

Astımlı çocuklarda CK-MB ve kardiyak troponin-I seviyeleri

İsmail REİSLİ¹, Hasibe ARTAÇ¹, Sevgi KELEŞ¹, Melike KESER¹, Bülent ORAN¹,
Mehmet GÜRBİLEK²

¹Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Pediatri A.B.D.,
²Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya A.B.D, KONYA.

ÖZET

Erişkinler ve çocuklarda serum myokardial kreatinin kinaz (CK-MB) seviyesinde artış saptandığında öncelikli olarak kardiyak iskemi veya kardiyak hasar akla gelmektedir. Ancak bu durumda ileri tetkikler her zaman myokard iskemisini desteklememektedir. Çalışmamızda, astım atağı sırasında yükselen CK-MB'nin önem ve kaynağını araştırmak amacıyla, 30 astımlı çocuk ve 20 sağlıklı kontrolün CK-MB ve kardiyak troponin-I (cTn-I) düzeylerini değerlendirdik. Astım atağı ile başvuru sırasında CK-MB seviyeleri, kontrol grubundan ve aynı hastaların ataktan sonraki seviyelerinden daha yüksekti ($p<0.05$). CK-MB seviyeleri ile solunum sayısı arasında pozitif korelasyon ve başvuruda ölçülen oksijen satürasyonu arasında negatif korelasyon bulundu. CK-MB seviyelerinin yükselmesinde etkili faktörler olarak da solunum sayısının artışı ve oksijen satürasyonu düşüklüğü saptandı. Serum cTn-I, CK-MB yüksek bulunan bütün hastalarda normal bulundu. Sonuç olarak astım atağı ile başvuran çocuklarda solunum kaslarının zorlanmasına bağlı olarak CK-MB yüksekliği saptanabilir.

Anahtar kelimeler: Troponin-I, myokardial kreatinin kinaz, astım atağı

Selçuk Tıp Derg 2005; 21:50-54

SUMMARY

Serum CK-MB and cardiac troponin-I levels in asthmatic children

The elevations of serum creatine kinase myocardial bound (CK-MB) levels can be observed in children and suggest a myocardial injury. We determined serum CK-MB and cardiac troponin-I (cTn-I) levels in 30 asthmatic children to assess cardiac injury at admission for exacerbation and two weeks later. Twenty healthy age-matched children served as controls. The CK-MB levels in admission for asthmatic exacerbation were higher than control group, and than the levels of the same patients after exacerbation ($p<0.05$). There was found to be a positive correlation between the CK-MB levels and respiratory rate, and a negative correlation between the CK-MB levels and oxygen saturation measured at admission. The effective factors on CK-MB levels was found to be respiratory rate and oxygen saturation. However, serum cTn-I levels were found to be normal in all patients including those with CK-MB elevation. In conclusion, CK-MB elevation may occur in children with acute asthma attack related to the stress on respiratory muscles.

Key words: Troponin-I, creatine kinase myocardial bound, exacerbation, childhood, asthma

Çocuklarda astım ve allerjik hastalıkların prevalansı pekçok ülkede son 10 yılda artış göstermiştir. Ek olarak bazı çalışmalarda astım atağı ile acile başvuran hastaların sayısında da artış bildirilmiştir (1-5). Astım atağı ile başvuran hastaların bir kısmında kreatin kinaz (CK) ve myokardial kreatinin kinaz (CK-MB) seviyelerinde artış gözlenebilmektedir (6). CK'nın kaslardan salınımı, solunum sıkıntısı sırasında yoğun kas aktivitesi ile açıklanabilir. Bununla birlikte artmış CK-MB seviyeleri; astım atağı sırasında, artmış ardyükten kaynaklanan, sağ ventrikül zorlanması ve hipoksiyle oluşan olası bir kardiyak hasarı düşündürülebilir (6-8). Myokardial hasarı değerlendirmek için troponinler; CK-MB'den daha duyarlı ve daha özgün biyokimyasal belir-

leyiciler olarak bildirilmiştir. Kardiyak troponin-I (cTn-I) yalnızca myokardial hücrelerde bulunmakta ve serum cTn-I seviyeleri kardiyak hasar için son derece özgün görünmektedir (6,9-11).

