنس ارتباط آماری معنی داری یافت نشد. ما بین سطح تروپونین I با EF (Ejection Fraction) و اختلال دیاستولیک ارتباط آماری معنی داری وجود داشت (p=۰/۰۵).

**نتیجه گیری:** سطح تروپونین I می تواند به عنوان معیاری از اختلال فانکشن دیاستولیک در بیماران دیالیزی باشد.

**واژه های کلیدی:** تروپونین I، همودیالیز، اختلال دیاستولیک، LV Mass Index

دریافت: ۸۴/۷/۱۵ اصلاح نهایی: ۸۴/۱۰/۷ پذیرش: ۸۴/۱۱/۲۵

#### مقدمه

تحت کنترل نمی باشند روند بیماری قلبی تسریع می شود. سطح سرمی ایزوفرم های تروپونین T و I که در ساختمان اکتین و میوزین به کار رفته، در آسیب های قلبی افزایش می یابد [۱].

تشخیص ایسکمی میوکارد در بیماران با ESRD و نارسایی مزمن کلیوی بسیار مشکل می باشد که به دلیل نتایج مخدوش در ارزیابی بیومارکرهای قلبی و فقدان علائم بالینی در بسیاری از بیماران است. بیومارکری که در آسیب حاد میوکارد مورد استفاده قرار می گیرد CK-MB<sup>۲</sup>، زنجیره های حاوی CK-MB<sup>۲</sup>، B (CK-MB) اختصاصی قلب) می باشد. در ۵۰-۳۰ درصد موارد

بیماری های قلبی عامل اصلی مرگ و میر در بیماران ESRD<sup>۱</sup> می باشد. انفارکتوس میوکارد در ۵۰-۳۰ درصد موارد و سایر علل قلبی از قبیل پریکاردیت، آریتمی و نارسایی قلبی مزمن موجب مرگ می شود. هر چند عوامل خطری مانند دیابت، هیپر لیپیدمی، سیگار، جنس از علل معمول ایجاد کننده بیماری قلبی می باشند. عوامل خطر جدید با شروع نارسایی مزمن کلیوی ایجاد خواهد شد که شامل هموسیستئین بالا، دیس لیپیدمی و کلسیفیکاسیون می باشد. در بیمارانی که از نظر فشار خون و کم خونی

<sup>۲</sup> Creatine Phospho Kinase

<sup>۱</sup> End Stage Renal Disease

هیپرتروفی بطن چپ، LV Mass و LV Mass Index<sup>۱</sup> در بیماران همودیالیزی انجام شد.

### روش کار

۳۹ بیمار همودیالیزی مزمن (۲۶مرد، ۱۳ زن) که فاقد علایم ایسکمی حاد میوکارد بودند (درد قفسه سینه، تنگی نفس، ارتوپنه، PND، نوار قلب غیر طبیعی) وارد مطالعه شدند. با استفاده از یک پرسشنامه سن، جنس، وزن و قد (جهت تعیین BSA<sup>۲</sup> و LVMI) و مدت شروع دیالیز تعیین گردید. جهت تعیین LVM (توده بطن چپ) اکوکاردیو گرافی به عمل آمد و LVMI با استفاده از فرمول Penn-cube (که حاصل تقسیم مقدار LVMI به BSA می باشد) به دست آمد.  $LVMI > 125$  گرم بر متر مربع به عنوان هیپرتروفی بطن چپ در نظر گرفته شد. نمونه خون جهت سنجش سطح سرمی تروپونین I از محل وریدی فیستول شریانی وریدی قبل از دریافت هپارین گرفته شد. میزان تروپونین I با استفاده از آزمون ELISA مورد سنجش قرار گرفت و مقادیر بیشتر از  $0.08$  میکروگرم بر لیتر غیر طبیعی در نظر گرفته شد. داده های به دست آمده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. ارتباط بین متغیرها با استفاده از آزمون اسپرمن به دست آمد و  $p < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته ها

میانگین غلظت تروپونین I،  $0.78$  میکروگرم بر لیتر بود.  $22$  نفر ( $55/6\%$ ) تروپونین کمتر از  $0.08$  و  $17$  نفر ( $43/5\%$ ) تروپونین بیشتر از  $0.08$  داشتند. در این بیماران  $13$  نفر زن ( $33/3\%$ ) و  $26$  نفر مرد ( $66/6\%$ ) بودند. بین تروپونین I و جنسیت ارتباط آماری معنی دار وجود نداشت. میانگین سنی بیماران  $57/6 \pm 14/58$  سال بود (نمودار ۱). بین تروپونین I و سن ارتباط آماری معنی دار وجود نداشت.

