

## بررسی ارزش تشخیصی اسید اوریک و PRO BNP در تشخیص فشار خون ریوی در بیماران اسکرودرمی

محمد حسن ریحانپور<sup>۱\*</sup>، الهام رجایی<sup>۲</sup>

### چکیده

زمینه و هدف: با توجه به اهمیت تشخیص زودهنگام هایپرتنشن شریان ریوی (PAH) در بیماران اسکرودرمی و شناخت روش های غیرتهاجمی و در دسترس، مطالعه حاضر با هدف بررسی رابطه بین سطح سرمی اوریک اسید و pro-BNP با PAH در بیماران اسکرودرمی انجام شد.

روش بررسی: مطالعه به صورت کنترل-موردی بر روی ۱۱۲ بیمار مبتلا به اسکرودرمی مراجعه کننده به بخش روماتولوژی بیمارستان گلستان اهواز در سال ۱۳۹۷ انجام شد. بیماران در دو گروه دارای هایپرتنشن ریوی (فشار سیستولیک شریان پولمونر بیشتر ۴۰ mmHg) (n=۳۸) و بدون هایپرتنشن ریوی (بدون علائم PAH) (n=۷۴) وارد مطالعه شدند. از تمام بیماران ۵ CC خون وریدی جهت ارزیابی سطوح سرمی pro-BNP و اوریک اسید گرفته شد.

یافته ها: میانگین سطح سرمی اوریک اسید در گروه اسکرودرمی با PH به طور معنادار بیشتر بود ( $P < 0/05$ ). اگرچه سطح سرمی pro-BNP در گروه اسکرودرمی با PH بیشتر بود اما دو گروه از نظر آماری تفاوت معنادار نداشتند ( $P > 0/05$ ). Cut-off point اسید اوریک و pro-BNP به ترتیب ۶ (mg/dl) و ۸۰ (pg/ml) بدست آمد. حساسیت اسید اوریک برای تشخیص P.HTN در بیماران اسکرودرمی برابر با ۶۵/۷۹٪، ویژگی ۸۵/۱۳٪، ارزش اخباری مثبت ۷۱/۵۹٪ و ارزش اخباری منفی ۴۵/۸۳٪ بدست آمد. حساسیت pro-BNP برای تشخیص P.HTN در بیماران اسکرودرمی برابر با ۷۳/۶۸٪، ویژگی ۷۴/۳۲٪، ارزش اخباری مثبت ۵۹/۵۷٪ و ارزش اخباری منفی ۸۴/۶۲٪ بدست آمد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان دهنده قابلیت کاربرد pro-BNP و اوریک اسید سرمی می تواند به عنوان یک بیومارکر جدید و قابل اعتماد برای تشخیص و پیش بینی هایپرتنشن ریوی در بیماران اسکرودرمی مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: اسکرودرمی، هایپرتنشن ریوی، اوریک اسید سرمی، pro-BNP.

۱-رزیدنت داخلی.

۲- دانشیار گروه داخلی.

۱- گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

\* نویسنده مسئول:

محمد حسن ریحانپور، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۶۱۳۳۹۰۵۵۰۸

