

مقاله بازآموزی

بر اساس تصویب دفتر بازآموزی جامعه پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به پاسخ دهندگان پرسشهای مطرح شده در این مقاله ۲/۵ امتیاز به پزشکان عمومی، متخصصین داخلی و بیماریهای قلب و عروق امتیاز بازآموزی تعلق می‌گیرد.

نقش تروپونین‌ها در ارزیابی سکنه قلبی و سندرمهای درد سینه

نویسنده: دکتر مصطفی بهجتی

خلاصه:

تروپونین‌ها یک مجموعه سه پروتئینی هستند که در عضله قلبی و اسکلتی وجود دارند و تداخل عمل آکتین و میوزین را با واسطه کلاسیم تنظیم می‌کنند (۱، ۲، ۳). تروپونین C در عضلات اسکلتی و قلب، تروپونین T (CTnT) و تروپونین I (CTnI) فقط در میوکاردیوم وجود دارند (۲) دو نوع اخیر (I, T) بسادگی و به سرعت پس از انفارکتوس قلبی در سرم آزاد می‌شوند. تروپونین I حتی در عضله اسکلتی جنین هم وجود ندارد و پس از صدمه به عضله اسکلتی در سرم بالا نمی‌رود (۱) بنابراین بالا رفتن آن در سرم از نظر بالینی با اهمیت است و فوق‌العاده برای صدمه به میوکارد اختصاصی است. در بیماران با صدمات حاد و مزمن عضله اسکلتی، CKMB به وفور بالا می‌رود و سطح تروپونین I در این موارد در حد طبیعی است. در بیماران با نارسایی مزمن کلیه بدون نارسایی قلب و در نوزدگان دسته جمعی با مسیر طولانی تروپونین I و T بالا نمی‌رود (۴، ۱۰، ۱۱، ۱۲) برای سالها CKMB برای تشخیص صدمات قلبی یک استاندارد طلائی محسوب می‌شد ولی در حال حاضر تروپونین I و T یک مارکر حساس تر و با ویژگی بالاتری است و حتی می‌تواند زکروز و صدمات خفیف میوکارد را تشخیص دهد (۱۷)

تروپونین I از تروپونین T و CKMB برای تشخیص انفارکتوس حاد میوکارد اختصاصی تر است بنابراین بایستی جایگزین CKMB شود. تروپونین T و I مارکرهایی هستند که می‌توانند حوادث آینده چون انفارکتوس حاد و مرگ در بیماران با سندرم حاد درد سینه را پیش بینی کنند (۱۵). آزمایش ایمونوآنزیماتیک یک روش حساس و اختصاصی برای اندازه‌گیری تروپونین I در سرم بیماران با انفارکتوس میوکارد به شمار می‌رود (۱۰).

کلید واژه‌ها: تروپونین، کراتین کیناز MB، انفارکتوس حاد میوکارد، صدمه میوکارد

مقدمه:

امروزه در کشورهای پیشرفته، بیماری عروق کرونر، شایع‌ترین علت مرگ را در بزرگسالان تشکیل می‌دهد و در کشورهای در حال رشد یکی از علل عمده مرگ و میر است. بنابراین این تشخیص زودرس و دقیق این بیماری از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۲، ۳) برای سالهای بسیار ایزوآنزیم MB کراتین کیناز بعنوان معیار طلایی (Gold Standard) تشخیص سکنه و صدمات قلبی مورد استفاده قرار گرفته است. از آنجائیکه این بیومارکر از حساسیت و

نارس دارای دو ایزوفورم تروپونین I می باشد:

- 1- Adult cardiac isoform
- 2- Slow skeletal isoform

در قلب جنین انسان و موش بیش از هفتاد درصد تروپونین I از نوع ایزوفورم Slow Skeletal است. با سیر تکاملی بتدریج میزان این ایزوفورم کاهش یافته و در قلب موش هنگام تولد و در انسان در سن ۹ ماهگی یافت نمی شود. با فسفوریلاسیون تروپونین I، میل تروپونین C به کلسیم کاهش یافته و فونکسیون انقباضی میوکاردا را تغییر می دهد (۱).

