

نشانه‌های زیستی در تشخیص سکته قلبی

مهشید بهاری^۱، فرشید یگانه^۲ و^۳

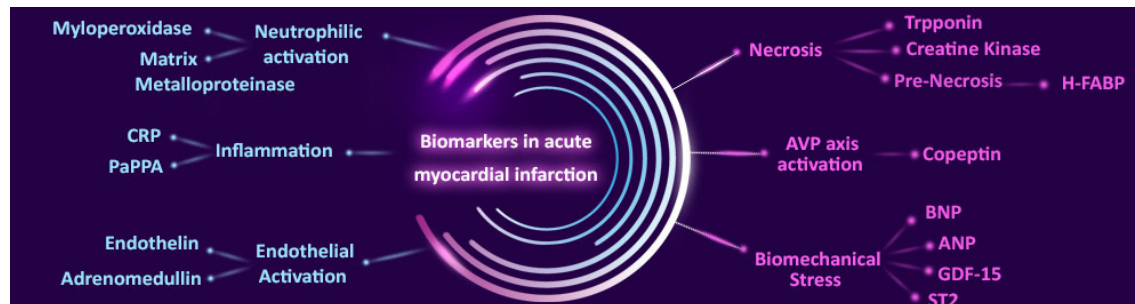
^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد ایمونولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۲ دانشیار ایمونولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۳ مدیر علمی شرکت دانش بنیان آپتاسیس

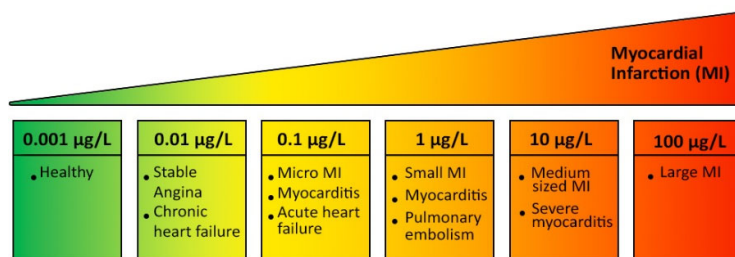
نارسائی‌ها و اختلالات قلبی از شایع‌ترین بیماری‌ها در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه می‌باشد. بنابر گزارش سازمان جهانی بهداشت، بیماری‌های قلبی اولین علت مرگ و میر و مسئول ۴۵ درصد از مرگ‌ها در سرتاسر جهان می‌باشد. سکته قلبی حاد (Acute Myocardial Infarction) یا به اختصار AMI شرایطی است که به دنبال انسداد عروق کرونری و ایسکمی میوکارد ایجاد می‌شود. در این شرایط، خونرسانی به میوکارد کاهش یافته و نکرور در سلول‌های میوکارد ایجاد می‌گردد. تشخیص سریع و صحیح AMI در نجات جان بیمار و کاهش عوارض AMI اهمیت بسزایی دارد. علاوه بر معاینه و شرح حال، الکتروکاردیوگرام و آزمایش‌های بالینی، مهمترین ابزار برای تشخیص می‌باشند. در این مقاله کوتاه به بررسی مهمترین نشانه‌های زیستی که در آزمایشگاه برای تشخیص سریع AMI استفاده می‌شود می‌پردازیم

به دنبال AMI و آسیب به سلول‌های قلبی، تعداد زیادی آنزیم و پروتئین مانند تروپونین، لاکتات دهیدروژناز، کراتین کیناز MB میوگلوبین، Copeptin و Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein از بافت قلب آزاد می‌شود. سنجش این پروتئین‌ها در سرم می‌تواند به عنوان نشانه‌گر برای تشخیص AMI مورد استفاده قرار گیرد. همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، این نشانه‌گرها را با توجه به عوامل ایجادکننده AMI به شش گروه کلی می‌توان تقسیم بندی نمود که شامل فاکتورهای مرتبط با فعالیت نوتروفیل، فعالیت اندوتلیال عروق و عوامل التهابی، نکرور سلول‌های قلبی، استرس‌های بیوکمیکال و فعالیت محور آرژنین-وازوپرسی (AVP) می‌باشد.



