

بیومارکرهاى شیمیایی تشخیصی و پیش آگهی سندروم کرونر حاد

● دکتر مرجان خورسند

استادیار بیوشیمی بالینی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز



● دکتر محمد علی تخشید

استاد تمام بیوشیمی بالینی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز



takhshidma@sums.ac.ir

● فروغ ایران پاک

کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز



□ خلاصه

آگهی ACS مورد توجه قرار دارند. در این مقاله مروری به جایگاه کنونی این مارکرها در تشخیص و پیش آگهی ACS پرداخته می شود.

کلمات کلیدی: سندروم کرونر حاد، تروپونین های قلبی، کراتین کیناز MB، پروتئین واکنش گر C، میوگلوبین، پپتید ناتریورتیک نوع B

□ مقدمه

بیماری های قلبی عروقی از مهم ترین علل مرگ و میر در جهان می باشند. در اغلب موارد اولین تظاهر بیماری های قلبی، سندروم حاد کرونر (acute coronary syndrome; ACS) می باشد. ACS شامل طیفی وسیعی از اختلالات ناشی از تشکیل پلاک های آترواسکلروز در عروق کرونر قلب است که با توجه به وسعت گرفتگی و علائم بالینی، از آنژین ناپایدار تا انفارکتوس میوکارڈ بدون افزایش قطعه St (NStEMI) و با افزایش قطعه St (StEMI) را شامل می گردد. تشخیص زود هنگام، طبقه بندی خطر و مداخله درمانی به موقع

بیماری های قلبی عروقی مهم ترین علت مرگ و میر در سراسر جهان می باشند. سندروم کرونر حاد (Acute coronary syndrome (ACS)) از شایع ترین بیماری های قلبی است که ناشی از آترواسکلروز و تشکیل پلاک در عروق کرونر می باشد. ACS، طیفی وسیعی از اختلالات از آنژین ناپایدار تا انفارکتوس میوکارڈ را شامل می گردد. افزایش شیوع ACS نیاز به ابزارهای تشخیصی و پیش آگهی موثر در شناخت این بیماری را افزایش داده است. امروزه بیومارکرهاى بیوشیمیایی به ابزاری مهم در جهت تشخیص، ارزیابی خطر و پیش آگهی ACS تبدیل شده اند. از جمله مهم ترین این مارکرها می توان به تروپونین های قلبی I و T اشاره کرد. روش های حساس اندازه گیری این دو بیومارکر تحولی بزرگ در تشخیص ACS ایجاد کرده است. اگر چه چالش های مربوط به استانداردسازی و تفسیر نتایج همچنان وجود دارد. علاوه بر تروپونین های قلبی، کراتین کیناز MB، مارکرهاى هورمونی و مارکرهاى التهابی نیز در تشخیص و پیش



در بهبود بیماران ACS از اهمیت بالایی برخوردار است و نشانگرهای زیستی نیز از جایگاه مهمی در این زمینه برخوردار هستند. با این حال، چالش‌هایی مانند ویژگی، استانداردسازی و تفسیر همچنان وجود دارد (۱).

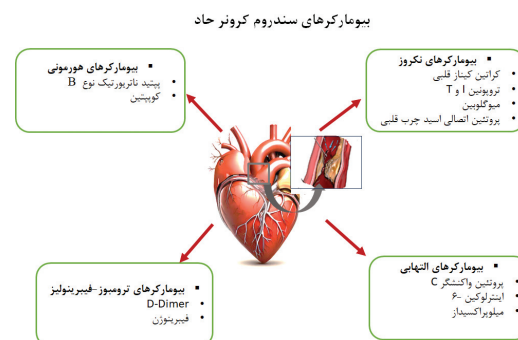
یک نشانگر قلبی ایده آل باید از حساسیت کافی برخوردار باشد تا کمترین آسیب قلب را تشخیص دهد. همچنین باید اختصاصی عضله قلب باشد تا افزایش ناشی از آسیب عضلات اسکلتی رد گردد. باید اطلاعاتی در مورد شدت انفارکتوس و پیش‌آگهی بیماری را در اختیار قرار دهد و همچنین نتیجه درمان خون‌رسانی مجدد در سکتة قلبی را نشان دهد. همچنین باید توانایی تمایز بین آسیب برگشت پذیر و غیر قابل برگشت را داشته باشد و در بیمارانی که آسیب قلبی نشان نمی‌دهند نباید تشخیص داده شود. باید به تشخیص زودهنگام و دیررس کمک کند. اندازه‌گیری آن آسان، سریع، ارزان و کمی باشد و در نهایت، باید شرایط نگهداری طولانی مدت را داشته باشد و طی این زمان پایداری خود را حفظ کند. هدف از این مقاله مروری بررسی نقش بیومارکرهای آسیب میوکاردا، بیومارکرهای هورمونی، بیومارکرهای التهاب و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو در تشخیص و پیش‌آگهی ACS می‌باشد (شکل ۱) (۲).