Literatürde astımlı hastalarda cTn-I seviyelerini değerlendiren az çalışma vardır (6,11). Bununla birlikte bu çalışmaların hiçbirinde astımlı çocuklarda atak sırasında cTn-I seviyeleri bildirilmemiştir. Bu çalışmanın amacı; astım atağı ile başvuran çocuklarda CK-MB artışının, kardiyak hasarın bir belirleyicisi olup olmadığını araştırmaktır. Bu amaçla CK-MB yüksekliği olan olgularda, kardiyak hasarın göstergesi olarak "altın standart" kabul edilen cTn-I düzeyleri değerlendirilmiştir.

Haberleşme Adresi: Dr.İsmail Reisli Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Allerji B. D., KONYA
e-posta: ireisli@hotmail.com

Geliş Tarihi : 04.02.2005

Yayına Kabul Tarihi : 12.05.2005

GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Pediatrik Allerji-İmmunoloji polikliniğine astım atağı ile başvuran, 30 çocuk (16 erkek ve 14 kız) çalışmaya dahil edildi. Astım tanısında Pediatrik Astım Uzlaşma grubunun kriterleri temel alındı (12). Astımlı çocuklar en az 4 haftadır herhangi bir infeksiyon ve atak geçirmemişlerdi ve çalışmanın başlangıcına kadar immunoterapi veya sistemik steroid tedavisi almamışlardı. Hastaların hiçbiri uzun etkili β_2 -agonist, ipratropium bromid, antihistaminik veya non-steroid anti inflamatuvar ilaç kullanmıyordu.

Pik ekspiratuar akım hızı (PEFR), parmak ucundan oksijen satürasyonu (SaO₂), elektrokardiogram (EKG) ile birlikte solunum sayısı, kalp hızı, yardımcı solunum kasların kullanımı, dispne ve wheezing gibi klinik bulgular başvuruda değerlendirildi. Acil serviste kalp hızı ve oksijen satürasyonu noninvaziv yöntemle (Comdek Pulse Oxymeter MD-610P, Taiwan) ölçüldü. Pulsoksimetri ile ölçüm hasta oda havasında solurken yapıldı ve sonra oksijen tedavisi verildi. PEFR 5 yaşından büyük 17 astımlı çocukta bir spirometre (Enhanced VM1 Mini-Spirometer, Clement Clarke Ltd., England) ile ölçüldü. 3 değerden en yükseği kaydedildi.

Başlangıçtaki klinik değerlendirmeden sonra hastalara uluslararası astım atağı tedavi prensipleri doğrultusunda yüz maskesi ile oksijen tedavisi ve nebulizatörle 3 doz kısa etkili β_2 -agonist tedavisi uygulandı (13,14). Hastaneye yatırılan hastalar yoğun bakım ünitesine alındı ve taburcu edilene kadar kalp hızı, SaO₂ ve PEFR monitörize edildi. Bütün yatan hastalardan EKG ve arteriyel kan gazı alındı ve sonra gerektiğinde tekrarlandı.

Hastalardan yaş, cinsiyet gibi demografik bilgiler ve hastalık hikayesi, atopi, serum total IgE seviyeleri, inhale kortikosteroid kullanımı ve süresi ile ilgili detaylı bilgiler toplandı. Hastaneye yatış sırasındaki lökosit sayısı, eozinofili, sedimentasyon hızı, intravenöz steroid tedavinin kullanımı ve süresi kaydedildi.

