



## بررسی سطح تروپونین I سرم و مقایسه آن با CK-MB سرم در تشخیص وقوع انفارکتوس قلبی

جمال شمسی<sup>۱</sup>، پرچهره یغمایی<sup>۱\*</sup>، میرحسین سید محمدزاده<sup>۲</sup>، سید علی حائری روحانی<sup>۱</sup>

۱- گروه زیست‌شناسی، واحد علوم تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- دانشکده علوم پزشکی، مرکز آموزشی درمانی سیدالشهدا ارومیه، بخش قلب و عروق، ارومیه، ایران

\*مسئول مکاتبات: yaghmaei\_p@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۴/۳/۲۷

تاریخ دریافت: ۹۳/۱/۱۹

### چکیده

انفارکتوس میوکارد (MI) به علت نرسیدن خون و اکسیژن کافی به یک منطقه از قلب است. نشانه‌های MI ممکن است متفاوت باشد و اکتروکاردیوگرافی نیز در حدود ۵۰ درصد از موارد غیرتشخیصی است و احتمال خطر تشخیص اشتباه وجود دارد. از این رو سنجش بیومارکرهای قلبی ضرورت دارد. در این پژوهش سطح تروپونین I (TnI) سرم در تشخیص وقوع انفارکتوس قلبی با CK-MB سرم، در ۴۰ بیمار MI و ۴۰ بیمار قلبی فاقد MI مراجعه کننده به بیمارستان قلب سیدالشهدا ارومیه بررسی و مقایسه شده است. تروپونین I با روش ایمنونانزیمومتریکی و با استفاده از کیت AccuBind و CK-MB به روش DGKC (استاندارد انجمن بیوشیمیایی آلمان) و IFCC (فدراسیون بین‌المللی شیمی بالینی و طب آزمایشگاهی) با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون با روش فتومتریک اندازه‌گیری شد. سپس تحلیل آماری نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ و آزمون t مستقل انجام گرفت. نتایج حاصل از مقایسه TnI و CK-MB بیماران دارای MI و فاقد MI نشان داد که بین TnI و CK-MB بیماران فاقد MI و دارای MI تفاوت معنی‌داری در سطح ( $P < 0.001$ ) وجود دارد. بنابراین در تشخیص و درمان به موقع انفارکتوس میوکارد استفاده از آنها ضروری می‌باشد. در این پژوهش TnI و CK-MB از لحاظ حساسیت و اختصاصیت با هم مقایسه شدند که با توجه به نتایج حساسیت و اختصاصیت TnI به ترتیب با ۱۰۰ و ۹۷/۵ درصد بیشتر از حساسیت و اختصاصیت CK-MB با ۹۱ و ۷۵ درصد بود.

کلمات کلیدی: انفارکتوس میوکارد، تروپونین I (cTnI)، CK-MB.

### مقدمه

زیر واحد پروتئینی است که زیر واحد تروپونین I به اکتین باند شده و تعامل اکتین و میوزین را مهار می‌کند [۴]. تروپونین I با وزن مولکولی ۲۴۰۰۰ دالتون، بزرگتر و اختصاصی‌تر از ۲ جزء دیگر می‌باشد [۳]. این زیر واحد در N-ترمینال خود دارای ۳۱ اسید آمینه اضافی می‌باشد که این توالی با ۴۲ و ۴۵ درصد عدم مشابهت با توالی سایر ایزوفرم‌ها امکان ساخت آنتی‌بادی مونوکلنال بسیار اختصاصی بدون واکنش متقاطع با دیگر فرم‌های غیرقلبی را بوجود آورده است در نتیجه این مارکر را به یک مارکر