کاهش عملکرد کلیه ها با افزایش سطح سرمی، CPK-MB همراه است ( $5\%$  نسبت به پایه) [۲-۴]. در CK این رقم بالاتر است [۵]. علل دیگر افزایش ایزو آنزیم ها شامل تروما و جراحی می باشد. در بیماران همودیالیزی لازم است از ماکرهای استفاده شود که کمتر تحت تاثیر عملکرد کلیه قرار می گیرند. اخیرا به بیو مارکرهایی چون تروپونین ها توجه زیادی شده است. تروپونین ها بی که در ساختمان میوزین و اکتین به کار رفته است در تداخل بین اکتین و میوزین با واسطه کلسیم عمل می کنند. تروپونین های قلبی (T-I) پروتئین های تنظیمی قلب هستند و در آسیب های میوکارد سطح سرمی آنها بالا می رود. ذخایر تروپونین شامل سیتوزول و اجزای ساختمانی است که ابتدا از سیتوزول آزاد می شود و در صورت ادامه آسیب از ذخایر بخش ساختمانی رها می گردد. در اختلال عملکرد کلیه ها سطح سرمی تروپونین T افزایش نشان می دهد ولی برای تروپونین I به نظر می رسد این مشکل کمتر مطرح باشد [۶].

سنجش سطح سرمی تروپونین T قلبی یک روش حساس برای تشخیص آسیب های قلبی می باشد، اما غلظت سرمی تروپونین T در بیماران ESRD بدون ایسکمی میوکارد حاد افزایش می یابد. مکانیسم این افزایش معلوم نیست، شاید دلیل آن آزاد شدن از عضله، هیپروتروفی بطن چپ و کلیرانس کاهش یافته کلیوی باشد. تروپونین I به نظر می رسد کمتر تحت تاثیر نارسایی کلیه قرار داشته باشد [۶].

آنزیم های قلبی مانند CK-MB که به طور معمول مورد استفاده قرار می گیرد به صورت مثبت کاذب در بیماران همودیالیزی بالا می باشد، بنابراین در تشخیص انفارکتوس قلبی تداخل ایجاد می کند [۸،۷]. در بیماران با نارسایی مزمن کلیوی و دیالیزی به دلیل نوروپاتی (بیماری زمینه ای، اورمی) علایم قلبی غیر معمول می شود و تشخیص را دچار مشکل می سازد. این مطالعه به منظور بررسی ارتباط سطح سرمی تروپونین I با

<sup>1</sup> Left Ventricular Mass Index

<sup>2</sup> Body Surface Area

## بحث

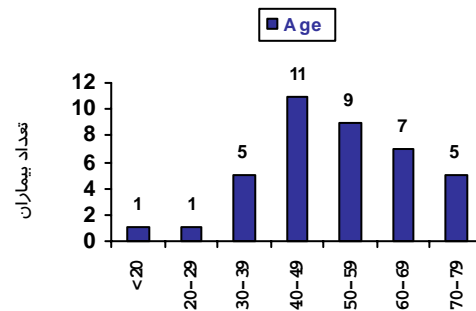
در این مطالعه ارتباط سطح سرمی تروپونین I با LVMI و LVH در بیماران همودیالیزی مورد بررسی قرار گرفت.

مهمترین یافته ای که در این مطالعه به دست آمد این بود که ارتباط معنی داری مابین تروپونین I با LVMI و LVH در بیماران دیالیزی وجود نداشت. سطح سرمی اغلب ایزو آنزیم های قلبی در بیماران همودیالیزی و نارسایی کلیوی مزمن افزایش می یابد. این ایزو آنزیم ها یکی از پایه های تشخیصی حوادث حاد قلبی هستند. در تروپونین I به نظر می رسد این مشکل کمتر مطرح باشد [۶]. از دلایل افزایش تروپونین ها در اختلال عملکرد کلیه ها کاهش کلیترانس کلیوی و هیپرتروفی بطن چپ در این بیماران است. در این مطالعه هیپرتروفی بطن چپ باعث افزایش تروپونین I نشده بود. میزان هیپرتروفی بطن چپ در این مطالعه با مطالعه لوین<sup>۲</sup> و همکاران (۸۰٪) همخوانی دارد [۹].

