

رابطه سطح سرمی اسیدسیالیک با برخی شاخص‌های تشخیصی در بیماران مبتلا به سکته میوکارد

مهرانگیز شفیعی* دکتر هادی خرازی** دکتر طاهره دارابی*** دکتر عبدالرسول مولودی****

The relationship between serum sialic acid level and some cardiovascular markers in patients with myocardial infarctions

M Shafie H Kharrazi* T Darabi AR Moludi

دریافت: ۸۶/۳/۲۷ پذیرش: ۸۷/۲/۱۸

*Abstract

Background: Many reports indicate an idiopathic rise in sialic acid level after myocardial infarction (MI). Such reaction attached to its correlation with both reactionary indices in the acute phase and fatty indices has been thoroughly studied and produced controversial findings. Hence, it is considered as an important diagnostic agent.

Objective: To study the relationship between serum total sialic acid (TSA) level and several diagnostic markers including lactate dehydrogenase (LDH), creatine phosphokinase (CPK) and troponin in MI patients.

Methods: This was a descriptive analytical study in which 30 patients with MI investigated. Blood samples were collected in three consecutive days following the occurrence of MI. Serum levels of TSA, CPK, and LDH were measured using spectrophotometric technique and troponin determination by ELISA. The data were investigated by SPSS using t-test and Pearson's correlation coefficient for further analysis.

Findings: The serum levels of TSA and the target markers were considerably higher than recommended normal levels. There was a significant relationship between TSA and troponin ($P=0.05$, $r=0.47$) at the first day and TSA and LDH at the second day ($P=0.01$, $r=0.52$).

Conclusion: Regarding the results found in our study, higher level of TSA together with increase in concentration of several cardiac specific markers including troponin and LDH implies that it could be considered as an early diagnostic marker in cardiovascular diseases.

Keywords: Sialic Acid, Myocardial Infarction, Lactate Dehydrogenase, Creatine Kinase, Troponin

*چکیده

زمینه: افزایش میزان اسیدسیالیک به دنبال سکته میوکارد و ارتباط آن با برخی از شاخص‌ها مانند واکنش‌گرهای فاز حاد و چربی گزارش شده است.

هدف: مطالعه به منظور تعیین ارتباط سطح سرمی اسیدسیالیک تام (TSA) با شاخص‌های معمول تشخیص سکته میوکارد در بیماران مبتلا به سکته میوکارد انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۸۴ در مرکز تحقیقات قلب و عروق بیمارستان امام علی (ع) کرمانشاه انجام شد. ۳۰ بیمار مبتلا به سکته میوکارد با نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند. از این بیماران در سه روز متوالی پس از سکته میوکارد، خون‌گیری شد و سطح سرمی اسیدسیالیک تام، آنزیم‌های کراتین فسفوکیناز (CPK) و لاکتات دهیدروژناز (LDH) به روش اسپکتروفتومتری و تروپونین به روش الیزا اندازه‌گیری شدند. داده‌ها با آزمون‌های آماری تی و ضریب همبستگی پیرسون تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: سطح سرمی شاخص‌های مورد اندازه‌گیری و همچنین میزان TSA از دامنه طبیعی بالاتر بود و بیش‌ترین میزان TSA ($1/53 \pm 0/75$ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) در روز دوم پس از سکته میوکارد مشاهده شد. بین سطح سرمی TSA و LDH در روز دوم ($P=0/003$) و تروپونین در روز اول ($P=0/01$) پس از سکته میوکارد ارتباط مثبت معنی‌داری به دست آمد.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌ها می‌توان از سطح سرمی TSA به عنوان آزمون کمک‌کننده به همراه سایر نشان‌گرهای تشخیصی سکته میوکارد استفاده کرد.