Email: reihanpourm@gmail.com

## مقدمه

اسکلرودرمی یک بیماری سیستمیک بافت پیوندی است که می‌تواند منجر به بالا رفتن فشار خون شریان ریوی در اثر هایپرنتشن شریان ریوی (PAH) و یا دیاستولیک دیسفانکشن بطن چپ شود (۱). هایپرنتشن ریوی (PH) معمولاً با افزایش سلول‌های وسکولار ریوی و ریمودلینگ شریان‌های ریوی کوچک مشخص می‌شود که منجر به افزایش پیشرونده مقاومت وسکولار ریوی و در نهایت نارسایی سمت راست قلب و مرگ می‌شود (۲-۶). PAH یکی از علل اصلی مورتالیتی در بیماران اسکلرودرمی سیستمیک (SSc) می‌باشد و حدود ۳۰٪ از مرگ ناشی از اسکلرودرمی را شامل می‌شود (۷-۹). علائم هایپرنتشن ریوی در مراحل اولیه اختصاصی نیستند و معمولاً تشخیص آن با تاخیر انجام می‌شود؛ به طوری که بیش از دو سوم موارد در فانکشنال کلاس (FC) III تا IV (براساس معیار WHO) هستند (۱۰-۱۳). به خصوص در شرایط SSc، به دلیل تاخیر در تشخیص، پاسخ به درمان در بیماران دارای PAH مطلوب نیست و میزان بقا نسبتاً پایین می‌باشد (۱۴). در حال حاضر، کاتتریزاسیون قلبی (RHC) تنها آزمون جهت تشخیص قطعی PAH می‌باشد؛ اما به دلیل ماهیت تهاجمی این آزمون، یک ابزار مناسب برای غربالگری بیماران اسکلرودرمی نمی‌باشد (۱۱، ۷). در مطالعات مختلف از اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک، تست‌های عملکرد ریوی (PFT) و بیومارکرهای متعددی برای تشخیص زودهنگام PAH استفاده شده است؛ اگرچه هر مطالعه محدودیت‌های مربوط به خود را داشته است (۱۵). اخیراً اندازه‌گیری پپتیدهای ناتریورتیک گردشی (CNP) برای غربالگری بیماران مشکوک به PAH موثر نشان داده شده است؛ از میان این پپتیدها، N-ترمینال پرو پپتید ناتریورتیک مغزی (NT-proBNP) و BNP شایعترین مارکرهای مورد استفاده برای بیماران اسکلرودرمی مبتلا به هایپرنتشن ریوی می‌باشد (۱۱).

pro-BNP یک مارکر با فعالیت نوروهورمونی است که در تشخیص و پروگنوز اشکال مختلف PAH مفید است (۱۸). همچنین اخیراً اوریک اسید در یک الگوریتم غربالگری برای هایپرنتشن ریوی در بیماران اسکلرودرمی، به عنوان یکی از ۶ پارامتر غیرتهاجمی وجود داشت (۱۹). نتایج مطالعات گذشته نشان دادند که اوریک اسید سرمی در بیماران با اسکلروز سیستمیک دارای PAH به طور معناداری بالاتر می‌باشد (۲۰). اما از آنجایی که هایپراوریسمی یکی از پارامترهای شایع مرتبط با چاقی، هایپرنتشن شریانی سیستمیک (HTN)، بیماری‌های قلبی عروقی و کلیوی می‌باشد، بنابراین کاربرد اوریک اسید برای غربالگری وجود هایپرنتشن شریان ریوی در بیماران اسکلرودرمی نیاز به مطالعات بیشتر دارد (۱۹). در نهایت، با در نظر گرفتن موارد ذکر شده مبنی بر اهمیت تشخیص زودهنگام هایپرنتشن ریوی در بیماران اسکلرودرمی و شناخت روش‌های غیرتهاجمی و در دسترس برای تشخیص PH در این بیماران، و نیز مطالعات محدود در زمینه نقش دو مارکر اوریک اسید و pro-BNP، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی رابطه بین سطح سرمی اوریک اسید و pro-BNP با PAH در بیماران اسکلرودرمی انجام شد.

## روش بررسی

پس از تصویب مطالعه در کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه جندی شاپور اهواز (کد اخلاق: IR.AJUMS.REC.1397.938)، این تحقیق در قالب یک مطالعه کنترل-موردی (case-control) بر روی بیماران اسکلرودرمی مراجعه کننده به بخش روماتولوژی بیمارستان گلستان اهواز در سال ۱۳۹۷ انجام شد. بیماران واجد شرایط پس از ارائه توضیحات از سوی محققان در خصوص هدف و نحوه اجرای طرح مورد نظر و کسب رضایت نامه کتبی، در

تمام موارد توسط یک کاردیولوژیست انجام شده بود و از آنجاییکه این کار از مراقبت های سالیانه اسکرودرمی است و نیاز به انجام اکوکاردیوگرافی مجدد نبود.