تروپونین C: وقتی کلسیم به تروپونین C متصل گردد انقباض سلول عضلانی رخ می دهد. تروپونین C دو ایزوفورم کند قلبی و تند اسکلتی دارد. تاکنون یک نوع ایزوفورم قلبی شناخته شده است. تروپونین C ساختمان و فونکسیون شبیه کالمودولین دارد (۱، ۵)

اکثریت تروپونین T به کمپلکس تروپومیوزین متصل است. حدود ۶ درصد آن در سیتوزول حل شده است. حدود ۲-۳ درصد تروپونین I در مخزن سیتوزولیک یافت می شود. با آزاد شدن تروپونین به داخل خون آنتی بادیهایی علیه آنها ساخته می شود و اندازه گیری این آنتی بادیها اساس تشخیص صدمه قلبی است. معمولاً در صدمات قلبی میزان کراتین کیناز نوع MB (CKMB) ۱۰-۲۰ برابر و تروپونین T (cTnT) و تروپونین I (CTnI) بیش از ۲۰ برابر میزان پایه افزایش می یابد.

در بیماران دچار سکته قلبی سه ساعت پس از درد قلبی cTnI و cTnT شروع به

تروپونین C. تروپونین T کمپلکس را به تروپومیوزین متصل می کند، تروپونین آتداخل عمل بین آکتین و میوزین را مهار می کند و تروپونین C به کلسیم باند می شود (۱، ۲، ۳).

تروپونین T: پنج ایزوفورم دارد. سنگین ترین ایزوفورم آن در قلب نارس وجود دارد و هر چه قلب سیر تکاملی خود را طی می کند اندازه ایزوفورم کاهش می یابد، با کاهش وزن مولکولی ایزوفورم T، حساسیت به کلسیم هم کاهش می یابد، بنابراین یک قلب بالغ حساسیت کمتری نسبت به کلسیم دارد چون اندازه ایزوفورم آن نسبت به یک قلب نارس کوچکتر است (۱).

تروپونین T در هر دو عضله اسکلتی و قلب جنین وجود دارد ولی پس از تولد در عضله اسکلتی وجود ندارد (۴). بعد از تولد تروپونین های I و T در عضله قلب وجود دارند ولی در عضله اسکلتی وجود ندارند (۲).

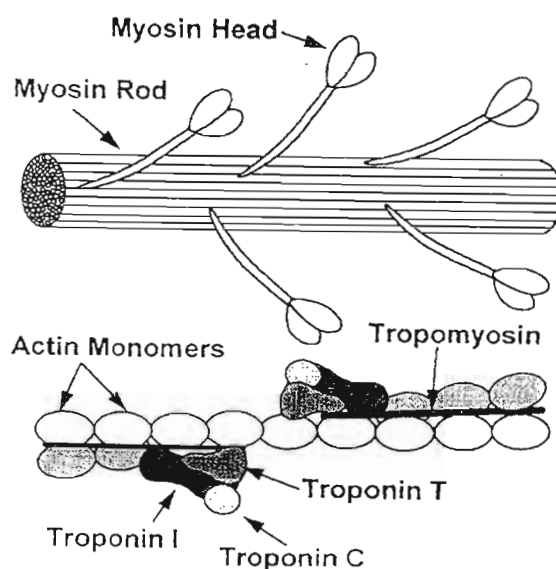
تروپونین I: وقتی تروپونین I به تروپومیوزین متصل می شود باعث مهار تداخل عمل آکتین-میوزین می شود قلب

ویژگی صدرصد برخوردار نیست، دانشمندان در جستجوی بیومارکر دیگری برآمدند تا سرانجام روش اندازه گیری تروپونین کشف شد. این بیومارکر به ویژه نوع I از ویژگی بالاتری نسبت به CKMB برخوردار است و حتی می تواند صدمات خفیف قلبی را تشخیص دهد در حالیکه در موارد صدمات خفیف قلبی CKMB بالا نیست (۴). به هر حال هم اکنون استفاده بالینی از تروپونین توسط FDA مورد تأیید قرار گرفته است (۳).

تروپومیوزین یک پروتئین رشته ای نازک است که در ناودان بین دو رشته پلیمر آکتین قرار دارد و تداخل عمل بین میوزین و آکتین را تنظیم می کند. دوایزوفورم آلفا و بتا دارد. یک رابطه وارونه بین تعداد ضربان ذاتی قلب و درصد ایزوفورم بتا وجود دارد. برای مثال میزان ایزوفورم بتا در بطن های جنین ۵ درصد و در بطن های یک فرد بزرگسال ۱۰ درصد است (۱).

