

بررسی فراوانی نشانگر *CTnI* و عوامل مرتبط با آن در بیماران با دیاستولیک دیس فانکشن (PEF) AHF

محمد اسدپور پیرانفر^۱، اکرم نیازی^۱، ناصر ولایتی^۲، مهدی پیشگاهی^۱

^۱ مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۲ عضو هیأت علمی مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به شیوع بالای بیماری AHF و بالا بودن درصد بیماران دیاستولیک دیس فانکشن در این گروه و اهمیت اطلاع از نشانگری (marker) برای تشخیص به موقع و گزارشاتی از نشانگر *CTnI* در این بیماران و عدم اطلاع از وضعیت آن در کشور، به منظور فراوانی نشانگر *CTnI* در بیماران AHF (PEF) این تحقیق روی مراجعه کنندگان بیمارستان آیت اله طالقانی انجام شد. روش بررسی تحقیق به روش مقطعی روی کلیه بیماران AHF (PEF) انجام گرفت. خصوصیات فردی و بیماری آنها ثبت شد. بیمارانی که طبق معیارهای فرامینگهام جزء AHF قرار می‌گرفتند و طبق اکوکاردیوگرافی تشخیص دیاستولیک دیس فانکشن داده می‌شد وارد مطالعه می‌شدند. از هر بیمار به هنگام مراجعه و ۶ ساعت بعد و صبح روز بعد *CTnI* در نمونه خون آنها با کیت Rapid test-SD-*CTnI* (کشور چین) اندازه‌گیری و CUT POINT تشخیص ۰/۰۱ نانوگرم در میلی‌لیتر تعیین و بالاتر از آن مثبت تلقی شد. شیوع این نشانگر در نمونه‌ها تعیین و نقش خصوصیات فردی این بیماران با داشتن این نشانگر با آزمون دقیق فیشر مورد قضاوت آماری قرار گرفت. یافته‌ها تحقیق روی ۶۰ بیمار واجد شرایط انجام شد که سن آنها 72 ± 7 سال بود. ۴۲ درصد بیماران مرد بودند نشانگر در ۴ نفر یا ۶/۷ درصد مثبت بود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد این نشانگر احتمالاً نمی‌تواند نشانگر مناسبی در جامعه ایرانی باشد و با توجه به اهمیت بیماری و اهمیت تشخیص زودرس بررسی نشانگر دیگر توصیه می‌شود. یا در صورتیکه کیت حساس تر جهت تعیین *CTnI* وجود دارد بهتر است از آن استفاده شود.

واژگان کلیدی: Acute Heart Failure Preserved EF (AHF PEF) نشانگر *CTnI*، Left ventricular End diastolic Dimension (LVEDD)، Left Ventricular Hypertrophy (LVH)، E/E Ratio، Left Ventricular Septal Thickness (LVST)، Systolic (LVESD)

مقدمه

اختلال عملکرد دیاستولیک بطن چپ (diastolic heart failure) از علل مهم مرگ و میر در بیماران قلبی می‌باشد (۱). با افزایش

سن و پیشرفت اقدامات پزشکی، افراد مبتلا به نارسایی قلب (HF) طول عمر بیشتری پیدا کرده‌اند. در این میان HF با عملکرد نرمال تا preserved رو به افزایش است. بیش از ۵۰٪ بیماران با HF بالینی عملکرد بطن چپ preserved دارند. در این بیماران، فشار پرشدگی (pressure filling) افزایش یافته و علائم HF ناشی از اختلال در relaxation بطن چپ و پذیرش (compliance) کاهش

در فرم اطلاعاتی ثبت شد. از هر بیمار سه نوبت خون گیری شد و نشانگر CTnI چک شد. در خاتمه تحقیق موارد همراه نشانگر CTnI مثبت در بیماران AHF PEF تعیین و شیوع آنها مشخص و میزان واقعی آن با فاصله اطمینان ۹۵٪ در کل جامعه برآورد و نقش خصوصیات فردی بیماران و بیماری آنها با همراهی CTnI با آزمون دقیق فیشر مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

جدول ۱- توزیع مبتلایان به دیاستولیک دیس فانکشن بر حسب نشانگر CTNI و به تفکیک عوامل مرتبط.

P-value	بدون CTnI (n=۴)	با CTnI (n=۵۶)	
N.S*	۲	۲۳	جنس
	۲	۳۳	مرد
			زن
N.S			سن
	۳	۲۶	کمتر از میانگین
	۱	۳۰	بیشتر از میانگین
N.S			مصرف سیگار
	۲	۳۶	نداشته
	۲	۲۱	داشته
N.S			دیابت
	۲	۳۶	نداشته
	۲	۲۰	داشته
<۰/۰۵			فشار خون بالا
	۰	۷	نداشته
	۴	۴۹	داشته
<۰/۰۵			اندکس توده بدنی [†]
	۰	۷	کمتر از ۲۵
	۴	۴۹	بیشتر از ۲۵
N.S			هیپرلیپیدمی
	۳	۳۴	ندارد
	۱	۲۲	دارد
<۰/۰۵			هیپر تروفی بطن چپ
	۰	۳۲	ندارد
	۴	۲۴	دارد