در اصطلاح پزشکی انفارکتوس میوکارد (MI) عبارت از تخریب دائمی و غیرقابل برگشت قسمتی از میوکارد است که به علت از بین رفتن جریان خون و وقوع یک ایسکمی شدید در آن قسمت از قلب روی می‌دهد [۱]. این توقف گردش خون می‌تواند بطور ناگهانی بدون هیچ علائم قبلی نمایان گردد یا پس از تعدادی از حملات آنژیینی (درد قفسه سینه) نمود یابد [۲]. بیماران قلبی که افزایش بیومارکرهای نکرور از قبیل تروپونین I و CK-MB دارند، احتمال خطر بالاتری برای MI دارند [۱۹]. تروپونین مجموعه‌ای از سه



اختصاصی سکتته‌های قلبی تبدیل کرده است [۷]. حدود ۹۷ درصد از تروپونین‌های I به میوفیبریل متصل است و تنها ۳ درصد از cTnI در سیتوپلاسم آزاد است [۱۳]. غلظت تروپونین در سرم بیمارانی که فاقد بیماری قلبی می‌باشند بسیار اندک یا غیرقابل تشخیص است. تروپونین I پس از مرگ سلول میوکارد بر اثر ایسکمی، طی ۴-۳ ساعت، ابتدا از سیتوزول و سپس از میوفیبریل‌های قلب جهت ترمیم، آزاد می‌گردند و بعد از ۲۴-۱۰ ساعت به حداکثر میزان خود می‌رسد. سطح آن بعد از انفارکتوس میوکارد برای هفت تاده روز هم چنان بالا باقی می‌ماند [۹]. کراتین کیناز (CK) آنزیمی است که زنجیره متابولیسمی کراتین کراتینین را در سلول‌های عضلانی و بافت مغز تسریع می‌کند، بدلیل اثر اولیه آن بر تولید انرژی، CK نشان‌دهنده کاتابولیسم بافت-های طبیعی است و افزایش سطوح سرمی نشانگر آسیب به سلول‌ها است [۱۱]. کراتین کیناز دارای سه ایزوآنزیم شامل کراتین کیناز MM (در عضلات منحط)، MB (در عضله قلب و دیافراگم) و BB (در بافت مغز) می‌باشد [۱۵]. CK-MB در عضله قلب و دیافراگم وجود دارد که ایزوآنزیم قلبی نیز نامیده می‌شود زیرا ۱۰ تا ۲۰ درصد از فعالیت کلی CK در قلب ناشی از CK-MB است، در حالی که در عضله اسکلتی، این نسبت از ۲ تا ۵ درصد تغییر می‌کند [۱۲]. در مبتلایان به انفارکتوس حاد قلبی ایزوآنزیم CK-MB در طی ۵-۳ ساعت افزایش می‌یابد [۶]. CK-MB معمولاً بین ۲۴-۱۸ ساعت پس از شروع انفارکتوس میوکارد به پیک رسیده و در عرض ۴۸ تا ۷۲ ساعت به حد پایه باز می‌گردد [۱۴]. هدف از این مطالعه، بررسی سطح تروپونین I سرم و مقایسه آن با CK-MB در تشخیص وقوع انفارکتوس قلبی می‌باشد.

#### مواد و روش کار

در این مطالعه، چهل بیمار مبتلا به انفارکتوس میوکارد قلبی در مقایسه با ۴۰ فرد سالم که در فاصله‌ی مهر تا بهمن ماه

سال ۱۳۹۲ به بیمارستان مراجعه کرده بودند، از لحاظ سطح سرمی تروپونین I و CK-MB و میزان وقوع MI مورد مقایسه و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. از این تعداد بیمار کلاً ۴۳ نفر معادل ۵۳/۷۵ درصد را مردان و ۳۷ نفر معادل ۴۶/۲۵ درصد را زنان تشکیل دادند. نمونه‌های خون بیمارانی که به MI مشکوک بودند، گرفته شده و به آزمایشگاه بیمارستان ارجاع داده شد و سپس سرم جداسازی شده و در آزمایشگاه بوسیله دستگاه‌های مخصوص غلظت تروپونین I و CK-MB اندازه‌گیری شد.