کلیدواژه‌ها: اسیدسیالیک، سکته میوکارد، لاکتات دهیدروژناز، کراتین کیناز، تروپونین

* کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
** دانشیار بیوشیمی بالینی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
*** پزشک عمومی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
**** دانشیار قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
آدرس مکاتبه: کرمانشاه، باغ ابریشم، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی بالینی، تلفن ۰۸۳۱-۴۲۷۹۹۱۸

✉ Email: h_kharrazi@yahoo.com

*** مقدمه:**

بیماری‌های قلبی و عروقی مهم‌ترین عامل مرگ و میر در دنیا هستند. یکی از شایع‌ترین بیماری‌های قلبی و عروقی، سکته میوکارد (MI) است. تشخیص سریع و به موقع این بیماری بسیار حیاتی است. یکی از راه‌های تشخیص آن استفاده از آنزیم‌های اختصاصی است که مقادیر آنها به دنبال این عارضه در خون افزایش می‌یابند. آنزیم‌هایی که به طور معمول در مراکز بهداشتی - درمانی بررسی می‌شوند شامل کراتین فسفوکیناز (CPK) و لاکتات دهیدروژناز (LDH) هستند. ایزوآنزیم قلبی کراتین فسفوکیناز (CpK-MB) نسبت به آنزیم‌های مذکور ارجحیت دارد، ولی ویژگی و حساسیت آن به روش مورد استفاده بستگی دارد. بنابراین، در همه مراکز به طور معمول اندازه‌گیری نمی‌شود.^(۱) اسیدسیالیک از کتوزهای مهم است که به صورت قند انتهایی در ترکیبات اولیگوساکاریدی وجود دارد. این ترکیب به دو شکل آزاد و کونژوگه (باند شده به پروتئین و چربی) وجود دارد که قسمت اعظم آن به صورت باند شده به گلیکوپروتئین‌هاست.^(۲)

بررسی‌ها نشان‌دهنده افزایش محدود اسیدسیالیک سرم در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر (CAD) هستند.^(۳) اما، این افزایش پس از سکته میوکارد قابل توجه است.^(۴-۵) مطالعه‌هایی که در چند سال اخیر در کشورهای مختلف انجام شده، علل متفاوتی برای افزایش اسیدسیالیک سرم ذکر کرده‌اند از جمله آزاد شدن این اسید از غشای گلبول‌های قرمز، ارتباط این افزایش با واکنش‌گرهای فاز حاد یا نشان‌گرهای چربی نظیر LDL، کلسترول و تری‌گلیسرید.^(۶-۸) البته در یک بررسی نیز ارتباط بین افزایش اسیدسیالیک سرم و شاخص‌های چربی و فاز حاد رد شده است.^(۹) از آنجا که افزایش سطح سرمی اسیدسیالیک پس از سکته میوکارد در اغلب مطالعه‌ها تأیید شده^(۹-۱۰)

اندازه‌گیری این ماده می‌تواند ارزش تشخیصی و تعیین پیش‌آگهی برای مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی داشته باشد. مطالعه‌ای که در انگلستان بر روی بیماران مبتلا به سکته میوکارد انجام شد، نشان داد که محتوای اسیدسیالیک LDL آنان کاهش یافته است.^(۱۰) علی‌رغم مطالعه‌هایی که در مورد ارتباط سطح اسید سیالیک با وجود برخی بیماری‌ها مانند سرطان آرتريت روماتوئید، عفونت‌های باکتریایی، دیابت و بیماری‌های عروق کرونر انجام شد.^(۱۱-۱۵) مطالعه اندکی در مورد نحوه افزایش همزمان این ترکیب با سایر شاخص‌های معمول قلبی نظیر تروپونین (Trop.)، CPK و LDH پس از سکته در بیماران مبتلا به MI انجام شده است. لذا، این مطالعه با هدف تعیین ارتباط سطح سرمی اسیدسیالیک با شاخص‌های معمول تشخیصی در بیماران بستری شده با تشخیص اولیه MI انجام شد.