ورالست<sup>۳</sup> و همکاران در مطالعه ای افزایش سطح تروپونین I را در نارسایی انتهایی کلیوی بررسی کردند. افزایش مثبت کاذب تروپونین I مشاهده نشد، در صورتی که اگر میزان آن بیش از ۰/۸ نانوگرم در دسی لیتر باشد نشانگر آسیب میوکارد است [۱۰].

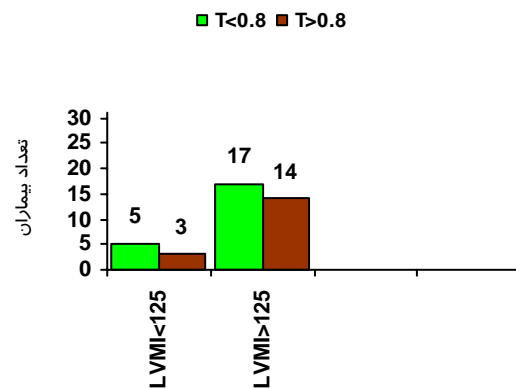
در مطالعه ای که توسط سوفر<sup>۴</sup> و همکاران برای مقایسه بین CTnI<sup>۵</sup> و CTnT<sup>۶</sup> انجام شد نشان داد که هر دو مارکر دارای اختصاصیت و حساسیت یکسان در بیماران با آنژین صدری ناپایدار هستند ولی در بیماران با ESRD به علت اینکه احتمالاً "کلیترانس کلیوی CTnT کمتر از CTnI است، افزایش آنزیم های CTnT اختصاصیت و حساسیت کمی دارد و وقتی این افزایش ارزشمند است که همراه با CTnI باشد [۸].

در بررسی به عمل آمده میانگین LVMI، ۳۱۷/۰۸ ± ۱۶۹ گرم بر متر مربع بود. ۳۱ نفر (۷۹/۴۸٪) هیپرتروفی بطن چپ داشتند (LVMI > ۱۲۵ گرم بر متر مربع).



نمودار ۱. فراوانی سنی بیماران مورد بررسی

ارتباط معنی داری بین غلظت سرمی تروپونین I و LVMI یافت نگردید. در بیمارانی که هیپرتروفی بطن چپ داشتند ۵۴/۸۱٪ تروپونین کمتر از ۰/۸ و ۴۵/۱۶٪ تروپونین بالای ۰/۸ داشتند. در بیمارانی که فاقد هیپرتروفی بطن چپ بودند ۶۲/۵٪ تروپونین کمتر از ۰/۸ و ۳۷/۵٪ تروپونین بیشتر از ۰/۸ داشتند (نمودار ۲).



نمودار ۲. فراوانی تروپونین I به تفکیک هیپرتروفی بطن چپ

میانگین EF<sup>۱</sup> در بیماران مورد بررسی ۶۱/۵٪ بود. ارتباط معنی داری بین تروپونین I و EF یافت شد (p=۰/۰۵).

<sup>۱</sup> Ejection Fraction

<sup>۲</sup> Levin

<sup>۳</sup> Ver Elst

<sup>۴</sup> Soffer

<sup>۵</sup> Cardiac Troponin I

<sup>۶</sup> Cardia Troponin T

در پیش آگهی انفارکتوس میوکارد و آنژین ناپایدار و تشخیص انفارکتوس حاد قلب در اختلال عملکرد کلیه ها و جراحی باز قلب و سایر مداخلات تهاجمی بر روی قلب دارد [۱۴-۱۱]. افزایش سریال در سطح سرمی تروپونین در بیماران نارسایی کلیوی نشانگر نکرود حاد در بافت قلب است [۱۵].

### نتیجه گیری

در بیماران همودیالیزی سطح سرمی تروپونین I افزایش نمی یابد بنابراین افزایش آن نشان گر آسیب حاد قلبی است و همچنین هیپروترفی قلبی سطح سرمی آن را تغییر نمی دهد.