سلول ماهیچه ای قلب آزاد و به گردش خون وارد می‌شوند. سرعت ورود این مولکول‌ها به گردش خون به اندازه و جایگاه سلولی آن‌ها بستگی دارد و پروتئین‌های سیتوپلاسمی و با اندازه کوچک مانند میوگلوبین سریع‌ترین افزایش را به دنبال سکتة قلبی نشان می‌دهند. از جمله مهم‌ترین بیومارکرهای آسیب می‌توان به تروپونین‌های قلبی، آنزیم کراتین کیناز و میوگلوبین اشاره نمود. در این مبحث به جایگاه این پروتئین‌ها در تشخیص و پیش‌آگهی ACS پرداخته می‌شود.

تروپونین‌های قلبی

واحد‌های انقباضی ماهیچه‌های اسکلتی و قلبی متشکل از اکتین، میوزین، تروپومیوزین و تروپونین‌های I، T و C می‌باشد. به دنبال نکرز ماهیچه قلب این پروتئین‌ها به گردش خون آزاد شده و مقدار آن‌ها در گردش خون افزایش می‌یابد. تروپونین C قلبی به دلیل همسانی قابل توجهی که با ایزوفرم ماهیچه اسکلتی دارد دارای ویژگی لازم به عنوان یک بیومارکر اختصاصی نیست اما تروپونین‌های I و T قلبی به دلیل اختلاف ساختاری زیادی که با نوع ماهیچه‌ای دارند می‌توانند به عنوان بیومارکر اختصاصی سکتة قلبی مورد استفاده قرار گیرند (۳).

این پروتئین‌ها در سیتوزول و دستگاه انقباضی میوسیت‌ها وجود دارند. مقدار آن‌ها در سیتوزول مشابه مقدار CK-MB است اما مقدار قابل توجهی از تروپونین در دستگاه انقباضی نیز وجود دارد. بنابراین، مقدار تروپونین‌های قلبی در هر گرم میوکاردا ۱۵-۱۳ برابر بیشتر از مقدار CK-MB است. این تفاوت غلظت می‌تواند حساسیت بالاتر تروپونین‌های قلبی را در مقایسه با CK-MB در دوره اولیه و سطح بالای آن‌ها در خون محیطی را با وجود سطح طبیعی CK-MB پس از آسیب بافت میوکاردا توضیح دهد. در یک فرد سالم سطوح پایینی از تروپونین‌های قلبی وجود دارد، اما در صورت آسیب میوسیت به دلیل رها شدن از سیتوزول در مرحله اول و از دستگاه انقباضی در مرحله دوم سطح سرمی آن در عرض ۴-۲ ساعت پس از آسیب حاد میوکاردا افزایش می‌یابد در ۲۴ ساعت به اوج خود می‌رسد و برای ۲ تا ۳ هفته بالا می‌ماند. دلیل افزایش طولانی



شکل ۱: بیومارکرهای تشخیص و پیش‌آگهی سندروم کرونر حاد

بیومارکرهای آسیب میوکاردا

بیومارکرهای آسیب میوکاردا شامل پروتئین‌هایی در سلول‌های میوکاردا قلب است که به دنبال آسیب سلولی از

مدت، ادامه انتشار cTn از دستگاه انقباضی است (۲).
از سال ۲۰۰۰ از این دو بیومارکر به عنوان یک معیار اختصاصی و در کنار شرایط بالینی و الکتروکاردیوگرافی (ECG) برای تشخیص انفارکتوس میوکارد (MI) استفاده شده است. سنجش های اولیه تروپونین های قلبی اگر چه از اختصاصیت خوبی برخوردار بودند ولی حساسیت پایینی داشتند. امروزه آزمایش های جدید تروپونین می توانند حتی سطوح بسیار پایین تروپونین را تشخیص دهند. به عنوان مثال، حساسیت سنجش تروپونین I در کیت Singulex ۰/۰۸ نانوگرم در لیتر، در Abbott Architect ۲ نانوگرم در لیتر و تروپونین T در Roche Elecsys ۵ نانوگرم در لیتر است. این مقادیر نشان دهنده حساسیت بالایی است که تروپونین ها را می توان با غلظت های ده برابر بالاتر از مقادیر قدیمی اندازه گیری کرد. بنابراین، اکنون می توان مقادیر تروپونین را در افراد سالم اندازه گیری کرد (۴).