اندازه‌گیری تروپونین I بر مبنای سنجش ایمونوآنزیموتریک به روش الیزا و با استفاده از کیت‌های شرکت AccuBind به طور کیفی (مثبت یا منفی) و یا کمی اندازه‌گیری می‌شوند. میزان تروپونین I در افراد بالغ نرمال، کمتر و مساوی ۱/۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر است [۵]. اندازه‌گیری CK-MB به روش کینتیک فتومتر (استاندارد انجمن بیوشیمیایی آلمان) و IFCC (فدراسیون بین‌المللی شیمی بالینی و طب آزمایشگاهی) به وسیله کیت تشخیص کمی شرکت پارس آزمون و با روش فتومتریک انجام گرفت [۱۸].

#### نتایج

تروپونین به صورت کمی و کیفی در هر دو دسته از بیماران MI و بیماران فاقد MI اندازه‌گیری شد. نتایج حاصل از مقایسه cTnI بیماران بیمارستان قلب و عروق سیدالشهدا ارومیه با توجه به بیماران فاقد MI و دارای MI نشان داد که بین cTnI بیماران فاقد MI و دارای MI تفاوت معنی داری وجود دارد و cTnI بیماران دارای MI بیشتر از بیماران فاقد IM است ( $P < 0/001$ ) (جدول ۱ و نمودار ۱). نتایج حاصل از مقایسه CK-MB بیماران بیمارستان قلب و عروق سیدالشهدا ارومیه با توجه به بیماران فاقد MI و دارای MI نشان داد که بین CK-MB بیماران فاقد MI و دارای MI در سطح  $P < 0/001$  تفاوت معنی‌داری وجود دارد و CK-MB بیماران دارای MI بیشتر از بیماران



بصورت کیفی ۲ مورد غلظت تروپونین I را به صورت نادرست مثبت نشان دادند. با توجه به نتایج اختصاصیت تروپونین I در سنجش کمی و کیفی به ترتیب ۹۷/۵ و ۹۵ درصد بود. مقدار غلظت نرمال CK-MB برابر ۲۴ U/L است. CK-MB در بیماران مشکوک به MI در سه نوبت اندازه‌گیری شده و با توجه به نتایج حاصل از سنجش CK-MB، به طور میانگین حساسیت آن ۹۱ درصد بود. CK-MB در بیماران فاقد MI در طی سه نوبت سنجش به ترتیب در نوبت اول، دوم و سوم در ۱۴، ۹ و ۷ نفر افزایش مثبت بالاتر از حد نرمال را نشان داد. که با توجه به نتایج حاصل از سنجش CK-MB، اختصاصیت آن به طور میانگین ۷۵ درصد بود. مقایسه کلی تروپونین I و CK-MB از لحاظ حساسیت و اختصاصیت در تشخیص انفارکتوس میوکارد در جدول و نمودار ۳ نشان داده شده است.

فاقد MI است (جدول ۲ و نمودار ۲). کلیه بیماران MI هنگام سنجش تروپونین I به صورت کمی، غلظتی بالاتر از حد نرمال (۰/۳۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر) و حتی بالاتر از آستانه تشخیص MI (۱/۳ ng/ml) داشتند. اما در اندازه‌گیری به صورت کیفی ۴ مورد از بیماران MI افزایش غلظت تروپونین I را صحیح نشان ندادند. که با توجه به این نتایج حساسیت تروپونین در سنجش کمی و کیفی به ترتیب ۱۰۰ و ۹۰ درصد خواهد بود. در بیماران فاقد MI هنگام سنجش تروپونین I به صورت کمی، تعدادی از بیماران غلظتی بالاتر از حد نرمال (۰/۳۵ ng/ml) ولی پایین‌تر از آستانه تشخیص MI (۱/۳ ng/ml) داشتند که می‌تواند گروهی از بیماران با درجاتی از Microinfraction را مشخص نماید که احتمالاً پیش آگهی بدتری دارند و مراقبت‌های جدی‌تر و درمان‌های موثرتر نیاز دارند. البته یکی از بیماران غلظتی بالاتر از آستانه تشخیص MI داشت که توسط متخصص قلب تشخیص نهایی ادم ریه داده شد. در اندازه‌گیری