پروتئین **troponin (Tn)** دارای سه زیر واحد troponin T، troponin I، و troponin c می‌باشد و انقباض عضله قلبی و اسکلتی را تنظیم می‌کند؛ تروپونین با اتصال به پروتئین تروپومیوزین در شیار بین رشته‌های اکتین قرار می‌گیرد و پس از اتصال

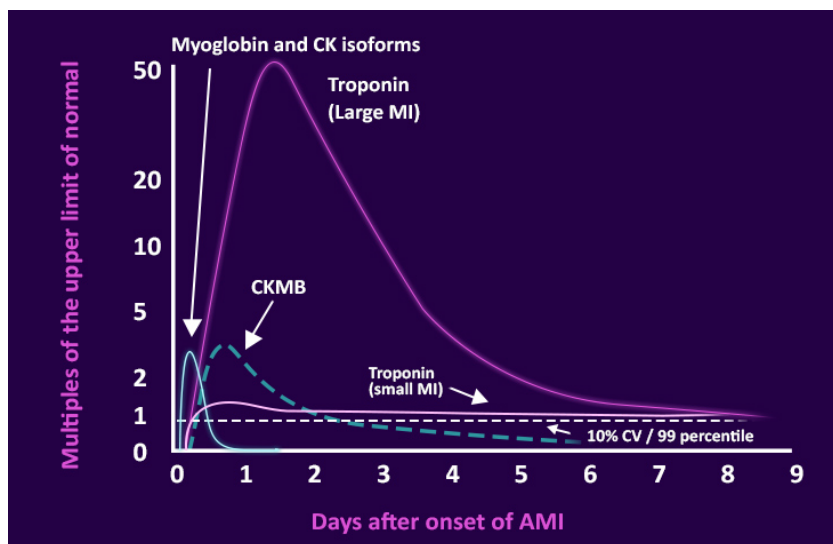
یون کلسیم به زیر واحد TnC و تغییر ساختار زیر واحد TnI، انقباض عضله صورت می‌گیرد. بررسی‌ها نشان داده است که TnI دارای سه ایزوفرم می‌باشد. دو ایزوفرم آن مربوط به بافت عضله اسکلتی است اما cardiac TnI (cTnI) مختص عضله قلبی بوده، و غلظت سرمی آن در آسیب‌های عضلانی تغییری نمی‌کند؛ بنابراین، به عنوان یک نشانگر زیستی مهم جهت تشخیص AMI مورد توجه می‌باشد؛ به طوری که ۳ تا ۱۲ ساعت بعد از آسیب به میوکارد میزان آن در سرم افزایش می‌یابد و ۵-۱۴ روز بالا باقی می‌ماند. میزان cTnI با شدت AMI همبستگی مستقیم دارد (شکل ۲) از جمله روش‌هایی که برای سنجش cardiac troponin I مورد استفاده قرار می‌گیرد می‌توان به روش‌های rapid، الکتروشیمیایی، الایزا و وکمی‌لومینسانس اشاره نمود. مقدار نرمال cTnI در افراد سالم کمتر از 0.001 µg/L می‌باشد. البته Cardiac troponin T نیز برای تشخیص AMI مورد استفاده قرار می‌گیرد اما در مقایسه با cardiac troponin I اختصاصیت کمتری دارد، زیرا به میزان کمی در عضله اسکلتی نیز بیان می‌شود و ممکن است به دنبال آسیب به عضلات اسکلتی افزایش یابد. مقدار نرمال آن کمتر از 0.02 µg/L می‌باشد.



شکل ۲. همبستگی بین غلظت cTnI و شدت AMI

آنزیم کراتین کیناز (CK) نشانگر زیستی دیگری می‌باشد که در تشخیص AMI مورد بررسی قرار می‌گیرد. این آنزیم کراتین فسفات را دفسفریله کرده و انرژی مورد نیاز برای بازسازی ATP را در سلول‌های مختلف فراهم می‌کند. کراتین کیناز به صورت پروتئین دایمری است که از دو زیر واحد B و M تشکیل شده و دارای چند ایزوآنزیم می‌باشد. ایزوآنزیم CK-BB در سیستم عصبی مرکزی، ایزوآنزیم CK-MM و CK-MB در عضلات اسکلتی و عضله میوکارد قلب یافت می‌شود (CK-MM جزء اصلی عضله اسکلتی است و بیشترین میزان CK-MB در عضله قلبی است). بنابراین به دنبال آسیب‌های عضلانی مانند رابدومیولیز، تروما، ورزش‌های سنگین، ناهنجاری‌های مزمن عضلانی مانند میوپاتی‌ها و آسیب به میوکارد مانند AMI میزان پلاسمایی CK-MB افزایش می‌یابد؛ اما به دلیل اینکه میوکارد بیشترین درصد CK-MB را دارا می‌باشد، افزایش و کاهش سریع میزان CK-MB می‌تواند ناشی از AMI باشد، به طوری که ۳ تا ۱۲ ساعت بعد از شروع علائم AMI افزایش می‌یابد و پس از ۴۸ تا ۷۲ ساعت به میزان نرمال بر می‌گردد. بنابراین سنجش افزایش سریع میزان CK-MB به همراه افزایش میزان troponin I, T و تغییرات الکتروکاردیوگرام می‌تواند در تشخیص AMI مورد استفاده قرار گیرد (شکل ۳). از جمله روش‌هایی که برای سنجش CK-MB