بر اساس ESC، برای تشخیص AMI بر اساس افزایش تروپونین اگر افزایش تروپونین ابتدا اتفاق بیفتد، افزایش بیش از ۲۰ درصدی لازم است، یا در بیماران با مقدار شروع پایین تروپونین باید ۵۰ درصد افزایش یابد. در تروپونین های با دقت کمتر، آزمایش دوم نباید زودتر از ۶ ساعت انجام شود. در حالی که در روش های حساس تکرار دوم را می توان در عرض ۲-۳ ساعت انجام داد. مقدار نرمال تروپونین به مدت ۳ ساعت دارای ارزش اخباری منفی ۹۹ درصد است (۵). البته حساسیت و ارزش پیش بینی منفی بالا از طرفی موجب کاهش ویژگی و ارزش پیش بینی گویی مثبت این روش در مقایسه با اندازه گیری های متداول تروپونین های قلبی می گردد (۶). به دلیل حساسیت بالا، دستورالعمل های ESC 2020، الگوریتم های «حذف» و «تایید» سریع را توصیه می کنند (به ویژه در زمان صفر ساعت و ۱ ساعت). در واقع، انفارکتوس میوکارد غیر St-Elevation (NStEMI) را می توان در ابتدا برای hs-cTn بسیار پایین و یا عدم افزایش در یک ساعت اول رد کرد (۷).

با این حال، اختلاف قابل توجهی در نتایج روش های سنجش مختلف اندازه گیری hs-cTn مشاهده

گردیده است که نشان دهنده عدم استانداردسازی بین تولید کنندگان مختلف می باشد. این ناسازگاری به ویژه در سطوح تروپونین زیر حد تشخیص (limit of detection, LOD) و بین LOD و صدک ۹۹ نشان داده شده است در حالی که در نمونه های بالاتر از صدک ۹۹ اختلاف قابل توجهی مشاهده نشد. در نتیجه، اختلاف بین روش ها بیشتر در مورد رد کردن بیماری است در حالی که تفاوت معنی داری در مورد تایید بیماری در بین سنجش ها مشاهده نگردیده است. این اختلاف را می توان به تفاوت در حساسیت و LOD یا تفاوت در بیوانک مرجع استفاده شده توسط هر سنجش برای تعیین صدک ۹۹ نسبت داد. مسئله استانداردسازی و هماهنگ سازی بین سنجش های hs-cTn به ویژه در مورد hs-cTnI مطرح است چون توسط تولیدکنندگان مختلف ارائه می شود (۵). با توجه به تفاوت بین ایزوفرم های T و I، تروپونین I دقت تشخیصی بالاتری در تشخیص بیمارانی دارد که سریع تر مراجعه می کنند (کمتر از سه ساعت بعد از شروع درد)، در حالی که hs-cTn-T از دقت بالاتری برای تشخیص بیمارانی که دیر مراجعه می کنند برخوردار است. در نهایت، hs-cTnT در پیش آگهی مرگ و میر به هر علتی نسبت به hs-cTnI برتر است، اما پاکسازی آن به شدت تحت تاثیر نارسایی کلیوی قرار می گیرد (۸).

❑ کراتین کیناز MB (CK-MB)

کراتین کیناز ها آنزیم هایی هستند که کراتین و ATP را در سلول های عضلانی به کراتین فسفات و ADP متابولیزه می کنند. کراتین کیناز در میتوکندری و سیتوزول سلول های ماهیچه ای وجود دارد. آنزیم دیمری متشکل از دو زیر واحد M و B دارای سه ایزوآنزیم CK-MM (CK3) و CK-BB (CK1)، CK-MB (CK2) می باشد. CK-MM شکل غالبی است که در تمام بافت ها یافت می شود. CK-BB در مغز، کلیه و دستگاه گوارش وجود دارد. CK-MB را می توان در قلب، ماهیچه های اسکلتی، روده کوچک، دیافراگم، رحم و پروستات یافت. حدود ۲۰٪ از کل CK در میوکارد به شکل MB است که حساسیت و ویژگی را در تشخیص سکته قلبی ایجاد



می‌کند. این نسبت در ماهیچه‌های اسکلتی ۵ درصد است. بنابراین افزایش سطح آن در هنگام ضربه و التهاب از ویژگی آن می‌کاهد. محدودیت دیگر CK-MB این است که به دلیل وزن مولکولی بالا نمی‌تواند آسیب جزئی میوکارد را تشخیص دهد. CK-MB در عرض ۲۴ ساعت به بالاترین حد خود می‌رسد و ۹-۴ ساعت پس از آسیب میوکارد شروع به افزایش می‌کند و پس از ۷۲-۴۸ ساعت به محدوده طبیعی کاهش می‌یابد (۹).