جدول ۱- نتایج حاصل از مقایسه cTnI بیماران به تفکیک بیماران فاقد MI و دارای MI

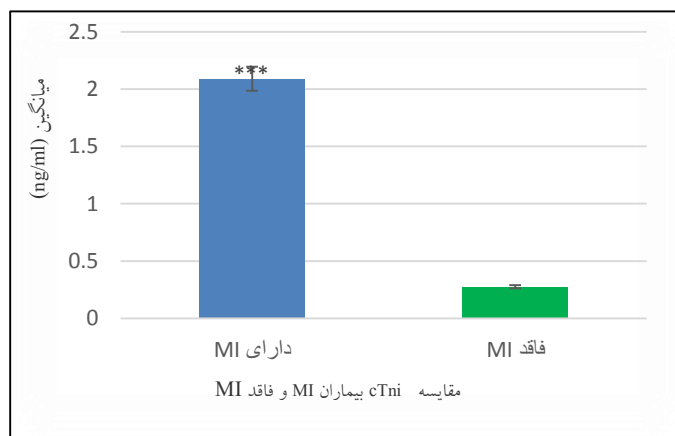
متغیر	تعداد	میانگین	خطای انحراف معیار
فاقد MI	۴۰	۰/۲۷۶	۰/۰۴۱۹
دارای MI	۴۰	۲/۰۹۰	۰/۲۶۹

جدول ۲- نتایج حاصل از مقایسه CK-MB بیماران به تفکیک بیماران فاقد MI و دارای MI

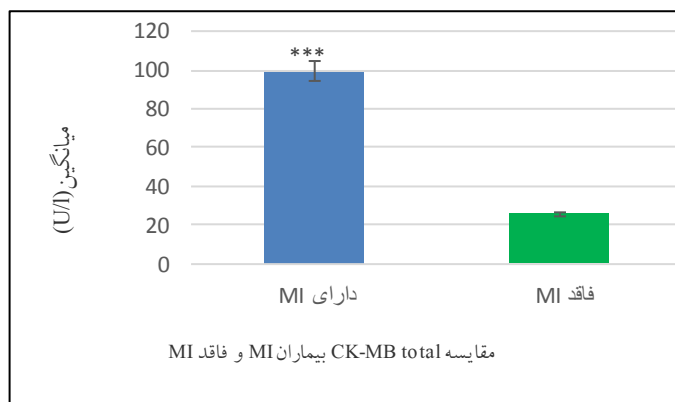
متغیر	تعداد	میانگین	خطای انحراف معیار
فاقد MI	۴۰	۲۵/۵۶۶	۱/۶۹۷
دارای MI	۴۰	۹۹/۶۶۶	۱۱/۰۲۱

جدول ۳- مقایسه درصد حساسیت و اختصاصیت تروپونین I و CK-MB در تشخیص MI

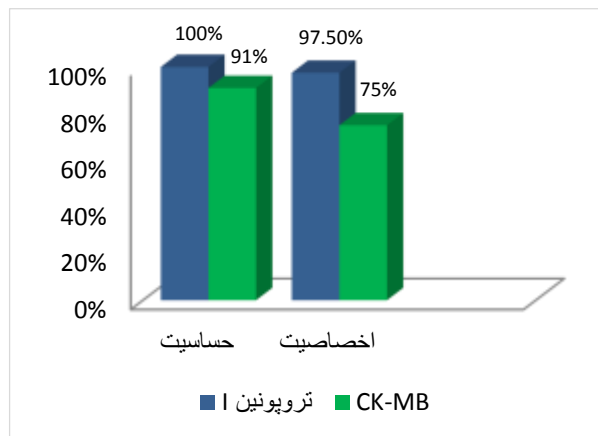
درصد حساسیت	درصد اختصاصیت	بیومارکر قلبی
۱۰۰	۹۷/۵	تروپونین I
۹۱	۷۵	CK-MB



نمودار ۱- نتایج حاصل از مقایسه cTnI بیماران به تفکیک بیماران فاقد MI و دارای MI. \*\*\* cTnI بیماران فاقد MI و دارای MI در سطح  $P < 0/001$  معنی دار است.