مورد استفاده قرار می‌گیرد می‌توان به روش Spectrophotometric، الایزا، کمی لومینسانس اشاره نمود. مقدار نرمال CK-MB ۰ تا ۵ ng/ml می‌باشد.



شکل ۳. ارتباط بین غلظت cTnI و CKMB در AMI

میوگلوبین نشانگر زیستی دیگریست که در بررسی AMI مورد سنجش قرار می‌گیرد. میوگلوبین در انتقال و ذخیره اکسیژن نقش دارد و علاوه بر عضله قلبی در عضله اسکلتی نیز وجود دارد، بنابراین یک نشانگر زیستی اختصاصی برای AMI محسوب نمی‌شود. میوگلوبین در مراحل اولیه AMI افزایش می‌یابد و بعد از ۲۴ ساعت به میزان نرمال باز می‌گردد. این نشانگر برای تشخیص AMI نسبت به اندازه گیری CK-MB از حساسیت بیشتری برخوردار است اما اختصاصیت آن کمتر است و ممکن است در تروما، التهاب و یا تغییرات ایسکمیک عضلات اسکلتی غیر قلبی افزایش یابد. مزیت اندازه گیری میوگلوبین نسبت به CK-MB این است که در برخی از بیماران به سرعت افزایش می‌یابد و می‌تواند در تشخیص سریع AMI اهمیت داشته باشد. میزان نرمال میوگلوبین ۷۲-۲۵ ng/ml می‌باشد.

Myosin-Binding Protein C نشانگر زیستی دیگریست که دارای سه ایزوفرم است و ایزوفرم cardiac myosin-binding protein C (cMyC) مختص بافت قلب می‌باشد. پروتئین cMyC برای عملکرد و ساختار سارکومر قلبی ضروری است و در مقایسه با cardiac troponin، به میزان بیشتری در بافت میوکارد وجود دارد، بنابراین برای تشخیص آسیب به میوکارد اختصاصیت بالایی دارد. همچنین در AMI سریع تر از cTn افزایش می‌یابد، بنابراین در تشخیص سریع AMI حائز اهمیت می‌باشد، به طوریکه سنجش cMYC در بیمارانی که کمتر از سه ساعت از شروع درد قفسه سینه آن‌ها گذشته باشد، درمقایسه با cTnT ارجح است. از روش‌های ایمنونواسی برای سنجش آن استفاده می‌گردد.

لاکتات دهیدروژناز (به اختصار LDH) نشانگر زیستی دیگری می‌باشد که در تشخیص AMI مورد استفاده قرار می‌گیرد. LDH آنزیمی است که در فرایند تنفس سلولی و تولید انرژی نقش دارد و دارای ۵ ایزوآنزیم می‌باشد که ایزوآنزیم LDH-1 آن در بافت قلب وجود دارد اما اختصاصی قلب نیست. غلظت LDH-1 در سرم ۶ تا ۱۲ ساعت بعد از شروع درد قفسه سینه افزایش می‌یابد و بعد از ۸ تا ۱۴ روز به میزان طبیعی باز می‌گردد. با توجه به اینکه LDH حساسیت و اختصاصیت کمی دارد، از آن بیشتر برای تشخیص MI حاد (acute) از تحت حاد (subacute) در بیمارانی که تروپونین مثبت و CK-MB منفی دارند، استفاده می‌گردد. همچنین سنجش نسبت LDH1/LDH2 در مقایسه با LDH1 جهت تشخیص AMI اختصاصیت بیشتری دارد.