معیارهای ورود به مطالعه (Inclusion criteria) شامل تشخیص قطعی اسکرودرمی (براساس معیارهای ACR) و گذشت حداقل ۲ سال از ابتلا به بیماری بودند. معیار خروج از مطالعه (Exclusion criteria) شامل PAH اولیه یا ثانویه ناشی از بیماری های قلبی و ریوی مزمن مانند بیماری ریوی انسدادی مزمن بیماری فیروز پارانشیمال ریوی، سایر علل افزایش اوریک اسید از جمله نارسایی کلیه، بیماری های ذخیره گلیکوژن، آنمی همولیتیک، چاقی، مصرف برخی داروها (مانند آسپرین، اتامبوتول، پیرازینامید، نیکوتینامید، اتانول)، بیماری کبدی مزمن، بیماری ترومبوآمبولیک ریوی، بیماری sickle cell، تالاسمی، آنمی همولیتیک، systemic-to-pulmonary shunts در قلب، زنان باردار، وجود هرگونه مالیگنسی و عفونت های آشکار بالینی بودند.

اطلاعات به دست آمده به وسیله آمار توصیفی شامل میانگین، انحراف معیار، فراوانی و درصد فراوانی تحلیل شدند. نرمال بودن داده ها توسط آزمون کولموگروف-اسمیرنوف و نمودار Q-Q و همگنی واریانس ها توسط تست Leven بررسی شد. جهت تحلیل داده ها از آزمون t مستقل (یا آزمون ناپارامتریک من ویتنی)، آزمون کای اسکوار (یا دقیق فیشر) استفاده شد. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی محاسبه شد. کلیه آنالیزها بر مبنای نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام و سطح معنی داری در آزمون ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته ها

در این مطالعه ۱۱۲ بیمار در دو گروه دارای هایپرتنشن ریوی (n=۳۸) و بدون هایپرتنشن ریوی (n=۷۴) مورد مطالعه

دو گروه بیماران دارای هایپرتنشن ریوی و بدون هایپرتنشن ریوی وارد مطالعه شدند. بیماران دو گروه از لحاظ سن و جنس همسان سازی شدند. گروه مورد شامل بیماران با فشار سیستولیک شریان پولمونر بیشتر mmHg ۴۰ بود. گروه کنترل شامل بیماران اسکرودرمی که هیچ علائم بالینی مبنی بر PH نداشتند. معیارهای بیماران گروه کنترل شامل ظرفیت انتشار کربن مونوکسید (DLCO) < ۶۰٪، فشار سیستولیک بطن راست (RVSP) > mmHg ۴۵ در اکوکاردیوگرافی، و اندازه نرمال دهلیز راست (< ۱۶ cm<sup>2</sup>) و عملکرد بطن راست نرمال بودند (۲۲).

تشخیص قطعی اسکرودرمی توسط متخصص روماتولوژی و براساس معیارهای کالج آمریکایی روماتولوژی (ACR) و یا حداقل داشتن سه مورد از علائم: کلسینوز، پدیده رینود، esophageal dysmotility، اسکروداکتیلی، و یا تانژکتازی) انجام شد (۲). تشخیص قطعی هایپرتنشن ریوی براساس نتایج کاتتراسیون قلبی (RHC) (در صورت وجود)، و داده های اکوکاردیوگرافی انجام شد.

یک چک لیست شامل مشخصات دموگرافیک (سن و جنسیت)، سوابق پزشکی، علائم بالینی و نتایج معاینات فیزیکی برای تمامی بیماران تکمیل گردید. از تمام بیماران CC ۵ خون وریدی به صورت ناشتا جهت ارزیابی سطوح سرمی pro-BNP و اوریک اسید گرفته شد. آزمایش های روتین مانند شمارش گلبول های خونی، الکترولیت ها، تست های عملکرد کلیه، و آزمایش های انعقادی نیز برای تمام بیماران انجام شد. حساسیت، ویژگی و دقت اسید اوریک و pro-BNP در تشخیص بیماران اسکرودرمی دارای هایپرتنشن ریوی براساس نتایج بدست آمده از دو گروه مورد مطالعه محاسبه شدند.

جهت تعیین PAP، تمام بیماران تحت ارزیابی اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک قرار گرفتند. این پروسه در

اما سطح سرمی pro BNP در دو گروه از نظر آماری تفاوت معنادار نداشت ( $P > 0.05$ ) (جدول ۲).

Cut-off point اسید اوریک و pro-BNP محاسبه شد که به ترتیب برابر  $6 \text{ (mg/dl)}$  و  $80 \text{ (pg/ml)}$  بدست آمد. حساسیت اسید اوریک برای تشخیص P.HTN در بیماران اسکرودرمی برابر با  $65/79\%$ ، ویژگی  $85/13\%$ ، ارزش اخباری مثبت  $71/59\%$  و ارزش اخباری منفی  $45/83\%$  بدست آمد (جدول ۳).