نمودار ۲- نتایج حاصل از مقایسه CK-MB بیماران به تفکیک بیماران فاقد MI و دارای MI. \*\*\* CK-MB بیماران فاقد MI و دارای MI در سطح  $P < 0/001$  معنی دار است.



نمودار ۳- مقایسه درصد حساسیت و اختصاصیت تروپونین I و CK-MB در تشخیص MI

### بحث

پژوهش حاضر متفاوت هستند و در پژوهش حاضر بیشتر گزارش شده است و نشان‌دهنده این است که در این تحقیق حساسیت و اختصاصیت تروپونین I بالاتر بوده است. راثوپپلا و همکاران در سال ۲۰۱۰ گزارش دادند که حساسیت و اختصاصیت تروپونین I به ترتیب ۱۰۰ و ۹۶/۳ درصد است و در مقابل حساسیت و اختصاصیت CK-MB به ترتیب ۸۸/۲ و ۹۳/۲ درصد است [۱۴] که این نتایج با نتایج تحقیق حاضر بسیار نزدیک بوده و در یک راستا قرار دارند. همچنین در مطالعه دیگری از شارکی و فلاحی در سال ۱۹۹۹ از بین بیومارکرهای قلبی، تروپونین I در تشخیص انفارکتوس میوکارد برتر از CK-MB نشان داده شده است که تجربیات ما نیز موید این مطلب است [۱۷]. در مطالعه‌ای برانوالد و همکارانش در سال ۲۰۰۱ بیان کردند که مقادیر افزایش یافته تروپونین به علت آزادسازی آرام و تخریب ساختمان حوضچه، مدت طولانی در خون باقی می‌ماند [۸]. نیمه عمر تروپونین و کمپلکس‌های آن تقریباً دو ساعت است. بالا ماندن مقدار تروپونین به مدت طولانی، تشخیص بالینی مشکلات قلبی و همچنین بصورت عملکردی حساسیت بالینی آن را افزایش می‌دهد. با روش‌های اولیه اندازه‌گیری تروپونین مشخص شده بود که تقریباً ۳۳ درصد از بیماران با علائم حمله حاد قلبی تروپونین

بیماری شریان کرونر، به ویژه عارضه کرونری حاد نه تنها یک عامل مرگ و میر در کشورهای غربی است بلکه فراوان‌ترین دلیل برای بستری شدن بیماران در بیمارستان‌ها است. در این مسیر، سنجش مارکرهای قلبی سرم راه‌گشای مناسبی بوده است. در مطالعه ما جهت تعیین بهترین مارکر ایده‌آل برای تشخیص دقیق‌تر انفارکتوس میوکارد، تروپونین I و CK-MB از لحاظ حساسیت و اختصاصیت در بیماران MI (۴۰ نفر) و بیماران سالم از نظر MI (۴۰ نفر) با هم مقایسه شدند. با توجه به نتایج به دست آمده تروپونین I هم از لحاظ حساسیت و هم از لحاظ اختصاصیت بهتر جلوه می‌کرد و جهت تشخیص انفارکتوس میوکارد از هر لحاظ بهتر به نظر می‌رسد. حساسیت تروپونین I و CK-MB به ترتیب ۱۰۰ و ۹۱ درصد بود و اختصاصیت آنها به ترتیب ۹۷/۵ و ۷۵ درصد بود به این معنا که تروپونین I در تشخیص انفارکتوس میوکارد هم حساس‌تر و هم اختصاصی‌تر از CK-MB عمل می‌کند. در مطالعه‌ای مشابه در سال ۲۰۰۴ که روی ۴۶ بیمار با تشخیص سندرم حاد کرونری جهت مقایسه تروپونین I و تروپونین T انجام شد حساسیت و اختصاصیت تروپونین I به ترتیب ۷۶ و ۷۶/۲ درصد گزارش شدند [۱۰] که با توجه به نتایج این دو مطالعه نیز حساسیت و اختصاصیت با مقدار گزارش شده در