کمپلکس تروپونین: کمپلکس تروپونین شامل سه پروتئین جداگانه است. ۱- تروپونین T ۲- تروپونین I ۳-

شکل ۱: ارگانیزاسیون ساختمانی میوفیلان



بالا رفتن می کند و سطح سرمی تروپونین I ممکن است ۱۰-۷ روز و تروپونین T ۱۴-۱۰ روز بالا باقی بماند. CKMB ۷۲ ساعت پس از سکتة قلبی حاد بطرف طبیعی برمی گردد. بنا بر این برای تشخیص تأخیری انفارکتوس قلبی حاد تروپونین T و I مناسب تر است (۳). میزان متوسط تروپونین Cardiac Troponin I (cTnI) در بیماریهای مختلف چون کاردیومیوپاتی کنژستیو غیر ایسکمیک، اختلالات عضلانی حاد و مزمن، اختلالات سیستم عصبی، بیماری ایدز، نارسایی مزمن کلیه، سپتی سمی، بیماریهای ریوی و اختلالات آندوکراین بطور قابل ملاحظه ای پایین تر از سندرم های حاد کرونری است (۶). C-Reactive Protein, (CRP) Serum Amyloid A-Protein نشانه های پدیده التهابی هستند. این نشانه ها در بیماران با Unstable Angina بالا هستند، حتی هنگامیکه سطح سرمی تروپونین ها طبیعی هستند، یک CPR بالا در هنگام پذیرش بیماران با آئزین صدری ناپایدار یا انفارکتوس میوکارد بدون موج (NQMI)Q همراه با افزایش حوادث عمده قلبی در ۶ ماه آینده در هر دو دسته بیماران با cTnI طبیعی یا غیرطبیعی می باشد. مجموعه CRP و CTNI برای پیش بینی و تشخیص خطرات زودرس مفید است (۷). وزن مولکولی: تروپونین T یک وزن مولکولی ۳۷۰۰۰-۳۳۰۰۰ و تروپونین I

۲۳۰۰۰-۲۲۰۰۰ دالتون دارد، بنابراین بسادگی پس از سکتة یا هر صدمه قلبی به داخل خون آزاد می شوند (۴، ۵). نمای آزاد شدن تروپونین: نمای آزاد شدن هر دو تروپونین دو مرحله ای (Biphasic) است. بنظر می رسد مرحله اول مربوط به انبار سیتوزولی میوکارد است که به سادگی آزاد می شود و مرحله دوم مربوط به انباری است که بصورت کمپلکس تروپومیوزین است. آزاد شدن تروپونین از انبار اخیر طولانی تر بوده و چون نیمه عمر آن کوتاه است (۲۳۶ ساعت)، تداوم بالا بودن آن در سرم به مدت طولانی بیان کننده آزاد شدن مداوم از میوکارد صدمه دیده است (۴). میزان طبیعی تروپونین I و T: سطح سرمی طبیعی تروپونین I ۰/۱ صفر تا تروپونین T، صفر-۰/۲۶ میکروگرم در لیتر می باشد و میزان بالاتر از این بعنوان صدمه به میوکارد در نظر گرفته می شود (۸، ۹) میزان تروپونین I و T در صدمات حاد و مزمن عضله اسکلتی، بیماران با نارسایی کلیه بدون نارسایی قلب و دوندگان با مسیر طولانی در حد طبیعی است (۴، ۱۰، ۱۱، ۱۲). به نظر می رسد ایزوآنزیم های تروپونین I و T بطور ایده ال جهت تشخیص صدمه به میوکارد کمک زیادی می کنند (۲). روش های اندازه گیری: چهارده آنتی بادی مونوکلونال بر ضد تروپونین انسانی با روش های تجربی معمول، تولید گشته است. تمام آنتی بادیهای تولید شده