برای سال‌ها CK-MB استاندارد طلایی در تشخیص سکته قلبی بوده است و در ۶ ساعت اولیه پس از سکته دارای ارزش پیشگویی ۹۷ درصد و حساسیت ۹۱ درصد است. اما دستورات عمل‌های فعلی انجمن قلب و عروق اروپا اندازه‌گیری آن را برای اهداف تشخیصی توصیه نمی‌کند. با توجه به کاهش نسبتاً سریع آن پس از سکته قلبی اندازه‌گیری این آنزیم می‌تواند امکان تشخیص زود هنگام انفارکتوس مجدد را نیز فراهم کند. اندازه‌گیری فعالیت CK-MB از حساسیت نسبتاً خوبی برخوردار است، اما ویژگی آن تحت تأثیر حضور این نشانگر در عضله اسکلتی است. در واقع، افزایش CK-MB ممکن است در بیماران مبتلا به تروما، رابدومیولیز، میوپاتی و نارسایی کلیه رخ دهد. برای بهبود ویژگی آن، استفاده از شاخص نسبی CK-MB پیشنهاد شد. نسبت‌های بیشتر از ۲/۵ درصد نشان‌دهنده آسیب میوکارد در نظر گرفته می‌شود (۱۰).

سنجش‌های اندازه‌گیری جرم (Mass assay) برای CK-MB تا حد زیادی جایگزین سنجش فعالیت CK-MB شده است که به دلیل ناتوانی آن‌ها در تشخیص غلظت‌های پایین CK-MB محدود شده است. علاوه بر این، روش‌های الکتروفورز و کروماتوگرافی ستونی در معرض تداخل مثبت کاذب از به اصطلاح macro-CK بودند که ناشی از پاسخ ایمنی علیه CK-MB است. به این دلایل، سنجش فعالیت CK-MB که با تکیه بر فعالیت آنزیمی است جای خود را به سنجش‌های ایمنونواسی توده‌ای حساس‌تر و اختصاصی‌تر داده است که در آن CK-MB به عنوان یک پروتئین اندازه‌گیری می‌شود (۱۱).

جدا از خواص تشخیصی، CK-MB دارای ویژگی پیش

آگهی نیز می‌باشد، چون پیک CK-MB با شدت و وسعت ضایعه و ناهنجاری‌های حرکتی دیواره قلبی ارتباط دارد بنابراین معیاری از شدت و وسعت آسیب قلبی است. علاوه بر این، اوج CK-MB به عنوان یک پیش‌بینی‌کننده بسیار قوی برای شاخص حجم سیستولیک انتهایی پس از سکته می‌باشد. سایر ارتباطات مفید شامل اوج سطوح CK-MB است که با مرگ و میر ۳ ساله در NSTEMI پس از مداخله عروق کرونر عصبی (PCI) و با بروز نادر نارسایی قلبی پس از StEMI مرتبط است. در نهایت، در میان بیماران سکته قلبی که تحت آنژیوگرافی کرونر قرار می‌گیرند، افرادی که دارای $\log(\text{CK-MB}) > 4.7$ قبل از عمل هستند مستقل از سایر ریسک فاکتورها، احتمال بروز آسیب حاد کلیه ناشی از ماده حاجب را افزایش می‌دهد (۱۰).

ميوگلوبين

ميوگلوبين با وزن مولکولی ۱۶/۸ کیلو دالتون به وفور در سيتوپلاسم سلول‌های ماهیچه‌های قلبی و اسکلتی وجود دارد. اندازه کوچک و جایگاه سيتوپلاسمی موجب آن شده که این مارکر به فاصله کوتاهی بعد از آسیب‌های سلول‌های میوکارد به گردش خون وارد گردد. در واقع ميوگلوبين در ۳۰ دقیقه اول بعد از سکته، به سرعت از میوکارد آزاد می‌شود و مقدار آن در گردش خون سریع افزایش می‌یابد بنابراین یک نشانگر زیستی مهم در رد زود هنگام سکته قلبی است. این نشانگر در تمام بیماران سکته قلبی طی ۶ تا ۱۰ ساعت افزایش یافته و در ۱۲ ساعت به اوج خود می‌رسد. بنابراین حساسیت تشخیصی آن در این دوره زمانی ۱۰۰ درصد است. با این وجود استفاده از ميوگلوبين به عنوان مارکر سکته قلبی با دو محدودیت عمده مواجه است. اول اینکه این مارکر به سرعت از طریق کلیه‌ها دفع و طی ۲۴ ساعت به مقدار طبیعی خود بر می‌گردد لذا برای تشخیص سکته در افرادی که مراجعه دیر دارند مناسب نیست. به علاوه وجود ميوگلوبين در بافت ماهیچه‌ای سبب شده است که به دنبال آسیب‌های عضلانی نیز مقدار آن در جریان خون افزایش یابد از این رو از ویژگی لازم در تشخیص سکته قلبی برخوردار نیست. از این رو به جهت بالینی نتیجه منفی ميوگلوبين که به معنی رد سکته است اهمیت دارد و نه نتیجه مثبت آن. در کنار تشخیص، ميوگلوبين در ارزیابی وسعت سکته



و خون‌رسانی مجدد نیز مفید است (۲).