حساسیت pro-BNP برای تشخیص P.HTN در بیماران اسکرودرمی برابر با  $73/68\%$ ، ویژگی  $74/32\%$ ، ارزش اخباری مثبت  $59/57\%$  و ارزش اخباری منفی  $84/62\%$  بدست آمد (جدول ۴).

قرار گرفتند. در هر دو گروه تعداد بیماران زن به طور معنادار بیشتر بود. همچنین دو گروه از نظر چگونگی توزیع جنسیت با یکدیگر تفاوت معنادار داشتند، به طوری که تعداد بیماران مرد در گروه بدون PH به طور معنادار بیشتر بود ( $P = 0.002$ ). دو گروه از نظر میانگین سنی با یکدیگر تفاوت معنادار نداشتند ( $P > 0.05$ ). درصد فراوانی بیماران دارای اسکرودرمی منتشر در گروه اسکرودرمی با PH به طور معنادار بیشتر بود ( $P < 0.0001$ ). همچنین درصد فراوانی بیماران با سابقه خانوادگی ابتلا به اسکرودرمی در گروه مبتلا به اسکرودرمی با PH به طور معنادار بیشتر بود ( $P < 0.0001$ ) (جدول ۱).

میانگین سطح سرمی اوریک اسید در گروه اسکرودرمی با PH به طور معنادار بیشتر بود ( $P < 0.05$ ). اگرچه سطح سرمی pro-BNP در گروه اسکرودرمی با PH بیشتر بود

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک بیماران دو گروه

Variables		With PH (n= 38)	Without PH (n= 74)	P
Gender	Female	37 (97.36%)	66 (89.19%)	0.002*
	Male	1 (2.63%)	8 (10.81%)	
Age (year)		42.71±10.64	39.08±11.54	0.112
Scleroderma (Type)	Limited	13 (34.21%)	45 (60.81%)	<0.0001*
	Diffuse	25 (65.79%)	29 (39.19%)	
Family history		9 (23.64%)	8 (10.81%)	<0.0001*

Data are expressed as mean ± SD or numbers.

The statistical test used was t-test for continuous data and Chi-Square test for qualitative data.

\* $P < 0.05$  is considered as significant level.

جدول ۲: مقایسه سطح سرمی اوریک اسید در دو گروه

Variables	With PH	Without PH	P
Concentration of Uric Acid	4.81±1.29	3.91±1.56	0.003*
Concentration of pro BNP	100.01±74.39	88.32±21.53	0.346

Data are expressed as mean ± SD.

The statistical test used was t-test.

\* $P < 0.05$  is considered as significant level.

جدول ۳: تعیین حساسیت و ویژگی اسید اوریک برای تشخیص P.HTN در بیماران اسکلودرمی

Variables	Level of Uric Acid		Total
	>6 (mg/dl)	≤6 (mg/dl)	
PAH present (cases)	۲۵	۱۳	۳۸
PAH absent (controls)	۶۳	۱۱	۷۴
Total	۸۸	۲۴	۱۱۲

جدول ۴: تعیین حساسیت و ویژگی Pro BNP برای تشخیص P.HTN در بیماران اسکلودرمی

Variables	Level of pro-BNP		Total
	>80 (pg/ml)	≤80 (pg/ml)	
PAH present (cases)	۲۸	۱۰	۳۸
PAH absent (controls)	۱۹	۵۵	۷۴
Total	۴۷	۶۵	۱۱۲

