

# KARDİAK TUTULUMU OLAN ANKİLOZAN SPONDİLİTİSLİ OLGULARDA PLAZMA BAKIR DÜZEYLERİ

Yalçın KEPEKÇİ \*, Can BOĞA \*\*, Lülüfer TAMER \*\*\*, Ahmet ÇIĞLI \*\*\*\*, İclal MERAM \*\*\*\*\* , Turgay İSBİR \*\*\*\*\*

Anahtar Terimler : Ankilozan spondilitis, Kalp anormallikleri, Bakır

Key words : Ankylosing spondylitis, Cardiac abnormalities, Copper

## ÖZET

Ankilozan spondilitisli olgularda özellikle miyokard anormallikleri ortaya çıkabilmektedir. Diğer yandan bakır yetmezliğinin otonom sinir sistemi fonksiyonlarını, elastin ve kollajen fibrillerde çapraz bağlanmayı bozabildiği bilinmektedir. Bu çalışmada, kalp tutulumu olan ankilozan spondilitisli olgularda bakırın rolü araştırılmıştır.

Elektrokardiyografi, renkli doppler ekokardiyografi ve komputörize tomografi incelemeleri ile kalp tutulumu olduğu kanıtlanan 14 ankilozan spondilitisli olgu (grup I) ile, kalp bulguları saptanamayan 15 olguda (grup II) plazma bakır düzeyleri saptandı.

Çalışmada, ortalama plazma bakır düzeyleri grup I de grup II ye göre önemli ölçüde azalmış olarak bulundu ( $p < 0.05$ ). Sonuçta bakır gibi bazı besinsel faktörlerin kalp anormalliklerinin ortaya çıkmasındaki rolü tartışmaya değer bulundu.

## SUMMARY

Plasma copper levels in ankylosing spondylitis with cardiac involvements

Cardiac abnormalities in ankylosing spondylitis (AS) have been associated with especially aortic valves and myocardial abnormalities. Otherwise, it has been known that copper deficiency can disturb the cross binding of elastin and collagen fibrils. So, the role of plasma copper levels in AS with cardiac involvement was investigated in this study.

Twenty eight cases AS (all patients met published New York Criteria for AS) were selected for the study. Cardiac involvement was investigated by colour flow Doppler echocardiographic examination. Then, patients divided to two groups. In group I (AS with cardiac abnormalities, n:14) plasma copper determined and compared with group II (AS without cardiac abnormalities n:15).

\* Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hast. ABD. Yrd..Doç.Dr.

\*\* Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hast. ABD. Doç.Dr.

\*\*\* Çukurova Üniversitesi, Biyokimya Birimi Arş.Gör.

\*\*\*\* Gaziantep Üniversitesi, Biyokimya Birimi Yrd.Doç.Dr.

\*\*\*\*\* Gaziantep Üniversitesi, Biyokimya Birimi Arş.Gör.Dr.

\*\*\*\*\* Çukurova Üniversitesi, Biyokimya Öğretim Üyesi, Prof.Dr.

Plasma copper levels were found to be lower in group I than of the group II. Nutritional factors such as copper might be play a role in occurrence with cardiac abnormallities and effect on mortality.'

## GİRİŞ

Bakır (Cu) organların normal yapısı ve işleyişi için gerekli olan önemli bir besin maddesidir (1,2,3). Sitokrom oksidaz ve süperoksid dismutaz gibi bazı enzimleri katalize ederek önemli biyokimyasal reaksiyonlara katılmaktadır (4). Bakır eksikliğinde miyokard ve aortanın yapı ve fonksiyonlarında önemli bozuklukların ortaya çıkabileceği ve anormal elektrokardiyografik bulguların oluşabileceği bildirilmektedir (5,6,7,8,9,10).

Etiyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalık olan ankilozan spondilitiste (AS) mortaliteyi arttıran en önemli faktörün kardiak tutulum olduğu öne sürülmektedir (11,12,13). Kardiak tutulumun AS ye bağlı inflamasyon ile ortaya çıkabileceği iddia edilmekte ise de konu çok açık değildir (8,14,15).

İnflamasyonda plazma bakır düzeyinde dalgalanmalar olabileceği bilindiğinden (1,16,17) bu çalışmada AS'li olgularda kardiyovasküler sistem bulgularının ortaya çıkmasında bakırın rolünü araştırmayı amaçladık.

## MATERYAL VE METOD

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklarına başvuran ve hastalıkların süresi 5-35 (14.5±11.4) olduğu bilinen 29 AS'li olgu çalışmaya alındı. Olguların tümü erkek ve yaşları 28-69 (42.6±5.6) arasında değişmekteydi. Bütün olgularda AS tanısı NewYork cemiyetinin kriterlerine göre kondu (12). Supin pozisyonda 15 dakikalık istirahatden sonra kan basıncı civalı manometreyle sağ koldan ölçüldü. Hastaların detaylı hikayesi alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Rutin laboratuvar bulgularına ilave olarak eritrosit sedimantasyon hızı, CRP, plazma fibrinojen değerleri ölçüldü. Plazma fibrinojen değerleri Diagnostica STAGO ST2 marka cihazda koagülometrik yöntem ile Fibri-Prest Kiti kullanılarak ölçüldü (18).

Daha sonra elektrokardiyografi, kompütörlize tomograf (Hitachi 1000 HR) ve renkli doppler ekokardiyografik incelemeler yapıldı. Ekokardiyografi için Toshiba 1600 marka 3,5 mHz problu renkli doppler cihazı kullanıldı. Hastalar kardiyovasküler bulguları olup olmadığına göre iki gruba ayrıldılar. Grup I (n:14) Tablo I de gösterilen yaşları 28-69 (47.4±11.5) arasında hipertansiyonu kardiyovasküler anormallikleri kapsıyordu. Grup II ise (n:15) yaşları 30-62 (40.7±10.3) bulguları olan AS'li olguları kapsıyordu.

Venöz kan örnekleri santrifüje edilerek deoionize (vacutainer) tüplere kondular ve plazma bakır Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalında Perkin Elmer 2380 marka atomik absorpsiyon spektrometresi

ile standard bakır klorit (BDH Chemicals) solüsyonu kullanılarak ölçüldü (3). Aynı zamanda aynı yaş gruplarında, aynı bölgede yaşayan 46 sıhhatli yetişkin plazma bakır değerleri yönünden kontrol grubu olarak alındılar.

**Çalışmaya alınmama kriterleri;** sigara içenler, alkolikler, anemisi olanlar, kronik ishal ve malnutrisyonu olanlar çalışmaya alınmadılar.

Gruplar arasındaki farkın önemlilik testi için Mann Whitney U testi kullanıldı.

## BULGULAR

AS tanı kriterlerine giren yaşları 21-69 ( $42.6 \pm 5.6$ ) olgunun tümü erkek ve hastalık süreleri 5-35 ( $14.5 \pm 11.4$ ) arasında değişmekteydi. Anormal kardiyovasküler bulgular saptanan 14 olgunun klinik özellikleri Tablo I de gösterildi. Akut faz reaktanları tablo I de yer alan 7. ve 10. olgularda müspet olarak bulundu. Grup II deki hiçbir olguda ise anormal akut faz reaktanları saptanamadı. Bu olguların dokuzunda plazma bakır düzeyi  $55 \mu\text{g/dl}$  nin altında idi. Ortalama plazma bakır değerleri ise  $63.2 \pm 18.4 \mu\text{g/dl}$  olarak bulundu. Tabloda hipertansiyonu olmayan 7 olguda saptanan sol ventrikül hipertrofisi dikkat çekiciydi. Ayrıca olgularda miyokardiyal fonksiyonlar ve kapaklarla ilgili anormallikler genellikle bir aradaydı. (Tablo I). Bir olgu dışında hastalık süreleri 10 yıldan fazla bulundu. Hiçbir kardiyovasküler anormallik