□ پروتئین اتصال‌ی اسید چرب قلبی (hFABP)

پروتئین اتصال‌ی اسید چرب قلبی (hFABP)، یک پروتئین ۱۵ کیلو دالتونی و محلول در سیتوپلاسم سلول‌های ماهیچه‌ای قلب و مسئول انتقال درون سلولی اسیدهای چرب است. hFABP پس از آسیب میوکارد در غلظت‌های زیادی در پلاسما آزاد می‌شود و در عرض ۱ ساعت پس از آسیب، شروع به افزایش می‌کند و در ۶ تا ۸ ساعت به اوج خود می‌رسد و طی ۱۲ تا ۲۴ ساعت به مقدار طبیعی بر می‌گردد. این مارکر نسبت به میوگلوبین در تشخیص سکته قلبی مفیدتر است. برخی از مطالعات ادعا کرده‌اند که hFABP حساسیت بالاتری نسبت به cTn منفرد دارد (به ویژه در ۳ تا ۶ ساعت پس از انفارکتوس میوکارد). هرچند که به دلیل تعداد کم جمعیت بیماران مورد مطالعه، حد آستانه متغیر، روش‌های سنجش مختلف و تفاوت در زمان انجام آزمایش، ناهمگونی زیادی بین نتایج وجود دارد. به طور کلی، برخی مطالعات بر توانایی hFABP در رد زودرس انفارکتوس میوکارد تاکید دارند. با این حال، لزوم وجود یک نشانگر زیستی اضافی در کنار تروپونین‌های قلبی مورد تردید قرار دارد، زیرا معتقد هستند که سنجش hFABP به همراه تروپونین نسبت به اندازه‌گیری تروپونین به تنهایی از حساسیت و ویژگی بالاتری برخوردار نمی‌باشد (۱۲).

□ بیومارک‌های هورمونی

پپتید ناتریورتیک نوع (BNP) B

BNP، هورمونی که به دلیل اختلال عملکرد میوکارد توسط بطن‌ها تولید می‌شود. عملکردهای آن شامل ممانعت از سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون، افزایش دفع کلیوی سدیم و کاهش مقاومت عروقی است. غلظت BNP در ۲۴ ساعت اولیه پس از سکته قلبی در بیماران مبتلا به StEMI به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد و متعاقباً به سطح نسبتاً پایداری می‌رسد. ممکن است یک اوج دوم در سطوح BNP حدود ۵ روز بعد وجود داشته باشد، که احتمالاً نشان‌دهنده روند بازسازی مداوم است. تحقیقات گسترده‌ای که در مورد BNP انجام شده است اهمیت آن را به عنوان یک مارکر

پیش‌آگهی به دنبال سکته قلبی آشکار ساخته است. BNP نیمه عمر نسبتاً کوتاهی دارد، اما بخش N ترمینال پپتید (NT-proBNP)، قطعه‌ای بانیمه عمر طولانی‌تر در پلاسماست که به راحتی اندازه‌گیری می‌شود. در بیماران مبتلا به ACS غیر St-elevation، افزایش NT-proBNP می‌تواند شاخصی از مرگ و میر باشد. همچنین ارتباط نزدیکی با میزان ایسکمی میوکارد نشان می‌دهد و مرگ و میر کوتاه مدت و بلندمدت را در میان موارد ACS پیش‌بینی می‌کند. در مطالعه روی بیماران مبتلا به ACS با افزایش St یافته‌ها نشان داد که بیماران که سطح BNP آن‌ها در فاصله زمانی ۲۴ ساعت بعد از سکته کمتر از حد برش (cut-off) بود، نرخ مرگ و میر شش ماهه ۱/۴ درصد داشتند، در حالی که آن‌هایی که سطح BNP بالاتر از حد برش داشتند، نرخ مرگ و میر آن‌ها ۸/۴ درصد بود. علاوه بر این، خطر مرگ و میر یا نارسایی احتقانی قلب برای بیماران زیر حد برش ۳/۶ درصد در مقایسه با ۱۶/۳ درصد برای بیماران بالای حد برش بود (۱۳).

□ کوپپتین

کوپپتین بخشی از پیش‌ساز هورمون وازوپرسین است که پس از جدا شدن از پیش‌ساز همراه با وازوپرسین به گردش خون ترشح می‌گردد. از این رو اندازه‌گیری کوپپتین یک روش ارزشمند ارزیابی غلظت‌های پلاسمایی وازوپرسین می‌باشد. نشان داده شده است که ترکیب نتایج کوپپتین در کنار cTnI، حذف انفارکتوس حاد میوکارد را با ارزش پیشگویی منفی بیش از ۹۹ درصد را در بیماران ACS که مراجعه زود هنگام دارند، ممکن می‌سازد. همچنین نشان داده شده است که سطح بالای کوپپتین و cTnI یک شاخص مستقل از مرگ و میر در طی ۶ ماه می‌باشد. به طور خلاصه، شواهد اخیر نشان می‌دهد که کوپپتین ممکن است مزایای تکمیلی برای cTn در رد کردن سریع بیماران مشکوک ACS داشته باشد (۱۴).