## بحث

ارتباط بین سطوح بالای اوریک اسید در لوپوس سیستمیک اریتماتوز (SLE) با هایپرنتشن ریوی (PH) پرداختند. سطح اوریک اسید سرمی در بیماران PH به طور معناداری بالاتر از بیماران بدون PH بود و رابطه معنادار میان سطح اوریک اسید با وجود PH گزارش شد. اوریک اسید سرمی در سطح  $6/5 \text{ mg/sL}$  cutoff دقت قابل توجهی در پیش‌بینی PH در بیماران SLE داشت (حساسیت  $66/7\%$  و ویژگی  $96/2\%$ ) (۲۱). در مطالعه Dimitroulas و همکاران (۲۰۱۱) بیماران با PH دارای سطح اوریک اسید سرمی بالاتری در مقایسه با بیماران بدون PH بودند ( $2/1 \text{ mg/dl} \pm 5/1$  در مقابل  $0/9 \pm 4/2$ ) و این اختلاف از لحاظ آماری معنادار بود (۱). در مطالعه حاضر اگرچه سطح سرمی pro-BNP در گروه اسکلودرمی با PH بیشتر بود اما سطح سرمی pro-BNP در دو گروه از نظر آماری تفاوت معنادار نداشت ( $P > 0/05$ ). Cut-off point ، pro-BNP برابر با  $80 \text{ (pg/ml)}$  در نظر گرفته شد. حساسیت pro-BNP برای تشخیص P.HTN در بیماران اسکلودرمی برابر با  $73/68\%$ ، ویژگی

در این پژوهش که با هدف بررسی ارزش تشخیصی اسیداوریک و pro-BNP با فشار خون ریوی در بیماران اسکلودرمی انجام شد، میان میانگین سطح سرمی اوریک اسید در دو گروه تفاوت معنادار وجود داشت، به طوری که میانگین سطح سرمی اوریک اسید در گروه اسکلودرمی با PH به طور معنادار بیشتر بود ( $P < 0/05$ ). Cut-off point اسیداوریک برابر با  $6 \text{ (mg/dl)}$  در نظر گرفته شد. حساسیت اسید اوریک برای تشخیص P.HTN در بیماران اسکلودرمی برابر با  $65/79\%$ ، ویژگی  $85/13\%$ ، ارزش اخباری مثبت  $71/59\%$  و ارزش اخباری منفی  $45/83\%$  بدست آمد. Simpson و همکاران (۲۰۱۸) در مطالعه‌ای به بررسی سطح اوریک اسید سرمی به عنوان یک بیومارکر در بیماران اسکلودرمی با هایپرنتشن ریوی پرداختند. در مطالعه آنها میانگین اوریک اسید سرمی  $3/7 \text{ mg/dL}$  بود و نتایج نشان داد که میزان اوریک اسید سرمی در بیماران اسکلودرمی با هایپرنتشن شریان ریوی با مارکرهای شدت بیماری مرتبط است (۲۰). Kim و همکاران (۲۰۱۵) در مطالعه‌ای به بررسی

بیماران PAH-SSc به طور معناداری بالاتر از گروه IPAH بود (به ترتیب  $3419 \text{ pg/mL}$  در مقابل  $1393$ ) (۱۸). با توجه به نتایج بدست آمده از مطالعه حاضر و مطالعات گذشته، بررسی های بیشتر در مطالعات آینده نگر با تمرکز بر جزئیات بیشتر به مشخص شدن اهمیت پاتوفیزیولوژیکی اوریک اسید و pro-BNP در بیماران اسکلوئودرمی دارای PH و تعیین نقش آنها به عنوان مارکرهای پروگنوستیک در ارزیابی و مانیتورینگ بیماری پیشنهاد می شود.

### نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان دهنده قابلیت کاربرد pro-BNP در غربالگری و تشخیص هایپرنتشن ریوی در بیماران مبتلا به اسکلوئودرمی می باشد. همچنین از آنجایی که وجود PH در تعداد قابل توجهی از بیماران اسکلوئودرمی تشخیص داده نمی شود، و نیز براساس نتایج مطالعه حاضر اوریک اسید سرمی می تواند به عنوان یک بیومارکر جدید و قابل اعتماد برای تشخیص و پیش بینی هایپرنتشن ریوی در بیماران اسکلوئودرمی مورد استفاده قرار گیرد. در نهایت علی رغم نتایج بدست آمده در مطالعه حاضر و دیگر مطالعات انجام شده که تایید کننده نتایج این مطالعه بودند، مطالعات بیشتر برای شناخت مکانیسم های مربوطه ضروری به نظر می رسد.