Copeptin و Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein (FABP) دو نشانگر زیستی دیگر می‌باشند که ممکن است جهت تشخیص سریع AMI مؤثر باشند. FABP در جذب، انتقال و متابولیسم اسیدهای چرب بلند زنجیر نقش دارد. انواع مختلفی از FABP های اختصاصی بافت وجود دارد که شامل نوع قلبی، کبدی، روده‌ای و ... می‌باشد. غلظت بالای از Heart-(H-FABP) Type Fatty Acid-Binding Protein در سیتوپلاسم کاردیومیوسیت‌ها وجود دارد و ۳۰ تا ۹۰ دقیقه بعد از آسیب قلبی در خون افزایش می‌یابد و بعد از ۲۴ تا ۳۶ ساعت به میزان طبیعی باز می‌گردد، بنابراین می‌تواند جهت تشخیص سریع AMI مورد استفاده قرار گیرد اما در مقایسه با cTnI اختصاصیت کمتری دارد. در مقایسه با میوگلوبین، سنجش H-FABP به دلیل اختصاصیت بیشتر و آزادسازی سریع‌تر ارجح است. از روش الایزا برای تشخیص این مارکر استفاده می‌گردد.

کوپپتین (Copeptin) پپتیدی است که به دنبال برش انتهای C ترمینال arginine vasopressin (AVP) حاصل می‌شود و مقدار آن در AMI افزایش می‌یابد، بنابراین می‌تواند برای تشخیص مرحله حاد AMI مورد سنجش قرار گیرد اما اختصاصیت بالایی ندارد، زیرا به دنبال نارسایی کلیوی، عفونت خون (سپسیس) و آسیب مغزی نیز افزایش می‌یابد. نتیجه منفی آزمایش کوپپتین ارزش بیشتری دارد زیرا نتیجه منفی هر دو آزمایش تروپونین و کوپپتین برای رد تشخیص AMI بسیار ارزشمند است. سنجش Copeptin با استفاده از روش‌های ایمنونواسی انجام می‌گیرد.

از بین نشانگرهای زیستی که مورد بحث قرار گرفت، سنجش cardiac troponin I و CK-MB در بالین متداول‌تر می‌باشد و با توجه به اختصاصیت بالاتر cTnI ، سنجش آن بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. علاوه بر نشانگرهای زیستی اشاره شده، از چندین ملکول دیگر نیز در تشخیص AMI استفاده شده است. در جدول ۱ ویژگی‌ها و اهمیت هر یک از نشانگرهای زیستی که در تشخیص AMI مورد استفاده می‌باشند به شکل خلاصه ارائه گردیده است.