Tablo 1. Grup I de yer alan olgularda saptanan kardiyovasküler bulgular ve plazma bakır düzeyleri

No	Hasta Adı	Yaş(yıl)	Hastalık süreleri(yıl)	CVS Bulgusu*	Plazma Cu ( $\mu\text{g/dl}$ )
1	AÖ	38	12	SVH,AB,AD,DD,	55
2	AK	41	10	SVH,AY,AD,KIVS,	55
3	RB	60	26	HT,SVH,KVS,SCA,DD,ASZI	50
4	BB	69	31	HT,SVH,DD,ASZI	55
5	MB	40	10	MKP,DD	80
6	HU	49	12	SVH,DD,KIVS	80
7	EÖ	52	21	SVH,HT,DD,	90
8	Aİ	50	24	AB,DD,HT	80
9	YE	63	35	HT,SDB,DD,AB,	50
10	SS	28	5	AB,MKP,HT	85
11	SÖ	55	18	SVH,DD	50
12	AG	40	10	AD,AY,DD,HT	55
13	ID	35	20	SVD,TY,SDB,SVH	50
14	YY	44	15	SVH,KIVS,AB	50

\* SVH. Sol ventrikül hipertrofisi., AB. Aortik bumb., AD. Aort dilatasyonu., AY. Aort yetmezliği., KIVS. Interventriküler septum kalınlığında artma., HT. Hipertansiyon., DD. Diastolik disfonksiyon., ASZI. Anormal sistolik zaman intervalleri., MKP. Mitral kapak prolapsusu., TY. Triküspit yetmezliği., SDB. Sağ dal bloku.

saptanmıyan 15 olgunun ikisinde ise bakır değerleri 55  $\mu$ /dlt nin altında idi. Buna karşılık ortalama bakır değerlerinin 75.7 $\pm$ 28.0  $\mu$ /dlt olduğu bulundu. Kontrol olgularda ise ortalama bakır değerleri 94.2  $\pm$  15.5  $\mu$ g/dlt idi. Plazma bakır değerleri açısından mukayese edildiğinde grup I'in ortalama plazma bakır değerleri, grup II ve kontrol olgularına göre istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p<0.05$ ).

## TARTIşMA

AS sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalıkta spondiloartropati dışındaki organlarda da inflamasyona bağlı bozukluklar olabileceği bildirilmiştir (12,13,15). Çalışmaya alınan olgularımızın hepsi AS için tarif edilen tanı kriterlerine uymaktaydı (12 ). AS li olgularda elektrokardiyografik anormalliklerin ve aortaya ait bozuklukların ortaya çıkması için 10 yıldan fazla hastalık sresinin gerektiği bildirilmektedir (11,13,19). Bizim alışma gruplarımızda hem kardiyak bulgular olan hem de olmıyan olguların ortalama hastalık süreleri 10 yıldan fazla bulunmuştur. Kardiyak anormalliklerin tesbiti bakımından doppler ekokardiyografik incelemenin valvüler regurgitasyonun ve aort kökü anormalliklerinin tanınmasında çok duyarlı bir görüntüleme tekniği olduğu ileri sürülmektedir (14,20). Holter monitör takibi yapılamamasına ve sadece istirahat sırasında kardiyak fonksiyonların incelenmesine rağmen olgularımızda yine de ciddi yapısal ve fonksiyonel anormallikler saptayabildik.

Plazma bakır konsantrasyonu çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklar ile ilişkilidir. Bu hastalıklarda bakırın artışı genellikle aktif fazda ortaya çıkmaktadır (16,17,21). Grup I deki 7. ve 10. olgudaki akut faz reaktanlarının, aynı grupta yer alan diğer olgulara göre plazma bakır değerlerinin yüksek bulunması, yukarıdaki ifadelerle aynı doğrultudadır.