۷۴/۳۲٪، ارزش اخباری مثبت ۵۹/۵۷٪ و ارزش اخباری منفی ۸۴/۶۲٪ بدست آمد. نتایج مطالعه Williams و همکاران (۲۰۰۶) نشان داد که غلظت سرمی NT-proBNP در بیماران دارای PAH به طور معناداری بالاتر از بیماران بدون PAH بود. همچنین با تعیین میزان آستانه  $\text{pg/ml}$  ۳۹۵، حساسیت ۵۵/۹٪، ویژگی ۹۵/۱٪، ارزش اخباری مثبت ۹۵/۱٪ و ارزش اخباری منفی ۵۶/۵٪ محاسبه شد (۱۶). در مطالعه Amariei و همکاران (۲۰۱۵) سطح سرمی اوریک اسید در بیماران PAH-SSc به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل بود ( $5/5 \pm 1/4 \text{ mg/dL}$  در مقابل  $9/6 \pm 1/9$ ) و چنین نتیجه گرفتند که می توان از میزان اوریک اسید سرمی بیماران اسکلوئودرمی در غربالگری هایپرنتشن ریوی استفاده کرد (۱۹). در مطالعه Mirfeizi و همکاران (۲۰۱۴) میانگین pro-BNP سرمی بیماران با اسکلوئودرمی محدود شونده  $138 \text{ pg/ml}$  بود و نتایج مطالعه رابطه معناداری بین سطح سرمی مارکر pro-BNP با افزایش PAP در اکوکاردیوگرافی، کاهش DLCO و افزایش FCV/DLCO گزارش کرد (۷). Cavagna و همکاران (۲۰۱۰) رابطه معناداری بین بروز PAH و افزایش NT-proBNP در بیماران SSc گزارش کردند. مقدار cutoff برای NT-pro-BNP،  $239/4 \text{ pg/ml}$  در نظر گرفته شد و حساسیت ۴۵٪ و اختصاصیت ۹۰٪ حاصل شده بود (۱۱). در مطالعه Mathai و همکاران (۲۰۰۹) سطوح NT-pro-BNP

### منابع

- 1-Dimitroulas T, Giannakoulas G, Dimitroula H, Sfetsios T, Parcharidou D, Karvounis H, Settas L. Significance of serum uric acid in pulmonary hypertension due to systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatol Int.* 2011 Feb;31(2):263-7. doi:10.1007/s00296-010-1557-4. Epub 2010 Jul 25.
- 2-McMahan Z, Schoenhoff F, Eyk JEV, Wigley FM, Hummers L. Biomarkers of pulmonary hypertension in patients with scleroderma: a case-control study. *Arthritis Research & Therapy.* 2015; 17:201.
- 3-Hickey PM, Lawrie A, Condliffe R. Circulating Protein Biomarkers in Systemic Sclerosis Related Pulmonary Arterial Hypertension: A Review of Published Data. *Frontiers in Medicine.* 2018; 5:175. doi:10.3389/fmed.2018.00175.
- 4-Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65:2412-23. doi: 10.1002/art.38029.