□ بیومارک‌های التهابی

پروتئین واکنشگر (CRP) C

آرترومبوز، به عنوان عامل اصلی ACS، عمدتاً ناشی



از التهاب است. CRP به عنوان شاخصی از التهاب فاز حاد احتمالا می تواند افزایش خطر بیماری قلبی عروقی را در افراد مبتلا به آترواسکلروز ارزیابی کند. همچنین سطوح پلاسمایی CRP می تواند احتمال سکته قلبی و مغزی را در آینده تخمین بزند. استاتین ها در کنار کاهش سطح کلسترول پتانسیل کاهش سطح CRP را دارند لذا CRP یک تست ارزشمند برای ارزیابی خطر حوادث قلبی عروقی می باشد. علاوه بر این، در بیماران آنژین ناپایدار با سطوح CRP بیش از ۳ میلی گرم در لیتر در هنگام ترخیص از بیمارستان، خطر بستری مجدد در طی یک سال را افزایش می دهد. همچنین، در یک مطالعه آینده نگر بر روی افرادی که تحت درمان تهاجمی اولیه برای NSTEMI قرار گرفتند، سطوح CRP بالای ۱۰ میلی گرم در زمان بستری با احتمال بالاتری از مرگ در طول یک دوره پیگیری متوسط ۲۰ ماهه مرتبط بود (۱۵).

□ اینترلوکین -۶ (IL-6)

IL-6، مانند CRP، نقش اصلی در آبشار التهابی دارد و به عنوان یک بیومارکر التهابی می تواند نقش مهمی در تشخیص، عوامل خطر و پیش بینی نتیجه در بیماران مبتلا به سکته قلبی داشته باشد. افزایش بیان IL-6 در بیماران ACS نشان داده شده است و سطوح آن با حوادث نامطلوب قلبی مرتبط است، که پتانسیل آن را به عنوان یک هدف درمانی در بیماری ایسکمیک قلبی ناپایدار نشان می دهد. مشخص شده است که آنتاگونیست های گیرنده IL-6 باعث بهبود پاسخ التهابی و آزادسازی cTn پس از PCI در بیماران مبتلا به NSTEMI می شوند. این بهبود مستقل از مهار فعال سازی سلول های اندوتلیال است (۱۶).

□ میلوپراکسیداز (MPO)

میلوپراکسیداز (MPO) آنزیمی است که در طول التهاب از نوتروفیل ها و ماکروفاژها به مایع خارج سلولی ترشح می شود. MPO در پاتوفیزیولوژی بسیاری از بیماری ها از جمله آترواسکلروز نقش دارد. علاوه بر این، به عنوان یک هدف درمانی احتمالی در برابر بیماری های قلبی عروقی نیز

مورد مطالعه قرار گرفته است. بیان MPO توسط ماکروفاژها در واسطه های پیش التهابی مانند فاکتور تحریک کننده کلنی ماکروفاژ گرانولوسیت افزایش می یابد. اندازه گیری MPO در ۶ ساعت یک قابلیت تشخیصی قابل توجهی را در تمایز بیماران ACS از سایر بیماران قلبی عروقی دارد (۱۷). علاوه بر این، ارتباطی بین سطوح MPO و وجود پلاک های عروق کرونر ناپایدار و همچنین سطوح بالای MPO در هنگام پذیرش می تواند نشان دهنده خطر ابتلا به عوارض در بیماران مبتلا به ACS باشد. به علاوه، سطوح MPO ارتباط معکوس با عملکرد سیستمولیک بطن چپ در بیماران بستری شده به دلیل ACS دارد. همچنین نشان داده است که MPO می تواند مرگ و میر بیماران مبتلا به ACS و به ویژه برای افراد سیگاری را بدون توجه به سایر عوامل خطر کلاسیک قلبی عروقی مانند سن، فشار خون بالا و دیابت، قابلیت پیش بینی کند. درک بهتر قابلیت تشخیصی و پیش آگهی MPO برای بیماران مبتلا به ACS می تواند توسعه مطالعات بالینی آینده و مهار احتمالی مسیرهای التهاب و استرس اکسیداتیو مرتبط با MPO را با اهداف درمانی تسهیل کند (۱۰).