Astımlı çocukların kan örnekleri, astım atağı tedavisinden önce ve astım atağı tedavisinden iki hafta sonra antekübital venden alındı. Kontrol grubuna benzer yaşlarda 20 sağlıklı çocuk alındı. Serum örnekleri 5 saat içinde ayrıldı, CK-MB ve cTn-I seviyeleri değerlendirildi. Serum cTn-I

seviyeleri immunometrik yöntemle (Immulite One analyzer, USA) ölçüldü. Bu testin hassasiyet seviyesi $\leq 0,15$ ng/dl idi. cTn-I için 0,20 μ g/L üzerindeki değerler yüksek olarak alındı. Serum CK-MB seviyeleri hassas bir metod kullanılarak otoanalizör (Olympus Analyzer A4 2700, Japan) ile tesbit edildi. Bu çalışma aileler bilgilendirilip yazılı izinleri alındıktan sonra gerçekleştirildi. Hastane etik komitesi çalışma protokolünü onayladı.

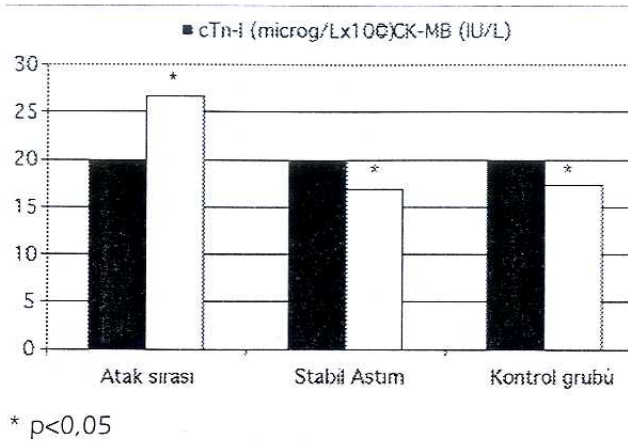
İstatistik analizler SPSS hazır istatistik paket programı (SPSS for Windows, Version 11.0, SPSS Inc., U.S.A) kullanılarak gerçekleştirildi. İki gruptaki parametreler ve değişkenler bağımsız örneklerde t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Parametreler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Çoklu korelasyon ve CK-MB seviyelerinde parametrelerin etkisini değerlendirmek için Lojistik regresyon analizi yapıldı. $P < 0.05$ istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Demografik ve klinik veriler tablo 1'de özetlenmiştir. Onyediy hasta, başlangıç klinik değerlendirme ile acil oksijen ve nebulizatörle kısa etkili β_2 -agonist tedavisi sonrası 3 ile 7 gün arasında sistemik kortikosteroid tedavisi (2 mg/kg/gün) aldı. Onaltı hasta uluslararası astım tedavi ve tanı bilgileri ışığında planlanan astım atağı tedavisi için 1-8 gün hastanede yatırıldı (13,14). Astım atağı tedavisi sırasında intravenöz aminofilin tedavisi, entübasyon ve mekanik ventilasyon tedavileri gerekmedi. Başvuruda bütün hastaların EKG'leri çekildi ve gerektiğinde yoğun bakım ünitesinde EKG'leri tekrarlandı.

Astım atağı ile başvuran çocukların CK-MB seviyeleri 12- 37 (22.4 ± 7.3) IU/L ve kontrol grubunun CK-MB seviyeleri 11- 25 (17.0 ± 3.9) IU/L arasındaydı. İki grup arasında CK-MB seviyeleri yönünden önemli fark vardı ($p < 0.05$). Astım atağından 2 hafta sonra elde edilen CK-MB seviyeleri (stabil astım: 18.4 ± 3.6 IU/L) ve kontrol değerleri arasında önemli fark saptanmadı. Astım atağında ölçülen CK-MB seviyeleri ile aynı hastaların stabil dönemde ölçülen değerleri arasında da istatistiki olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$) (Şekil 1 ve 2). Astım atağı tedavisi öncesi alınan kan örneklerinde yüksek cTn-I seviyesi saptanmadı.

Astımlı çocukların başvuru anında ve 2 hafta sonra serum cTn-I seviyeleri ile kontrol grubunun cTn-I seviyeleri benzerdi (Şekil 1).