عنوان یک شاخص پیش‌بینی کننده خوب جهت طبقه‌بندی میزان خطر برای MI عمل می‌کند.

### منابع

۱- اسملتزر، س.س.، بیر، ب.جی.، هینکل، ج.ال.، چویور، ک.ا.ج. ۱۳۹۰. پرستاری داخلی - جراحی برونر و سودارث ۲۰۱۰: قلب و عروق و خون. ژاله محمدعلیها، صدیقه عاصمی، انتشارات جامعه نگر- سالمی. تهران صفحات ۱۶۶-۱۵۲.

۲- لونگو، د.، کاسپر، د.، جمسون، ل.، فوسی، آ.، هوسر، اس.، لوسکالزو، ج. ۱۳۹۲. بیماریهای قلب و عروق. ترجمه ح.ر. گودرزی نژاد، م. خدایی، س. رزاقی. انتشارات کتاب ارجمند. صفحات ۳۳۹-۳۲۸.

3- Agewall S., Giannitsis E., Jernberg T., Katus H. (2011), Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *European Heart Journal*, 32(4): 404-411

4- Allen J. (2005), Michael Gibson. Narrative Review: Alternative Causes for Elevated Cardiac Troponin. *Annals of Internal Medicine*, 142: 786-791.

5- Apple Fred S., Christenson R.H., Valdes R.J., Andriak A.B., Duh Show-Hong, Feng Y.J., Saeed A.J., Johnson Nancy J., Koplen Brenda, Mascotti K., Wu A.J. (1999), Simultaneous Rapid Measurement of Whole Blood Myoglobin, Creatine Kinase M.B., and Cardiac Troponin I by the Triage Cardiac Panel for Detection of Myocardial Infarction. *American Association for Clinical Chemistry*, 45: 199-205

6- Benjamin I., Robert C. Griggs, Edward J Wing. (2010), Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine, 8th ed. 2010. Student Consult. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 304(14): 1615.

افزایش یافته دارند، در حالی که میزان CK-MB در آنها طبیعی است. با بالا رفتن میزان حساسیت روش‌های اندازه‌گیری، افزایش سطح تروپونین I در تعداد بیشتری از بیماران تشخیص داده شد. اندازه‌گیری تروپونین به جای CK-MB حدود ۱۳۰ درصد توانائی شناسائی صدمات ثانویه قلبی را افزایش می‌دهد. البته این امر به روش مورد استفاده در اندازه‌گیری تروپونین و میزان حساسیت در اندازه‌گیری CK-MB بستگی دارد. در تجربیات مانیز تروپونین I بیماران MI که حساسیت و اختصاصیت بالاتری نسبت به CK-MB نشان داد قابلیت بیشتری در شناسائی صدمات ثانویه قلبی به ویژه MI دارد [۱۶].