□ بیومارکرهای ترومبوز - فیبرینولیز

D-Dimers

در حالی که D-Dimer ها به طور سنتی به عنوان نشانگر تشخیصی ترومبوآمبولی وریدی به کار می روند، به دلیل نقش ترومبوز در ایجاد انفارکتوس میوکارد، در تشخیص و پیش آگهی سندروم حاد کرونر نیز مورد توجه قرار گرفته است. یک مطالعه اخیر، این نشانگر زیستی را، به عنوان یک ابزار تشخیصی بالقوه، برای تشخیص انفارکتوس میوکارد از آنژین ناپایدار مطرح کرده است. در واقع، حد آستانه تعیین شده d-dimers ۵۴۸ نانوگرم در میلی لیتر، با حساسیت ۹۱/۲٪ درصد و ویژگی ۶۳/۴٪ درصد برای افتراق انفارکتوس میوکارد از آنژین ناپایدار تعیین شده است. در مقابل، یک مطالعه اخیرا نشان داده است که توانایی تشخیصی دیمرها برای افتراق بین انفارکتوس میوکارد و درد قفسه سینه با

علت غیر کرونری متوسط است، مگر اینکه مقادیر از ۹۵٪ تجاوز کنند. با این حال، همین مطالعه توانایی پیش آگهی d-dimer را برای تشخیص عود انفارکتوس میوکارد و مرگ به هر علت را نشان داد. در نهایت، یک مطالعه متاآنالیز شامل ۵ مطالعه، نشان داده است که STEMI، سطوح بالای d-dimer با طولانی شدن مدت بستری در بیمارستان و عوارض جانبی مرتبط است (۱۰).

□ فیبری نوژن

فیبری نوژن یک فاکتور انعقادی است که در کبد تولید می شود و بر فرآیندهایی مانند تشکیل لخته، تجمع پلاکت ها و سیستم فیبری نولیز تاثیر می گذارد. فیبری نوژن از طریق برهمکنش با سیتوکین ها به پاسخ التهابی کمک می کند و بر پیشرفت بیماری قلبی عروقی تاثیر می گذارد. علاوه بر این، محصولات تخریب فیبری نوژن می توانند با ترویج تکثیر سلول های عضله صاف، تنگی مجدد عروق کرونر را القا کنند همچنین افراد مبتلا به سندروم حاد کرونری که دارای سطوح پایه فیبری نوژن بالایی هستند، در معرض خطر بیشتر عوارض جانبی قلبی قرار دارند. فیبری نوژن از طریق های مختلفی باعث افزایش خطر قلبی عروقی می گردد که از جمله می توان به تحریک تجمع پلاکت ها، ایجاد فیبرین و افزایش ویسکوزیته پلاسما اشاره نمود (۱۸).

□ سیستماتین C

سیستماتین C پپتید کوچک ۱۳ کیلو دالتونی است و یک مهار کننده سیستمین پروتئاز می باشد. این پپتید توسط سلول های دارای یک هسته در جریان خون ترشح می شود. سپس آزادانه بدون اینکه ترشح شود، از طریق گلوامرول کلیه فیلتر شده و تقریباً به طور کامل به اسیدهای آمینه در لوله پروگزیمال کاتابولیز می شود. از این رو سیستماتین C به عنوان یک نشانگر زیستی احتمالی برای بیماری کلیوی شده است. رابطه متقابل سیستماتین C با بدتر شدن عملکرد کلیه، به عنوان یک

پیش بینی کننده برای مرگ و میر، در بیماران با سندروم حاد کرونری مورد مطالعه قرار گرفته است. ارتباط معناداری بین سیستماتین C و خطر طولانی مدت (۲/۵ سال) بیماری عروق کرونر، نارسایی قلبی، بستری شدن در بیمارستان یا انفارکتوس میوکارد برای بیماران مبتلا به سندروم حاد کرونری نشان داده شده است (۱۹). علاوه بر این، ارتباط بین میزان سیستماتین C و مرگ به هر علت در یک بازه زمانی ۴ ساله در سندروم حاد کرونر نشان داده است. همچنین یک مطالعه متاآنالیز ارتباط راه پوست با مرگ و میر و عوارض جانبی عمده قلبی را نشان داده است (۲۰).

□ نتیجه گیری

سکته قلبی نرخ مرگ و میر بالایی در سراسر جهان دارد. تشخیص سریع و مطمئن این بیماری با استفاده از بیومارکرها می تواند به کاهش مرگ و میر ناشی از آن منجر گردد. با این وجود بیومارکری که با تعریف ایده آل بیومارکر قلبی مطابقت داشته باشد، هنوز کشف نشده است. در حال حاضر، hs-cTnI و hs-cTnT، که امکان اندازه گیری غلظت های پایین cTn را با دقت بالا فراهم می کنند، استاندارد طلایی در تشخیص AMI هستند و دارای ارزش پیش بینی منفی بالایی در رد بیماری در یک ساعت اول بعد از شروع درد می باشند. اما رد سریع AMI خطر AMI از دست رفته را در بیمارانی که افزایش دیررس سطوح hs-cTnT دارند به دنبال خواهد داشت. همان طور که در دستورالعمل های فعلی توصیه می شود، CK-MB و میوگلوبین دیگر در بخش اورژانس استفاده نمی شوند. با این حال، CK-MB ممکن است برای تخمین اندازه سکنه استفاده شود. در پایان اینکه تعیین بیومارکرها در بزاق و ادرار می تواند جایگزین غیرتهاجمی برای نمونه های سرمی باشد اما هنوز هیچ کیت کاملاً قابل اعتمادی برای تشخیص بیومارکرها قلبی در بزاق و ادرار موجود نیست. در آینده، ترکیب نتایج بیومارکرها مختلف به کمک استفاده از توانمندی های هوش مصنوعی می تواند جایگزین روش های کنونی در تشخیص سریع تر و دقیق تر ACS گردد.