*** مواد و روش‌ها:**

این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۸۴ در مرکز تحقیقات قلب و عروق امام علی (ع) کرمانشاه بر روی ۳۰ بیمار که به دلیل سکته میوکارد (MI) بستری بودند انجام شد. بیماران با نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند و معیار تشخیص MI در آنها علائم بالینی به هنگام مراجعه به مرکز، معاینه و تشخیص پزشک متخصص همراه با مثبت بودن آزمون‌های اختصاصی قلب یعنی افزایش LDH، CPK و Trop بود. معیارهای حذف از مطالعه، عبارت بودند از: وجود سابقه بیماری‌هایی نظیر دیابت، افزایش چربی خون (کلسترول و تری‌گلیسرید)، آرتريت، انواع سرطان‌ها، بیماری‌های کبدی، آمبولی چربی، بیماری‌های کرونر، مصرف دخانیات و حاملگی. در سه روز متوالی پس از سکته میوکارد (اول، دوم و

و همچنین میزان TSA از حد طبیعی بالاتر بودند. سطح سرمی TSA در هر سه روز نسبت به محدوده طبیعی (۰/۶ تا ۰/۹ میلی گرم بر میلی لیتر) به طور معنی داری بالاتر بود ($p < 0.0001$). بیشترین مقدار TSA در روز دوم مشاهده شد (جدول شماره ۱).

در این بیماران ارتباط مثبت و معنی داری بین میزان TSA و تروپونین در روز اول ($r = 0.47$ و $p = 0.01$) و TSA و LDH در روز دوم پس از سکتته مشاهده شد ($r = 0.52$ و $p = 0.03$). بیشترین میزان همبستگی به ترتیب بین TSA و تروپونین در روز اول، TSA و LDH در روز دوم و TSA و CPK در روز سوم پس از سکتته مشاهده شد. بیشترین میزان ارتباط TSA با شاخص‌های قلبی مورد اندازه‌گیری مربوط به همبستگی TSA و LDH در روز دوم بود (جدول شماره ۲).

از بیماران با اخذ رضایت سه میلی لیتر خون گرفته شد که پس از جدا کردن سرم، نمونه‌ها فریز شدند. سطح سرمی اسیدسیالیک تام (TSA) به روش رنگ‌سنجی ارلیش^(۱۶)، آنزیم‌های CPK و LDH به روش اسپکتروفتومتری و تروپونین به روش الیزا اندازه‌گیری شدند. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون‌های آماری تی مستقل و ضریب همبستگی پیرسون تجزیه و تحلیل شدند.

* یافته‌ها:

از ۳۰ بیمار مورد بررسی ۱۶ نفر (۵۳/۳ درصد) مرد با میانگین سنی $58 \pm 10/4$ و ۱۴ نفر (۴۶/۶ درصد) زن با میانگین سنی $58 \pm 8/5$ سال بودند. سطح شاخص‌های LDH، CPK، تروپونین

جدول ۱- میانگین شاخص‌های اندازه‌گیری شده در بیماران با سکتته میوکارد

| شاخص‌های قلبی | روز اندازه‌گیری | | |
|--|-----------------|-----------------|----------------|
| | اول | دوم | سوم |
| لاکتات دهیدروژناز (واحد بین المللی / لیتر) | ۵۴۸/۹ ± ۲۶۱/۲ | ۱۰۰۹/۴ ± ۵۶۴/۹ | ۱۲۲۴/۶ ± ۸۳۹/۲ |
| کراتین فسفوکیناز (واحد بین المللی / لیتر) | ۴۵۷/۹ ± ۷۵۷/۶ | ۱۲۸۰/۲ ± ۹۳۰/۰۳ | ۸۶۷/۶ ± ۶۹۳/۸ |
| تروپونین (نانوگرم / میلی لیتر) | ۱۳/۹ ± ۱۱/۳ | ۳۳/۴ ± ۲۶/۴ | ۲۷/۸ ± ۹/۱ |
| اسیدسیالیک تام (میلی گرم / میلی لیتر) | ۱/۲۱ ± ۰/۶۷ | ۱/۵۳ ± ۰/۷۵ | ۱/۳۸ ± ۰/۷۷ |