نام	نام اختصاری	اختصاصیت	زمان تقریبی اوج	توضیح
Cardiac troponin I	cTnI	اختصاصیت بالایی جهت تشخیص AMI دارد و به عنوان standard marker شناخته می‌شود.	۳ تا ۱۲ ساعت بعد از آسیب به میوکارد افزایش می‌یابد، در عرض ۱۲-۲۸ ساعت به اوج می‌رسد و ۵-۱۴ روز بالا باقی می‌ماند.	پروتئین تروپونین دارای سه زیر واحد troponin I, troponin T و troponin c می‌باشد که با اتصال به پروتئین تروپومیوزین در شیار بین رشته‌های اک틴 قرار می‌گیرد و در فرایند انقباض عضله نقش دارد. TnI دارای سه ایزوفرم می‌باشد. دو ایزوفرم آن مربوط به بافت عضله اسکلتی و ایزوفرم cardiac TnI مختص عضله قلبی می‌باشد.
Cardiac troponin T	cTnT	در مقایسه با cTnI اختصاصیت کمتری دارد.	۳ تا ۱۲ ساعت بعد از آسیب به میوکارد افزایش می‌یابد، در عرض ۱۲-۴۸ ساعت به اوج می‌رسد و ۵-۱۲ روز بالا باقی می‌ماند.	Cardiac troponin T پروتئینی است که مانند cTnI در فرایند انقباض عضله قلبی نقش دارد و علاوه بر عضله قلبی، به میزان کمی در عضله اسکلتی نیز بیان می‌شود.
کراتین کیناز MB	CK-MB	در مقایسه با cTnI اختصاصیت کمتری دارد.	۳ تا ۱۲ ساعت بعد از شروع علائم AMI افزایش می‌یابد، در عرض ۲۴ ساعت به اوج می‌رسد و پس از ۲۸ تا ۴۸ ساعت به میزان نرمال بر می‌گردد.	آنزیم CK-MB کراتین فسفات را دفسفرله کرده و انرژی مورد نیاز برای بازسازی ATP را در سلول‌های مختلف فراهم می‌کند، دارای چند ایزوآنزیم می‌باشد که ایزوآنزیم CK-MB در عضلات اسکلتی و میوکارد قلب یافت می‌شود.
میوگلوبین		به دلیل اینکه در عضله اسکلتی نیز وجود دارد، جهت تشخیص AMI اختصاصی نیست و ممکن است در تروما یا ایسکمی عضله اسکلتی نیز افزایش یابد.	۲ ساعت بعد از شروع AMI افزایش می‌یابد و پس از ۲۴ ساعت به میزان نرمال بر می‌گردد.	میوگلوبین در انتقال و ذخیره اکسیژن در عضله قلبی و اسکلتی نقش دارد. جهت تشخیص AMI سنجش آن نسبت به CK-MB از حساسیت بیشتری برخوردار است اما اختصاصیت کمتری دارد.
Cardiac Myosin-Binding Protein C	cMYC	مانند cTnI اختصاصیت بالایی دارد و افزایش و کاهش سریع دارد.	سریع تر از cTnI افزایش و کاهش می‌یابد.	پروتئین cMYC برای عملکرد و ساختار سارکومر قلبی ضروری است. در مقایسه با cardiac troponin، به میزان بیشتری در بافت میوکارد وجود دارد و در تشخیص سریع AMI حائز اهمیت می‌باشد.
لاکتات دهیدروژناز	LDH	اختصاصیت کمی دارد و بیشتر برای تشخیص نوع حاد و تحت حاد MI مورد سنجش قرار می‌گیرد.	۶ تا ۱۲ ساعت بعد از شروع علائم AMI افزایش می‌یابد، در عرض ۴۸ تا ۷۲ ساعت به اوج می‌رسد و پس از ۸ تا ۱۴ روز به میزان نرمال بر می‌گردد.	LDH آنزیمی است که در فرایند تنفس سلولی و تولید انرژی نقش دارد و دارای ۵ ایزوآنزیم می‌باشد که ایزوآنزیم LDH-1 آن در بافت قلب وجود دارد اما اختصاصی قلب نیست. سنجش نسبت LDH1/LDH2 در مقایسه با LDH1 جهت تشخیص AMI اختصاصیت بیشتری دارد.
Heart-Type Fatty Acid Binding Protein	H-FABP	در مقایسه با cTn اختصاصیت کمتری دارد.	۱ ساعت پس از شروع علائم AMI افزایش می‌یابد، در عرض ۴ تا ۶ ساعت به اوج می‌رسد و پس از ۲۴ تا ۳۶ ساعت به میزان نرمال بر می‌گردد.	پروتئین Heart-Type Fatty Acid Binding Protein (HFABP) در سیتوپلاسم کاردیومیوسیت‌ها غلظت بالایی دارد و جهت تشخیص AMI سنجش H-FABP در مقایسه با میوگلوبین به دلیل اختصاصیت بیشتر و آزادسازی سریع‌تر ازجج است.
کوپتین (Copeptin)		اختصاصیت کمی دارد و ممکن است در سیمپس، اسب مغزی و نارسانی کلیوی نیز افزایش یابد.	۱ تا ۲ ساعت پس از شروع علائم AMI به اوج می‌رسد و پس از ۱۲ تا ۲۶ ساعت میزان آن کاهش می‌یابد.	کوپتین پیشدی است که به دنبال برش انتهای C ریمینال arginine vasopressin (AVP) حاصل می‌شود و نتیجه منفی تست تروپونین و تست کوپتین برای رد تشخیص AMI بسیار ارزشمند است.

تحقیق برای شناسایی نشانگرهای زیستی تشخیصی (diagnostic) و پیش‌گویی کننده (prognostic) برای AMI با سرعت زیادی در حال توسعه است. از نشانگرهایی که ممکن است در آینده در آزمایشگاه‌های تشخیصی مورد استفاده قرار گیرند می‌توان به ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPS)، میرناها (microRNA) و آنتاگونست گیرنده اینترلوکین-۱ (IL-1ra) اشاره نمود.

منابع

- 1- Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Myocardial Infarction. Yuling Wu, Nana Pan, Yi An, Mengyuan Xu, Lijuan Tan, and Lijuan Zhang. Front Cardiovasc Med. 2020; 7: 617277.
- 2- Adverse Cardiac Remodeling after Acute Myocardial Infarction: Old and New Biomarkers. Alexander E Berezin, Alexander A Berezin. Dis Markers ۲۰۲۰ Jun 12;2020:1215802.
- 3- Cardiac biomarkers in acute myocardial infarction. Sally J Aldous. Int J Cardiol. 2013 Apr 15;164(3):282-94.