- 5-Boyilla N, Madas S. Elevated uric acid levels: a predictor of pulmonary hypertension. *Int J Adv Med*. 2016 Aug;3(3):484-487.
- 6-McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009; 119: 2250-94.
- 7-Mirfeizi SZ, Lari SM, Sahebari M, Attaran D, Pourzand H, Rafatpanah H, Akhlaghi S, Mosavat D. The Relationship between Serum Pro-Brain Natriuretic Peptide (Pro-BNP) Levels and Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in Patients with Limited Scleroderma. *J Cardiothorac Med*. 2014; 2(3): 181-186.
- 8-Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66:940-4.
- 9-Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:1809-15.
- 10-Proudman SM, Stevens WM, Sahhar J, Celermajer D. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the need for early detection and treatment. *Intern Med J*. 2007; 37:485-94.
- 11-Cavagna L, Caporali R, Klersy C, Ghio S, Albertini R, Scelsi L. Comparison of Brain Natriuretic Peptide (BNP) and NT-proBNP in Screening for Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*. 2010; 37:10; doi: 10.3899/jrheum.090997.
- 12-Launay D, Sitbon O, Le Pavec J, Savale L, Tchérakian C, Yaïci A, et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. *Rheumatology*. 2010; 49:490-500.
- 13-Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010; 138:1383-94.
- 14-Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, Diot E, Allanore Y, Sibilia J, et al. ItinérAIR-Sclérodermie Study Investigators. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: The French ItinérAIR-Sclérodermie study. *Rheumatology*. 2009;48;304-8.
- 15-Kowal-Bielecka O, Avouac J, Pittrow D, Huscher D, Behrens F, Denton CP, et al. Echocardiography as an outcome measure in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: a systematic literature analysis by the EPOSS group. *J Rheumatol*. 2010; 37:105-15.
- 16-Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smeets J, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (NT proBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2006; 27:1485-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehi891.
- 17-Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkak D, Meune C, Hachulla E, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:284-91.
- 18-Mathai SC, Bueso M, Hummers LK, Boyce D, Lechtzin N, Pavec JL, et al. Disproportionate Elevation of NT-proBNP in Scleroderma-Related Pulmonary Hypertension. *ERJ Express*. Published on July 30, 2009. doi: 10.1183/09031936.00074309.
- 19-Amariei DE, Juraschek SP, Kolb TM, Damico RL, Hassoun PM, Mathai SC. The Utility of Serum Uric Acid in Predicting Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Scleroderma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191: A4829.
- 20-Simpson C, Amariei DE, Khair R, Kolb TM, Hassoun PM, Damico RL, Mathai SC. Serum Uric Acid as a Biomarker of Disease Severity in Scleroderma Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;197: A2111.
- 21-Kim KJ, Baek IW, Park YJ, Yoon CH, Kim WU, Cho CS. High levels of uric acid in systemic lupus erythematosus is associated with pulmonary hypertension. *Int J Rheum Dis*. 2015 Jun;18(5):524-32. doi: 10.1111/1756-185X.12262.
- 22-Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1340-9.

## Evaluation of Diagnostic Value of Pro BNP and Uric Acid of Pulmonary Scleroderma Arterial Hypertension in Patients with

Mohammad Hasan Reihanpour<sup>1\*</sup>, Elham Rajae<sup>2</sup>

1-Internal Resident.

2-Associate Professor of Internal.

1,2-Department of Internal, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

\*Corresponding author:

Mohammad Hasan Reihanpour;  
Department of Internal, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.  
Tel:+986133905508  
Email: reihanpourm@gmail.com

### Abstract

**Background and Objective:** Because of the importance of early detection of pulmonary arterial hypertension (PAH) in scleroderma patients and identification of noninvasive and available methods for this purpose, the present study aimed to investigate the relationship between serum uric acid and pro-BNP levels with PAH in scleroderma patients.

**Subjects and Methods:** This case-control study was performed on 112 patients with scleroderma referred to rheumatology department of Ahvaz Golestan Hospital in year 2018. Patients enrolled to the study were divided into two groups: those with pulmonary hypertension (pulmonary artery systolic pressure greater than 40 mmHg) (n=38) and without pulmonary hypertension (no PAH symptoms) (n=74). To evaluate serum levels of pro-BNP (Give full name please) and uric acid, 5 ml of venous blood samples were taken from all patients.

**Results:** Mean serum uric acid level was significantly higher in the PAH group ( $P < 0.05$ ). Although the serum level of BNP was higher in the PH group, there was no statistically significant difference between two groups ( $P > 0.05$ ). The cut-off point of uric acid and pro-BNP were 6 (mg/dl) and 80 (pg/ml), respectively. The sensitivity, specificity, positive predictive values and negative predictive values of uric acid for detection of PAH in scleroderma patients were 65.79, 85.13% and 71.59 and 45.83%, respectively. On the other hand, the sensitivity, specificity, positive predictive values and negative predictive values of Pro-BNP for detection of PAH in scleroderma patients were 73.68, 74.32% and 59.57 and 84.62% respectively.

**Conclusion:** The results of this study demonstrated the applicability of Pro BNP and uric acid in screening and diagnosis of pulmonary hypertension in patients with scleroderma.

**Keywords:** Scleroderma, Pulmonary hypertension, Uric acid, Pro BNP.

►Please cite this paper as:

Reihanpour MH, Rajae E. Evaluation of Diagnostic Value to Pro BNP and Uric Acid for P.HTN in Patient with Scleroderma. Jundishapur Sci Med J 2019; 18(4):339-346

Received: Oct 5, 2019

Revised: Nov 5, 2019

Accepted: Nov 18, 2019