* Not significant † کیلوگرم بر مترمربع

یافته در پر شدن آن می باشد (۲، ۳). اهمیت تشخیصی و پروگنوستیک تروپونین (CTnI) در موارد acute coronary syndrome مشخص شده است. در ضمن در بیش از ۵۰٪ بیماران با acute decompensated HF بدون MI تروپونین I بالا می رود که نشانه شدت اختلال همودینامیکی و افزایش نیاز به درمان مناسب می باشد (۲). احتمالاً این نشانگر با افزایش مورتالیتهی بیمارستانی و بعد از ترخیص و احتمال دیس فانکشن بطن چپ همراهی دارد (۲، ۳، ۴). افزایش CTnI مرتبط با توده بطن چپ (Lvmass) در بیمار بدون HF و LVH در بیمار با نارسایی قلب سیستولیک دیده شده است، ولی ارتباط بین CTNI و دیاستولیک دیس فانکشن نامشخص مانده است (۳-۱).

در بررسی های سال های اخیر دیده شده که CTnI در بیمار با acute decompensated HF (HF PEF) ممکن است با گسترش اختلال relaxation LV مرتبط باشد. در صورت نقش کم رنگ نشانگر در جامعه ایرانی، بررسی نشانگرهای دیگر جهت تشخیص زود هنگام و شدت بیماری لازم می باشد تا از پیشرفت و تشخیص دیر هنگام که منجر به افزایش مرگ و میر می شود جلوگیری کنیم.

سؤال این است که در جامعه ایرانی وضعیت چیست؟ چون تا به حال گزارشی از ارتباط CTnI با نارسایی قلب و دیاستولیک در دسترس نمی باشد. لذا این تحقیق جهت تعیین ارتباط بین CTnI و نارسایی قلب دیاستولیک در بیمارستان طالقانی انجام شد.

مواد و روشها

این مطالعه توصیفی-مقطعی روی ۶۰ بیمار نارسایی قلب دیاستولیک مراجعه کننده به بیمارستان طالقانی در طی سال ۹۰-۱۳۸۹ انجام شد. بیماران طبق معیارهای فرامینگهام دارای نارسایی قلب بودند و طبق اکوکاردیوگرافی انجام شده با دستگاه vivid3 تشخیص (HF PEF) داشتند. خصوصیات فردی و بیماری آنها ثبت شد. از هر بیمار به هنگام مراجعه و ۶ ساعت بعد و صبح روز بعد CTnI در نمونه لخته خون با کیت rapid - test . SD . CTnI اندازه گیری شد. Cut off point نشانگر ۰/۰۱ نانوگرم در میلی لیتر بود. میزان بالای ۰/۰۱ نانوگرم در میلی لیتر مثبت و کمتر از آن منفی در نظر گرفته شد. شیوع نشانگر در نمونه ها تعیین و با آزمون دقیق فیشر مورد قضاوت آماری قرار گرفت. خصوصیات فردی ثبت شده شامل سن، جنس، قد، وزن، فشار خون سیستولی (SBP)، فشار خون دیاستولی (DBP)، DM، HLP، و یافته های اکوکاردیوگرافی LVEDD، LVESD، Diastolic dysfunction grading و LVST بررسی و

یافته ها

تحقیق روی ۶۰ بیمار واجد شرایط انجام گرفت. تعداد ۲۵ نفر (۴۲٪) مرد و تعداد ۳۵ نفر (۵۸٪) زن بودند. میانگین (±انحراف معیار) سن افراد مورد بررسی ۷±۷۲ سال و از حداقل ۵۸ سال و تا حداکثر ۹۲ سال بود. تعداد ۴ نفر یا ۶/۷٪

تشخیص نمی‌دهیم و به دلیل عدم درمان مناسب و به موقع احتمال عوارض و مرگ و میر را بالا می‌بریم. در مطالعه نیکولا پارتی در سال ۲۰۰۸، نشانگر CTNI و CTNT در بیماران HF مورد بررسی قرار گرفت که طی مطالعه متوجه شدند که نشانگر CTnI ارجح است (۵). در این تحقیق موارد با حال عمومی بدتر و NYHA کلاس بالاتر CTnI مثبت داشتند. در مطالعه ما هم، نشانگر CTnI بود. Cut off point نشانگر در مقالات متفاوت بود و از ۰/۰۱ تا ۰/۰۵ نانوگرم در میلی‌لیتر متفاوت بود، ولی اکثراً ۰/۰۱ نانوگرم در میلی‌لیتر را به عنوان cut off point در نظر گرفته بودند (۴-۶). در مطالعه Ilva در ۲۰۰۸، موارد نشانگر مثبت ۵۱٪ بودند، اما بیشتر افراد نارسایی قلبی سیستولیک (HFrEF) داشتند (۷). Peacock و همکارانش در بررسی ارتباط CTnI و ADHF نشان دادند که ۶۱٪ بیماران تروپونین مثبت داشتند و البته قسمت عمده بیماران نارسایی قلب سیستولیک (HFrEF) بودند. در این مطالعه توصیه شد برای ارزیابی از CTnI و BNP هر دو استفاده شود (۸). مطالعه Mostafa Demir در ترکیه نشان داد که نشانگر مثبت‌ها EF پایین‌تر و مورتالیتی بیشتری دارند. در مطالعه آنان، ۴۴ بیمار نشانگر منفی ۸/۱٪ و ۱۱ بیمار نشانگر مثبت ۲/۱٪ بودند (۹). در یک جمع‌بندی به نظر می‌رسد که نشانگر CTnI در این بیماران زیاد نبوده و در بیماران با HF PEF بهتر است علاوه بر اندازه‌گیری نشانگر CTnI از نشانگر BNP نیز استفاده شود و در جامعه ایرانی جای نگرانی ندارد. با توجه به اهمیت نشانگرها، توصیه می‌شود نشانگر دیگری مطرح و مورد بررسی قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

از مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به خاطر تأمین هزینه اجرای تحقیق و حمایت از کارشناسی آنان سپاسگزاری می‌نمایم و همچنین از اساتید قلب و عروق بیمارستان طالقانی به خاطر همکاری در اجرای این تحقیق تشکر می‌نمایم.

REFERENCES

- Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, Januzzi JL. Association between troponin T and impaired left ventricular relaxation in patients with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 765-68.
- Macin SM, Perna ER, Cimbaro Canella JP, Augier N, Riera Stival JL, Cialzeta J, et al. Increased levels of cardiac troponin-T in outpatients with heart failure and preserved systolic function are related to adverse clinical findings and outcome. *Coron Artery Dis* 2006; 17: 685-91.
- Phan TT, Abozguia K, Nallur Shivu G, Mahadevan G, Ahmed I, Williams L, et al. Heart failure with preserved ejection fraction is characterized by dynamic impairment of active relaxation and contraction of the left ventricle on exercise and associated with myocardial energy deficiency. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 402-409.

CTnI مثبت بودند که شیوع آن را در جامعه مورد مطالعه نشان می‌داد. با توجه به این میزان شیوع در نمونه‌های مورد بررسی، میزان واقعی با اطمینان ۹۵٪ از حداقل ۰ تا ۹٪ برآورد شد. توزیع بیماران بر حسب داشتن این نشانگر و به تفکیک عوامل مرتبط در جدول ۱ ارائه شده است و نشان می‌دهد بیماران دارای نشانگر CTnI در مواجهه بیشتری از نظر سن، جنس، مصرف سیگار، ابتلا به دیابت و هیپرلپیدمی نبودند و یا میزان مواجهه بیشتر به لحاظ آماری معنی‌دار نبود (N.S). اما بیماران دارای نشانگر، بیشتر از افرادی که این نشانگر را نداشتند، در مراجعه با فشار خون بالا، چاقی و LVH بودند و این میزان مواجهه بیشتر با این خصوصیات به لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P < 0/05$).

بحث

تحقیق نشان داد که نشانگر CTNI در ۶/۷ درصد بیماران وجود دارد. در مطالعات مورد بررسی CTNI شیوع بالاتری داشته است. در مطالعات مشابه، تعداد نمونه‌ها کم بوده است. در مورد خطای آزمایشگاه با توجه به تکرار ۳ نوبت مطالعه آزمایشی میزان پایایی قابل قبول بیشتر از ۰/۸ بوده است. شاید خود کیت باشد که بتوان از کیت‌های حساس‌تر و در صورت نیاز از حالت کمی استفاده نمود که مقادیر جزئی مثبت را نشان دهد. در بعضی مطالعات فقط MI و CAD کنار گذاشته شده بودند، ولی در مطالعات ما Renal Failure و Valvular Heart Disease و Primary Pulmonary Hypertension هم از مطالعه خارج شده بودند. مطالعه انجام شده، حداقل نمونه در مطالعات دیگر را در بر داشت. مطالعه قابلیت اطمینان (reliability) بالایی داشت که با کیت مشابه انجام شده بود و با تکرار آزمایش این ابزار پایا شده بود. در این مطالعه سوگیری مطرح نبود، اما علت این اختلاف شاید به دلیل کیت‌های با حساسیت پایین‌تر باشد که در این صورت تعویض کیت مهم‌تر است، چون تعداد زیاد بیمار با ACS (شامل High risk unstable angina و NSTEMI) و AHF را

4. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355:251-519.
5. Parenti N, Bartolacci S, Carle F, Angelo F. Cardiac troponin I as prognostic marker in heart failure patients discharged from emergency department. *Intern Emerg Med* 2008; 3:43-47.
6. Wang TJ. Significance of circulating troponins in heart failure. *If these walls could talk. Circulation* 2007; 116: 1217-20.
7. Ilva T, Lassus J, Siirilä-Waris K, Melin J, Peuhkurinen K, Pulkki K, et al. Clinical significance of cardiac troponins I and T in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:772-79.
8. Peacock WF 4th, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2117-26.
9. Demir M, Kanadasi M, Akpınar O, Dönmez Y, Avkarogullari M, Alhan C, et al. Cardiac troponin T as a prognostic marker in patients with heart failure: a 3-year outcome study. *Angiology* 2007; 58:603-9.