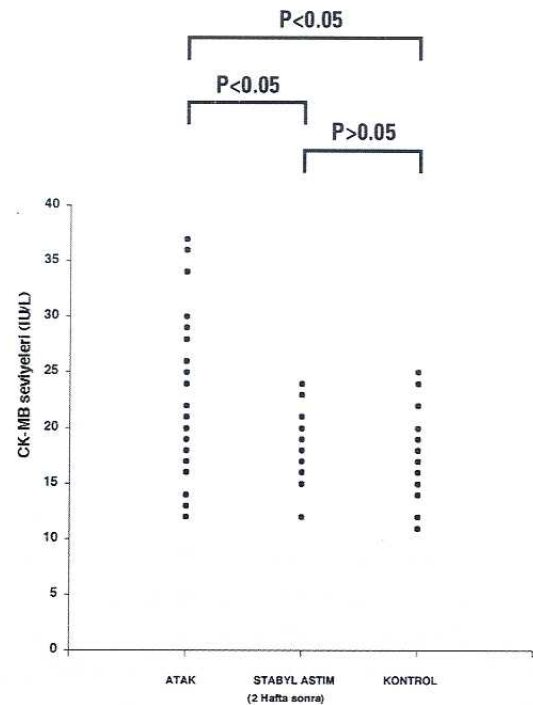
Şekil 1: Astımlı çocuklarda ve kontrollerde kardiak enzimlerin ortalama değerleri

Astımlı hastalarımızın 20'sinde solunum sayısı yaşa göre beklenen değer üstünde idi. Pearson korelasyonu ile CK-MB seviyeleri ile acilde ölçülen solunum sayısı arasında pozitif korelasyon ve acilde ölçülen oksijen satürasyonu arasında negatif korelasyon bulundu ($p<0.05$). CK-MB seviyelerini etkileyen faktörler lojistik regresyon analizi ile acil serviste ölçülen solunum sayısı ve oksijen satürasyonu olarak saptandı. İki grupta yaş ve cinsiyet CK-MB ile ilişkili bulunmadı. CK-MB seviyeleri ile kalp hızı, PH, PO₂, PCO₂, HCO₃, atopi, serum IgE seviyeleri, inhale kortikosteroid kullanım süresi ve dozu, lökosit sayısı, CRP, sedimentasyon, eozinofili arasında da korelasyon yoktu. Astım atağı için sistemik steroid kullanımı ve 2 hafta sonraki CK-MB seviyeleri arasında da korelasyon bulunmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışma literatürde, atakla başvuran astımlı çocuklarda myokardial hasarının olup olmadığının gösterilmesi için cTn-I'nin kullanıldığı ilk çalışmadır. Astım atağındaki çocuklarda CK-MB seviyeleri kontrollerden daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Astım atağı başvurusu sırasındaki CK-MB seviyeleri ile solunum sayısı arasında pozitif korelasyon saptanırken oksijen satürasyonu ile negatif korelasyon tesbit edilmiştir. Bu çalışma ile çocuklarda astım atağı sırasında CK-MB seviyelerinde artış olabileceği ancak atak sırasında kardiak hasarın olmadığı kanaatine varılmıştır. Çünkü hiçbir hastada myokarda çok spesifik ve kardiyak hasar için "altın standart" test olan serum cTn-I artışı saptanmamıştır.

Pediyatrik yaş gruplarında CK-MB ve cTn-I için refe-



Şekil 2: Astımlı çocuklarda ve kontrollerde CK-MB seviyeleri

rans değerler bildirilmiştir (15). cTn-I seviyeleri göğüs ağrısı, myokardit, koroner arter hastalıkları ve kalp yetmezliği gibi çeşitli kardiak hastalıklarda prognostik değeri olan spesifik bir belirleyicidir (16-21). Son zamanlarda cTn-I, myokardial hücre hasarının tesbiti için, biyokimyasal bir belirleyici olarak büyük ölçüde CK ve CK-MB'nin yerini almıştır (9,22). Bizim çalışmamızda, CK-MB seviyeleri, astımlı çocuklarda atak sırasında istatistiksel olarak kontrollerden daha yüksek bulunmuştur. CK-MB seviyelerini etkileyen faktörler olarak solunum sayısının yüksekliği ve oksijen satürasyonunun düşüklüğü saptanmıştır. Kardiak hasarın yokluğunda artmış CK-MB'nin başka bir kaynağı olmalıdır. Artmış CK-MB'nin sebebi çizgili kasın aşırı kullanımı olabilir. Astım atağında solunum işi artmakta ve çizgili kas grubundan olan solunum kaslarından CK-MB'nin kana salınımı, CK-MB yüksekliğinden sorumlu gibi görünmektedir. Bu mekanizma astım atağında gözlenen enzim değişiklikleri için güvenilir bir açıklama olarak kabul edilebilir (6,9,11).