به اندازه آنتی بادی Hytest) ۴۱۴ برای تروپونین I اختصاصی هستند. گمان می رود مؤثرترین و مطمئن ترین راه برای یافتن ایمونولوژیکال تروپونین I، اندازه گیری آنتی بادی ضد تروپونین I آزاد و کمپلکس در سرم است (۱۳). در یک بررسی با روش فلوروآنزیماتیک سطح تروپونین در ۹۹ درصد افراد سالم اهداء کننده خون (Blood donor) پایین بود (کمتر از ۰/۲۶ میکروگرم در لیتر) (۱۴). با روش Immunoenzymatic assay (IEMA) هم می توان تروپونین I را اندازه گیری نمود. با این روش تروپونین I در تمام بیماران با انفارکتوس حاد میوکارد بالا بود و در بیماران سالم و همچنین با صدمه شدید عضلانی طبیعی بود. روش IEMA یک روش حساس و دقیق برای تشخیص سکتة قلبی حاد و تحت حاد است و یک ویژگی ۱۰۰ درصد دارد (۱۰). ارزش پیش آگهی تروپونین T، میوگلوبین، CKMB در بیمارانی که با درد سینه بدون سکتة قلبی حاد مراجعه می کنند: برای تشخیص صدمات خفیف قلبی تروپونین T (cTnT) بر کراتین کیناز MB (CKMB) برتری دارد. دیده شده است بیمارانی که CKMB نرمال با سطح بالای cTnT دارند پیش آگهی بالینی بدتری نظیر سکتة قلبی عود کننده و مرگ دارند و ممکن است نیازی به Revascularization با (۱) PTCA

(۲) CABG داشته باشند. CKMB و میوگلوبین ارزش پیش بینی کننده ندارند، خطر نسبی برای تروپونین T ۲/۸، میوگلوبین I و CKMB ۰/۹ است. تروپونین T می تواند حتی نکروز خفیف میوکارد را نشان دهد (۱۷). گرچه تروپونین T و I حوادث آینده را پیش بینی می کند، ولی یک پیشینه تأیید شده بیماری شریان کرونر بهترین پیش بینی کننده حوادث ناگوار آینده است (۱۵).

در بیماران مبتلا به Unstable angina اگر cTnT تا ۶ ساعت پس از شروع درد بالا بود، به احتمال زیاد بیمار دچار یکی از حوادث اصلی در آینده خواهد شد (مثل انفارکتوس یا مرگ) (۱۶، ۱۷). و بیمارانی که سطح بالای تروپونین I و T بالا دارند خطر بالاتر انفارکتوس میوکارد قلبی در آینده نزدیک (۶-۴ WK) دارند (۱۸). مجموعه تروپونین I و T ممکن است نقش مهمی در پیش بینی خطرهای بیماری قلبی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه که تحت دیالیز هستند داشته باشد (۱۹). بیماران مبتلا به آئین صدری پایدار که دارای سطح سرمی تروپونین $0.6 <$ microgram/L باشند.

Braunwald's class III آئین صدری را بیشتر تجربه می کنند و همراه با تغییرات ST-T مشخص در الکتروکاردیوگرام هستند (۲۰).

ارزش تشخیص تروپونین در سکتة قلبی حاد: معیارهای WHO جهت سکتة قلبی حاد تیز آهنگ عبارتند از: درد سینه بیش از ۲۰ دقیقه، تغییرات EKG و سطح غیر طبیعی آنزیم های قلبی (۲۱). تروپونین I (cTnI) در سکتة قلبی

نیز آهنگ چهار ساعت پس از شروع درد سینه یک حساسیت ۰/۷۷ و یک ویژگی یک با غلظت ۱ microgram/L دارد. پس از سکتة قلبی تروپونین I زودتر از میوگلوبین و CKMB بالا می رود $4/5 \pm 2/3$ hr و زودتر به قله می رسد $11/5 - 24$ hr و به مدت طولانی در سرم بالا باقی می ماند (بین ۹-۵ روز). سطح سرمی CKMB 6.3 ± 3 hr پس از درد سینه بالا می رود و در ساعت $15/8 \pm 9$ به قله می رسد (۱۰ و ۱۴). تروپونین T در بیماران با سکتة قلبی تیز آهنگ بطور چشمگیری در روز اول بالا می رود $(4.21 \pm 3.46 \text{ ng/ml})$ و تا روز دوم و سوم هم بالا باقی می ماند (۲۲). تروپونین T یک بیومارکر مؤثر برای تشخیص مسمومیت قلبی با Doxorubicin، صدمه تروماتیک و سوراخ شدن قلب است (۲۳). در یک بررسی تروپونین در ۸۰ درصد بیماران دچار سکتة قلبی تحت حاد مراجعه کننده به بخش اورژانس بالا بود در حالیکه CKMB در ۴۵ درصد بیماران بالا بود و اگر ما در بخش اورژانس میوگلوبین و تروپونین I سرم را اندازه گیری نمایم. حساسیت ۹۷ درصد و یک ویژگی ۹۸ درصد دارد در این بررسی مشخص شد، در افرادی که CKMB طبیعی است، ولی صدمه میوکارد وجود دارد، تروپونین بالا است. این یافته ها نشان می دهد تروپونین I در تشخیص سکتة قلبی حاد از حساسیت و ویژگی بیشتری نسبت به CKMB برخوردار است و اگر همزمان میوگلوبین هم اندازه گیری شود می تواند درد قلبی با منشأ سکتة قلبی را سریع تر و با ضریب اطمینان بیشتری تشخیص دهد (۲۴). در