### تشکر و قدر دانی

از دکتر محمود شکرآبادی و پرسنل محترم آزمایشگاه فارابی و مرکز همودیالیز بیمارستان بوعلی به خاطر کمک های فراوانی که انجام داده اند نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

مطالعه دیگری در ۹۷ بیمار ESRD همودیالیز نشان داد که در بیماران با ESRD، میزان حملات قلبی در بیمارانی که هر دو نوع تروپونین بالا بوده به مراتب بیشتر از حملات در بیماران فقط با CTnT بالا بود [۱۰]. در این صورت تروپونین I آزمون با ارزشی در تشخیص آسیب های حاد میوکارد خواهد بود. همچنین در این مطالعه ارتباط معنی داری در سطح سرمی تروپونین و اختلال دیاستولیک و سیستولیک وجود داشت ولی به نظر می رسد جهت اثبات آن نیاز به بررسی با حجم نمونه زیادتری باشد. تروپونین I در تشخیص درگیری میوکارد در بیماران با نارسایی مزمن کلیوی و بیماران دیالیزی بسیار مفید خواهد بود [۱]. در یک مطالعه انجام شده بر روی ۱۰۷ بیمار همودیالیزی بدون علامت میزان تروپونین T با آسیب های قلبی مرتبط بوده و افزایش تروپونین T هفت برابر میزان مرگ و میر را در بیماران همودیالیزی در عرض دو سال نشان می دهد [۱۱]. درعین حال بالا بودن سطح سرمی تروپونین T در طولانی مدت در بیماران دیالیزی و نارسایی مزمن کلیوی با سرانجام بد توام بوده است. استفاده از تروپونین ها رویکرد خوبی

### References

- 1- Diris JH, Hackeng CM, Kooman JP, Pinto YM. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circul.* 2004 Jan; 109 (1): 23-5.
- 2- Apple FS, Sharkey SW, Hoefft P, Skearte R, Voss E, Dahlmeri BA. Prognostic value of serum cardiac troponin I and T in chronic dialysis patients: a 1-yaer outcome analysis. *Am J Kidney Dis.* 1997 Mar; 29(3):399-403.
- 3- Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circul.* 1993Jul; 88(1):101-6.
- 4- McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem.* 1997Jun; 43(6 pt 1): 976-82.
- 5- Green TR, Golper TA, Swenson RD, Pulliam JP, Morris CD. Diagnostic value of creatine kinase MB isoenzyme in chronic hemodialysis patients: a longitudinal study. *Clin Nephrol.* 1986 Jan; 25(1): 22-7.
- 6- Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Dec; 40 (12): 2065-71.
- 7- Bohmer T, Bergrem H, Eiklid K. Carnitine deficiency induced during intermittent hemodialysis for renal failure. *Lancet.* 1978 Jan; 1(8056): 126-8.

- 8- Soffer O, Fellner SK, Rush RL. Creatine phosphokinase in long-term dialysis patients. *Arch Intern Med.* 1981 Feb; 141(2):181-8.
- 9- Levin A, Thompson CR, Etheir I, Carlisle EJ, Tobe S, Mondelsohn D, et al. Left Ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis.* 1999 Jul; 34(1): 125-34.
- 10- Ver Elst KM, Spanen HD, Nguyen DN. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem.* 2000; 46(5):560-7.
- 11- Dierkes J, Domrose U, Westphal S, Ambrosch A, Bosselmann HP, Neumann KH. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2000 Oct 17; 102(16): 1964-9.
- 12- Deegan PB, Lafferty ME, Blumsohn A, Henderson IS, Mc Gregor E. Prognostic value of troponin T in hemodialysis patients is independent of comorbidity. *Kidney Int.* 2001 Dec; 60(6): 2399-405.
- 13- deFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA.* 2003 Jul; 290(3): 353-9.
- 14- Wood GN, Keevil B, Gupta J, Foley R, Bibtana A, Mc Dowell G. Serum troponin T measurement in patients with chronic renal impairment predicts survival and vascular disease: a 2 year prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Aug; 18(8):1610-5.
- 15- Ilion C, Christen Fumeron. Features associated with increased serum levels of cardiac troponins T, I in chronic heaodialysis and new cardiac markers evaluation. 2001, 16.1452- 1458.