Astım atağı sırasındaki kas hasarının ve CK-MB salınımının sebebi için farklı açıklamalar yapılabilir. Atak tedavisi için verilen kortikosteroidlerin, kortikosteroid myopatisi olarak bilinen iskelet kas hasarında etkisi olabileceği düşünülebilir (23). Mekanik ventile edilen ve kortikosteroidler ile nöromüsküler bloke edici ajanların verildiği hastalarda nöromüsküler disfonksiyon da bildirilmiştir (24,25). Bu çalışmada, hiçbir hasta mekanik venti-

Tablo 1. Astımlı çocuklar ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hastalar (n=30) Ort ± SD (m) *	Kontroller (n=20) Ort ± SD (m) *	p
Yaş (yıl)	5.9±2.9(6)	6.5±2.75(6)	>0.05
Yaş dağılımı	2 - 12	2.5 - 11	>0.05
Cinsiyet	16 / 14	10 / 10	>0.05
Atopik/nonatopik	13 / 17		
Total IgE (IU/ml)	145.4 ± 185.9 (88)		
Lökosit sayısı (/mm ³)	11264 ± 3959 (10700)		
Eozinofili(%)	2.46 ± 2.36 (2)		
CRP (mg/dl)	11.1 ± 8.9 (7.3)		
ESR (mm/h)	16.2 ± 9.2 (14)		
Acile başvuruda (n=30)			
Solunum sayısı (/dk)	38.3 ± 15 (31)		
Kalp hızı (/dk)	144.3 ± 9.6 (142)		
SaO ₂ (%)	91.4 ± 5.1 (92)		
PEFR (l/dk)(n=17) #	226 ± 40 (220)		
Yoğun bakımda (n=16)			
pH	7.44 ± 3.55 (7.40)		
PO ₂ (mm-Hg)	84.1 ± 19.04 (82.5)		
PCO ₂ (mm-Hg)	36.5 ± 5.82 (36)		
HCO ₃ (mmol/L)	26.5 ± 3.22 (36)		

ESR: eritrosit sedimentasyon hızı

CRP: c-reaktif protein

SaO₂: Oksijen satürasyonu

PEFR: pik ekspiratuar akım hızı

* Ortalama ± Standart deviasyon (median)

5 yaşından büyük çocuklar için

lasyon ve entübasyon gerektirmemiş ve nöromüsküler bloke edici ajanlar kullanılmamıştır. Astımlı hastalar son bir aydır sistemik steroid kullanmamış hastalar arasından seçilmiştir. Ayrıca 2 hafta sonra, astım atağı tedavisi için sistemik steroid tedavisi alsın almasın tüm hastaların CK-MB seviyeleri arasında anlamlı fark tesbit edilmemiştir. Diğer taraftan asidoz gibi ekstraselüler sıvı kompartmanının bozulması, çizgili kas hasarı için bir açıklama olabilir. Ancak bu çalışmada astım atağının tedavisi için yoğun bakıma yatan olguların arterial kan gazı analizinde asidoz saptan-

mamıştır. Bu nedenle bu çalışmada tesbit edilen artmış CK-MB seviyeleri, solunum kaslarının ağır iş yükü veya zorlanması sonucu sistemik dolaşıma CK-MB salınımı ile açıklanabilir.