References:

- 1- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2023;44(38):3720-826.
- 2- Aydin S, Ugur K, Aydin S, Sahin İ, Yardim M. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vascular health and risk management*. 2019;15:1-10.
- 3- Wei B, Jin J-P. Troponin T isoforms and posttranscriptional modifications: Evolution, regulation and function. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2011;505(2):144-54.
- 4- Shah AS, McAllister DA, Mills R, Lee KK, Churchhouse AM, Fleming KM, et al. Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction. *The American journal of medicine*. 2015;128(5):493-501. e3.
- 5- Karády J, Mayrhofer T, Ferencik M, Nagurney JT, Udelson JE, Kammerlander AA, et al. Discordance of High-Sensitivity Troponin Assays in Patients With Suspected Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(12):1487-99.
- 6- Gupta V, Paranzino M, Alnabelsi T, Ayoub K, Eason J, Mullis A, et al. 5th generation vs 4th generation troponin T in predicting major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients hospitalized for non-cardiac indications: A cohort study. *Plos one*. 2021;16(2):e0246332.
- 7- Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2020;42(14):1289-367.
- 8- Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, et al. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *European heart journal*. 2014;35(34):2303-11.
- 9- Hawkins RC, Tan HL. Comparison of the diagnostic utility of CK, CK-MB (activity and mass), troponin T and troponin I in patients with suspected acute myocardial infarction. *Singapore medical journal*. 1999;40(11):680-4.
- 10- Katsiouna M, Kourampi I, Oikonomou E, Tsigkou V, Theofilis P, Charalambous G, et al. Novel biomarkers and their role in the diagnosis and prognosis of acute coronary syndrome. *Life*. 2023;13(10):1992.
- 11- Zaninotto M, Mion MM, Novello E, Delprete E, Moretti M, Plebani M. Creatine-kinase MB mass: age and sex-associated reference limits in two different platforms that use the same method. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2009;401(1-2):162-4.
- 12- Goel H, Melot J, Krinock MD, Kumar A, Nadar SK, Lip GY. Heart-type fatty acid-binding protein: an overlooked cardiac biomarker. *Annals of medicine*. 2020;52(8):444-61.
- 13- Sadiq S, Ijaz A, Dawood MM, Sadiq T. B-type natriuretic peptide as diagnostic and prognostic marker in various forms of acute coronary syndrome. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2022;38(4Part-II):970.
- 14- Kassem M, Ayala PL, Andric-Cancarovic T, Tajsic M, Vargas KG, Bendic D, et al. Copeptin for the differentiation of type 1 versus type 2 myocardial infarction or myocardial injury. *International Journal of Cardiology*. 2024;403:131879.
- 15- Holzknacht M, Tiller C, Reindl M, Lechner I, Troger F, Hosp M, et al. C-reactive protein velocity predicts microvascular pathology after acute ST-elevation myocardial infarction. *International journal of cardiology*. 2021;338:30-6.
- 16- Huse C, Anstensrud AK, Michelsen AE, Ueland T, Broch K, Woxholt S, et al. Interleukin-6 inhibition in ST-elevation myocardial infarction: Immune cell profile in the randomised ASSAIL-MI trial. *EBioMedicine*. 2022;80.
- 17- Calmarza P, Lapresta C, Martínez M, Lahoz R, Povar J. Utility of myeloperoxidase in the differential diagnosis of acute coronary syndrome. *Archivos de cardiología de Mexico*. 2018;88(5):391-6.
- 18- Çetin M, Erdoğan T, Kırsı T, Özer S, Yılmaz AS, Durak H, et al. Predictive value of fibrinogen-to-albumin ratio in acute coronary syndrome. *Herz*. 2020;45(Suppl 1):145-51.
- 19- Wang C, Liao P, Tang C, Chen C, Zhang X. The predictive value of the triglyceride glucose index combined with cystatin C for the prognosis of patients with acute coronary syndrome. *Frontiers in endocrinology*. 2024;15:1423227.
- 20- Chen J, Yang Y, Dai C, Wang Y, Zeng R, Liu Q. Serum cystatin C is associated with the prognosis in acute myocardial infarction patients after coronary revascularization: a systematic review and meta-analysis. *BMC cardiovascular disorders*. 2022;22(1):156.