یک بررسی نشان داده شد که در دو ساعت اول پس از سکتة قلبی تیز آهنگ حساسیت تروپونین T از I بیشتر است و حساسیت هر دو مارکر در این زمان ۶۰ درصد است ولی پس از دو ساعت تروپونین I از حساسیت و ویژگی بالاتری برخوردار است. اصولاً ارزش تروپونین I و T در دو ساعت اول سکتة قلبی تیز آهنگ از میوگلوبین کمتر است ولی پس از آن ارزش تشخیصی بالاتری دارد (۸). در ضمن مشخص شده است که یک رابطه خوبی بین هیپوکیتری موضعی میوکارد، سطح قله CKMB2 و تروپونین وجود دارد (۲۵). رابطه بین تروپونین I و T بطور کلی ۹۱ درصد و در سکتة تیز آهنگ ۹۴ درصد است ولی تروپونین I از ویژگی و حساسیت خاصی برخوردار است (۱۲). در بیمارانی که شواهدی مبنی بر بیماری شریان کرونر دارند یک سطح سرمی بالای تروپونین I با CKMB طبیعی مورتالیتهی زودرس ۵ درصد، تروپونین I طبیعی و CKMB بالا مورتالیتهی ۴ درصد و اگر هر دو تروپونین I و CKMB بالا باشد مورتالیتهی ۱۱ درصد است بنابراین مجموعه تروپونین I و CKMB ارزش پیش بینی کننده بیشتری نسبت به هر کدام به تنهایی دارد (۲۶).

فقیجه: از مجموعه بررسی هائی که تاکنون بعمل آمده است می توان نتیجه گرفت که تروپونین I و T حساس ترین، دقیق ترین و مطمئن ترین بیومارکر جهت تشخیص سندرم های درد قلبی، صدمات قلبی و سکتة قلبی حاد و تحت حاد است و حتی می تواند در تعیین پیش آگهی ارزشمند باشد (۲۷) و چون در صدمات

1- PTCA: Percutaneous transluminal coronary angioplasty.
2- CABG: Coronary artery byery bypass graft.

عضلانی حاد و مزمن (مانند بیماری دوشن)، دوندگان دسته جمعی با مسیر طولانی (Marathon Runners)، نارسائی کلیه بدون نارسائی قلب بالا نمی رود از ویژگی بالائی (نزدیک به صددرصد) برخوردار است و در آینده بایستی جایگزین CKMB گردد. لازم به ذکر است اخیراً استفاده بالینی از تروپونین توسط سازمان FDA مورد تأیید قرار گرفته است.

References:

- 1- Lynn Mahony M.D., Development structure and function, Moss and Adams, *Heart disease in infant, children and adolescent*, C, Williams and Wilkins, 1995, volume 1, fifth Edition page: 20-21.
- 2- Chapelle J.P, *Cardiac troponin I and troponin T, Recent players in the fields of myocardial markers*, Clin Chem Lab Med, 1999 Jan 37(1). P 11-20.
- 3- Newby L.K, Muller-Bardorff, *Serum markers of cardiac damage*, Eugene Braunwald, *Heart disease*, A textbook of cardiovascular medicine, united states of America; sanders company 1997, volme 2, (1202-1204)
- 4-Adams-Jaffe M.D, *In search of specificity: the troponins*, Acc current journal review, January - ferbruary 1995(28-29).
- 5- ZotAS, potter JD: *Structural aspects of troponin - tropomyosin regulation of skeletal muscle contraction*; Robert C. Schlant and etal., *hurts the heart*, MCGrow hill, N.Y 1994 volume 1, eighth edition page 19-600.
- 6- khan IA, Tun A, Wattanasauwan N, win MT, HL s TA, Hussain A, Vasavada BC, *Sacchity Elevation of serum cardiac toponin I in noncardiac and cardiac diseses other than acute coronary syndromes*, Am., J. Emerg. Med., 1999, May 17(3):p 225-9.
- 7- De winter RJ, Bholasingh R, Lijmer yG, etal, *Independent prognostic value of C-Reactive protein and troponin I in patient with unstable angina non-Q wave myocardial infarction*, cardiovascular Res 1999, Apr 42(1):p 240-50.
- 8- Tucker-JF; etal *Early diagnostic efficiency of cardiac troponin I and troponin T for acute my. cardiac infarction* Acad-Emerg-Med 1997, 4(1): 13-21.
- 9- Genser-N; etal *cardiac troponin I to diagnosis per cutaneous transluminal coronary angioplasty _ related myocardial injury*; clinchim Acuta 1997, sep 30; 265(2): 207-17.
- 10- Bertinchant _ JP, Larue-candetal, *value of human cardiac troponin I determination in the diagnosis of acute myocardial infarction*, Arch-mal-coeur-vaiss-1996, 89(1): 63-8.
- 11- Bhagat - CI etal., *cardiac troponin I should replace CKMB for the diagnosi72s of acute myocardial infarction*; Ann-clin-Biochem 1997 sep; 34(pt5); 511-6.
- 12- Penttila-K etal., *comparison of the troponin T and troponin I ELISA test, as measured by microplate Immunoassy techniques, In diagnosing acute myocardial infarction*.Eur-J- clin-chem-clin-Biochem. 1997, 35(10): 767-74.
- 13- Katrukha _ AG etal *is released in blood stream of patient with acyte myocardial infarction not in free from but as complex* , clin-chem 1997, 43(8pt): 1379-85.
- 14- fitzgerald-RL. etal; *comparison of troponin _ T with other cardiac markers in a VA hospital*; Am-J-clin -pathol-1996, sep 106(3): 396-401.
- 15- De-Winter-RJ. etal., *comparison value of troponin T, myoglobin, and CK-MB mass in patients presenting with chest pain without acute myocardial infarction*, heart 1996, 75(3): 235-9.
- 16- Brogan -Gxjr., etal., *the diagnosis of acute myocrdial infarction Biochemical markers of acute myocardial ischemia (BAMI) study Group*; Acad-emerg-Med. 1997, 4(1): 6-12.
- 17- Solymoss - BC. etal. *the role of cardiac troponin T and other new biochemical markers in evaluation and risk stratification of patients with acute chest syndrome*; clinical cardilogy _ 1997, 20(11);

- 934-42.
- 18- WUAH, *Cardiac markers, from enzymes to proteins, diagnosis to prognosis, laboratory to bedside*. Ann clin lab sci. 1999, 29(1) p.18-23.
- 19- Ropplo LP., Fitzgerald R, Dillow J, etal. *A comparison of troponin T and troponin I as predictors of cardiac events in patients undergoing chronic dialysis at a veteran's hospital: a pilot study*. J.Am. coll cardiol 1999, 34(2), p448-54.
- 20- Janorkar S., Konning R, Eltchanioff H, etal., *Relation between serum cardiac troponin I values and severity of clinical, electrocardiographic and quantitative angiographic features in unstable angina*. Indian Heart. 1999, 51(1): p31-4.
- 21- Pervais - S., etal., *comprative analysis of cardiac I and creatine Kinase MB ad markers of acute myocardial infarction*. Clin _ cardiol 1997, 20(3); 269-71.
- 22- Baruah - DK., etal., *serum troponin _ T in acute myocardial infarction*; indian heart _ J 1996, feb; 48(1): 33-6.
- 23- O'Brien_PJ etal. *cardiac troponin T is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals*; lab-Anim-sci 1997, 46(5): 486-95.
- 24- D Costa _ M etal. *cardiac troponin I for the diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department*; Am-J-clin-pathol. 1997, 108(5): 550-5.
- 25- Tanaka-H., etal., *serum levels of cardiac troponin I and troponin T in estimating myocardial infarct sized soon after reperfusion*; coron-artery-Dis. 1997, 8(7): 433-9.
- 26- Meyer T., Binder L, Graeber T, etal., *superiority of combined CK-MB and troponin I measurement for the early risk stratification of unselected patients presenting with acute chest pain*. Cardiology 1998, 90(4) p. 286-94.
- 27- Kristin Newby, MD., Duke Clinical Reaserch Institue, Durham, NC, *cardiac merker testing: where should we focus?* American Heart J 140(3): 351-353, 2000, c Mosby, Inc.