AS'de hüresel bakır düzeylerinde ise azalma olduğu bildirilmektedir. Bu azalma hastaların asemptomatik akrabalarında tesbit edilmiştir (16,17,21) .

Aynı yaşlardaki sıhhatli erişkinlerle mukayese edildiğinde kardiyovasküler bulgu saptanan olgularımızın ikisi dışında tüm olgularda, aynı yaşdaki sıhhatli kişilere göre bakır değerleri düşük bulundu. İlęin olarak grup I de ortalama bakır düzeyleri de grup II ye göre belirgin derecede düşüktü.

Deneyssel olarak bakır yetmezliği oluşturulduğunda miyokard ile ilgili bazı anormallikler ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bakır eksikliğinde birkaç hafta içerisinde sol ventrikül hipertrofisi, bazı olgularda ise kardiyomiyopati ortaya çıkmaktadır. Olgularımızın bir kısmında hipertansiyon olmadan konsantrik SVH görülmesi enteresan bulunmuştur. Bu bulguya Tecimer ve ark.(22) tarafından da dikkat çekilmiş ve AS ye bağlı kardiyak tutulumla izah edilmeye çalışılmıştır. Oysa deneyssel olarak bakır eksikliği oluşturulan ratlar insanlarda

görülen konsantrik hipertrofi için iyi bir model olabilirler.

Bakır yetmezliğinde önemli EKG bulgularının ortaya çıkabileceği yazılabilmektedir (2,5,6). Kalb hızında düşme, EKG de QRS de genişleme en sık görülen anormalliklerdir (2,5,6). Bu anormallikler i) bakır eksikliğinde ortaya çıkan otonomik nöropatiyle, ii) bakır eksikliğinde miyokard sensitivitesinin değişmesiyle açıklanmaya çalışılmıştır (2,5,6). Gerçekten olgularımızda ortaya çıkan literatürdekine benzer EKG anormallikleri bu düşüncüyü destekler gibi görünmektedir.

Bakır eksikliğinde aortanın histamin ve asetil kolin gibi vazodilatatör maddelere relaksasyon zamanı bozulmaktadır (4,23). Aynı zamanda çalışmamızda birinci grupta yer alan ondört olgunun yedisinde yüksek kan basıncı değerleri saptanmıştır. Endotelden ortaya çıkan relaksasyon faktörlerine düz kasların cevabının bozulması, bakır eksikliğindeki kan basıncı regülasyonunun bozulmasını izah edebilir (23). Bakır eksikliğinde hipertansiyonlu olgularda düşük superoksit dismutaz aktiviteleri de elde edilmiştir (4). Bunun yanında bakır yetmezliğinde bağ dokusunu oluşturan elastik ve kollagen fibrillerin çapraz bağlanması bozulmaktadır (10). Olgularımızda HT ile birlikte aortaya ait bazı anormalliklerin birarada bulunması bu çalışmaları destekler niteliktedir.

Sonuç olarak bakır yetmezliği AS li olgularda saptanan kardiyovasküler anormallikleri komplike eden bir faktör olabilir.