Sonuç olarak astım atağı ile başvuran çocuklarda artmış solunum eylemine bağlı olarak CK-MB yüksekliliği saptanabilir. Bu grup hastalarda kardiyak hasar düşünüldüğünde CK-MB düzeyleri değil, cTn-I düzeyleri ile değerlendirme yapılması uygun olur.

KAYNAKLAR

1. Becker JW. Evaluation of patients with chronic respiratory symptoms. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999; 19: 1-18.
2. Nicolai T. Air pollution and respiratory diseases in children: What is the clinically relevant impact? *Pediatr Pulmonol* 1999; Suppl 18; 9-13.
3. Homey B, Zlotnik A. Chemokines in allergy. *Current Opin Immunol* 1999; 11: 626-34.
4. Host A, Halcken S. The role of allergy in childhood asthma. *Allergy* 2000; 55: 600-8.
5. The International Study of Asthma and Allergies In Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.

6. Lovis C, March F, Unger PF, Bouillie M, Chevolet JC. Elevation of creatine kinase in acute severe asthma is not of cardiac origin. *Intensive Care Med* 2001; 27: 528-33.
7. Alberts W, Williams J, Eansdell J. Clinical implication of serum creatine kinase levels in acute asthma. *West J Med* 1986; 144: 321-3.
8. Burki N. Serum creatine kinase activity in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 327-31.
9. Hirsch R, Landt Y, Porter S, Canter CE, Jaffe AS, Ladenson JH, Grant JW, Landt M. Cardiac troponin I in pediatrics: normal values and potential use in the assessment of cardiac injury. *J Pediatr* 1997; 130: 853-5.
10. Gerhardt W, Katus H, Ravkilde J, Hamm C, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl J, Lofdahl P. S-troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentration of s-creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem* 1991; 37:1405-11
11. Chiang VW, Burns JP, Rifai N, Lipsbultz SE, Adams MJ, Weiner DL. Cardiac toxicity of intravenous terbutaline for the treatment of severe asthma in children: A prospective assessment. *J Pediatr* 2000; 137: 73-7
12. International Paediatric Asthma Consensus Group. Asthma: a follow up statement. *Arch Dis Child* 1992; 67: 240-8
13. National Asthma Education Program Expert Report, Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, Publication No. 91-3042, Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, August 1991
14. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Highlights of the Expert Panel Report: Guidelines for diagnosis and Management of Asthma. Prepared for the 1997 Meeting of the American Academy of Asthma, Allergy, and Immunology. U. S. Department for Health and Human Services. NIH, NHLBI. February 1997.
15. Soldin SJ, Murthy NJ, Agarwalla PK, Ojeifo O, Chea J. Pediatric reference ranges for creatine kinase, CKMB, troponin I, iron, and cortisol. *Clin Biochem* 1999; 32: 77-80
16. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Ladenson JH, Destro A, Baccos D. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997; 95: 2053-9
17. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis: experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95: 163-8
18. Adams JE, Davilla-Roman VG, Bessey P, Blake DP, Ladenson JH, Jaffe AS. Improved detection of cardiac contusion with cardiac troponin I. *Am Heart J* 1996; 131: 308-12
19. La Wu AH, Apple FS, Gibler WB. National Academy of Clinical Biochemistry standards of laboratory practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem*. 1999; 45: 1104-21.
20. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2953-8
21. La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R, Finocchi G, Bedogni F, Soffiati G, Vincenzi M. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of non-myocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 1997; 80: 88-90
22. Adams JE, Bodor GS, Davilla-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, Jaffe AS. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88: 101-6
23. Van Marie W, Woods K. Acute hydrocortisone myopathy. *BMJ* 1980; 281: 271-2
24. Griffin D, Fairman N, Coursin D, Rawsthorne, Grossmann F. Acute myopathy during treatments of status asthmaticus with corticosteroids and steroidal muscle relaxants. *Chest* 1992; 102: 510-4
25. Giostra E, Chevolet JC, Magistris M, Pizzolato GP, Cox J. Acute neuromyopathy in critically ill patients treated with pancuronium bromide. *Chest* 1994; 109: 345-54