اسکات و همکاران در سال ۲۰۰۸ بیان کردند که CK-MB برای عضله قلب اختصاصی نیست و در عضلات اسکلتی سیستم گوارش و رحم زنان باردار نیز دیده می‌شود. علاوه بر این در بیماران مبتلا به یکی از انواع میوپاتی‌ها، CK-MB موجود در عضلات اسکلتی تا ۵۰ درصد کل بافت عضلانی برحسب گرم افزایش می‌یابد و از آنجائی که CK-MB قادر است با ایمونوگلوبولین‌ها کمپلکس ایجاد کند افزایش سطح CK-MB ممکن است به دلایلی مانند خطاهای اندازه‌گیری، وجود ماکروکمپلکس‌ها، تروما، تخریب سریع عضلانی، میوپاتی‌ها یا نارسائی‌های کلیوی ناشی از میوپاتی‌ها یا در ماه آخر قبل از زایمان و چند هفته پس از آن نیز دیده شود. گرچه محاسبه نسبت CK-MB به CK عملکرد اختصاصی اندازه‌گیری CK-MB را بالا می‌برد البته همزمانی آسیب‌های عضلات اسکلتی و قلب حساسیت را در این محاسبه به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد [۱۶].

### نتیجه‌گیری

تروپونین جایگزین مناسبی برای CK-MB به عنوان استاندارد طلائی در تشخیص MI است که حساسیت و اختصاصیت بیشتری به نسبت CK-MB دارد. همچنین به



*Journal of Clinical Biochemistry*, 22(1): 10-17.

14- Rao Peela J., Abdalla M., Abdul Hai, Avinaash K. Rawal, Devi Kolla S., Sreekumar Sh., Khurana L., Rao Sidhanathi N. (2010), Cardiac Biomarkers: The Troponins and CK- MB. *Indian Journal of Medicine and Biomedical Sciences*, 2(5):190-197.

15- Reddy G.C., Kusumanjali G., Sharda A.H.R., Rao P. (2004), Cardiac troponin-T and CK-MB (Mass) levels in Cardiac and non Cardiac disease. *Indian Journal Clinical Biochemistry*, 19(2): 91-94.

16- Scott M. Wells, DVM, DACVECC and Meg Sleeper. (2008), Cardiac troponins. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 18(3): 235-245.

17- Sharkey S., Falahati A. (1999), Implementation of serum cardiac troponin I as marker for detection of acute myocardial infarction. *American Heart Journal*, 137: 332-337.

18- Sten W. (1999), Creatin Kinase (total activity), creatin kinase isoenzymes and variants. In: Thomas L, ed. *Clinical laboratory diagnostics*. Frankfurt: TH books verlags gesellschaft. Pp. 71-80.

19- Thu Moe K., Wong Ph. (2010), Current Trends in Diagnostic Biomarkers of Acute Coronary Syndrome. *Annual Acad Med Singapore*, 39:210-215.

7- Bohan J.S., Gore J.M. (2010), Diagnosing acute coronary syndromes: the troponin conundrum. *Journal Watch Cardiology*, 71: 418-422.

8- Braunwald E., Zipes D., Libby P., (2001), Heart disease. W.B. Saunders, Philadelphia, PP: 1131-1137.

9- Farsi D., Pishbin E., Abbasi S., Hafezimoghadam, P., Fathi M., Zare M A. (2013), Operating characteristics of a qualitative troponin assay for the diagnosis of acute coronary syndrome. *European Journal of Emergency Medicine*, 20: 120-122.

10- Karciauskaite D., Grybauskiene R., Statkeviciene A., Auskalniene R. (2004), Comparison of clinical performance of troponin T and troponin I in diagnosing acute myocardial infarction. *Kaunas University of Medicine. Lithuania*, 40(5): 439-445.

11- Lewandrowski K., Chen A., Januzzi J., (2002), Cardiac Markers for Myocardial Infarction. *Pathology Patterns Reviews. American Journal of Clinical Pathology*, 118(Suppl 1): S93-S99.

12- Nabatchian F., Einollahi N., Dashti N., Sarraf-nejad F., KazemiKhaledi A. (2010), Biochemical markers Troponin I, Leptin and CK\_MB in coronary artery diseases. *Journal of Qazvin University of Medical Sciences*, 14(1): 12-17.

13- Nigam P.K. (2007), Biochemical markers of myocardial injury. *Indian*