## KAYNAKLAR

- 1- Klevay LM: The role of copper, zinc and other chemical elements of trace elements in Man Developmental Biology and Genetic Implications, CRC Press, 1984, Boca Raton FL, pp. 129-57.
- 2- Murata K., Araki S; Autonomic nervous system dysfunction in Workers exposed to lead, zinc and copper in relation to peripheral nerve conduction: a study of R-R interval variability. Am J Ind Med. 20(5), 663-71, 1991.
- 3- Delves HT : Assessment of trace element status Clin Endoc. Metab. 14:3,725-737,1985.
- 4- Nelson SK., Huang Cd., Math as MM et.al: Copper Marginal and copper deficient diets decrease aortic prostacylin production and copper-dependent superoxide dismutase activity and increase aortic lipid peroxidation in rats . J Nutr 122(11);2101-8, 1992.
- 5- Medeiros DM., Liao Z., Hamlin R.L: Copper deficient in a genetically hypertensive cardiomyopathic rat electrocardiogram. Functional and Ultrastructural aspects. J Nutr. 121(7):1026-34, 1991.
- 6- Medeiros DM., Liao Z., Hamlin RL: Electrocardiographic activity and Cardiac function in copper-restricted rats. Proc Soc Exp Biol Med; 200(1); 78-84, 1992.
- 7- Fields M., Lewis CG., Lure MD: Cardiomyopathy of Copper deficiency effect of Vitamin E supplementation J Am Coll Nutr: 11(3) ; 330-3, 1992.
- 8- Bergfeldt L., Edhag O., Vallin H: Cardiac conduction disturbances, an underestimated manifestation in ankylosing spondylitis, Acta Med Scand 212:217-223, 1982.
- 9- Klevay LM., Viestena KE: Abnormal electrocardiograms in rats deficient in copper. Am J Physiol 240:185, 1981.
- 10- Hill CH., Stracher B., Kim C.: Role of copper in the formation of elastin Fed Prac 20:129, 1967.

- 11- Radford ED., Doll R., Smith DG: Mortality among patients with ankylosing spondylitis not given x-ray therapy. *N Eng J Med* 297:572-6, 1977.
- 12- Bennett PH., Woad PHN: Population of studies of the rheumatic diseases. Proceeding of the third international symposium. Amsterdam. Excerpt Medica 456-7, 1968.
- 13- Bachman F., Hartl W., Veress M : Kardiovaskulere komplikationen be spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew). *Med Welt* 27:2149, 1976.
- 14- Anidjar S., Michel JB: Pathogenesis of acquired abdominal aortic aneurysms *Presse-Med* 20(18) 859-65,1991.
- 15- Fye KH., Sack KE: Rheumatic Diseases. Stites DP, Terr AI (eds): Basic and clinical immunology. Prentica-Hall International Inc. Singapore 438-463, 1991.
- 16- Sorensan R.J.R.: Anti-inflammatory, anti-ulcer and analgesic activities of copper complexes offer a pharmacological approach to treatment of rheumatoid arthritis. Current trends in trace elements research. Chazot G, Abdullah M, Arnond P (Eds) 1989. Smith Gordon and Company Limited, pp.154-61.
- 17- Hallgren R., Feltelius N., Lindh U: Redistribution of minerals and trace elements in chronic inflammation - a study on isolated blood cells from patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*: 14(3): 548-53. 1987.
- 18- Clauss A: Gerinnung sphysiologische schnellmethods Zur Bestimmung des Fibrinoges *Acta Haematol* : 17, 237-41,1957.
- 19- Suter SR., Steigen U: Aortoavulvopathie and cardiale störungenbei spondylitis ankylopoetica. *Cardiologia* 4:15, 1962.
- 20- Hunter SC., Dubick MA., Keen EC et al. Effects of hypertension on aortic antioxidant status in human abdominal aneurysmal and occlusive disease *Prog Soc Exp Biol*. 197(4):492, 1991.
- 21- Feltelius N., Hallgren R, Lindh U: Redistribution of cellular mineral and trace element stores in HLA-B27 positive relatives of patients with ankylosing spondylities - a marker of hidden inflammatory disease. *J Rheumatol* 15(2): 308-14,1988.
- 22- Tecimer G, Oto A: Hasta sinüs sendromu ile ankilozan spondilitin birlikte görüldüğü bir olgu. *Kardiyoloji bülteni*, 1: 14-6, 1993.
- 23- Saarj JT.: Dietary copper deficiency and endothelium-dependent relaxation of rat aorta. *Proc Soc Exp Biol Med* 200(1): 19-24, 1992.