جدول ۲- ضرایب همبستگی بین اسیدسیالیک و شاخص‌های قلبی طی سه روز پس از سکتته میوکارد

| شاخص‌های قلبی | | تروپونین (نانوگرم / میلی لیتر) | | لاکتات دهیدروژناز (واحد بین المللی / لیتر) | | کراتین فسفوکیناز (واحد بین المللی / لیتر) | |
|--------------------------------|--|--------------------------------|---------------|--|---------------|---|---------------|
| | | ضریب همبستگی | سطح معنی داری | ضریب همبستگی | سطح معنی داری | ضریب همبستگی | سطح معنی داری |
| روز اندازه‌گیری اسیدسیالیک تام | | | | | | | |
| اول | | ۰/۴۷ | ۰/۰۱ | ۰/۰۹۷ | ۰/۶۱ | ۰/۳۲ | ۰/۰۸۵ |
| دوم | | ۰/۱۳ | ۰/۵ | ۰/۵۲ | ۰/۰۰۳ | ۰/۳۶ | ۰/۰۵ |
| سوم | | ۰/۲۸ | ۰/۳۷ | ۰/۲۷ | ۰/۱۵ | ۰/۳۴ | ۰/۰۶ |

* بحث و نتیجه‌گیری:

این مطالعه نشان داد که سطح سرمی اسیدسیالیک در روزهای اول تا سوم پس از سکتته میوکارد افزایش یافت و بیش‌ترین مقدار آن در روز دوم مشاهده شد که با یافته‌های سایر مطالعه‌ها مطابقت دارد.^(۷) روند افزایش این ماده در خون پس از سکتته میوکارد با افزایش میزان LDH که پس از ۴۸ ساعت در خون به بیش‌ترین میزان خود می‌رسد، مشابهت دارد. همچنین ارتباط مثبت معنی‌داری بین مقادیر اسیدسیالیک با LDH در روز دوم پس از سکتته میوکارد و نیز بین مقادیر اسیدسیالیک و تروپونین در روز اول پس از سکتته میوکارد مشاهده شد. از آنجا که فرایند افزایش اسیدسیالیک بعد از سکتته میوکارد هنوز مشخص نشده، لذا مطالعه‌های مشابه دیگری بر روی ارتباط افزایش آن با سایر شاخص‌ها انجام شده است. مطالعه‌ای در فرانسه بر روی بیماران مبتلا به سکتته میوکارد، ارتباط معنی‌داری بین افزایش اسیدسیالیک و برخی گلیکوپروتئین‌ها نظیر اوروسموکوئید گزارش نمود.^(۱۲) همچنین در مطالعه مشابه دیگری در کشور انگلستان ارتباط مثبت و معنی‌داری بین میزان اسیدسیالیک و پروتئین‌های فاز حاد گزارش شد.^(۸) اخیراً نیز در یک بررسی ارتباط معنی‌داری بین میزان اسیدسیالیک و نشان‌گرهای چربی نظیر HDL و کلسترول به دست آمد، ولی ارتباط معنی‌داری را بین میزان اسیدسیالیک و شاخص CRP در بیماران با سکتته میوکارد نشان نداد.^(۸) مطالعه دیگری بر روی بیماران مبتلا به سکتته میوکارد، ارتباط معنی‌دار و مثبتی بین میزان اسیدسیالیک با فیبرینوژن نشان داد که علت آن را وجود احتمالی اسیدسیالیک بر روی ساختمان آنها بیان نمودند.^(۱۷) از آنجا که بسیاری از ترکیبات پروتئینی به صورت گلیکوزیده وجود دارند، لذا علت افزایش میزان اسیدسیالیک به دنبال سکتته میوکارد می‌تواند ناشی از افزایش بعضی از شاخص‌های پروتئینی (آنزیمی یا غیر آنزیمی) باشد.

در این مطالعه نشان داده شد که افزایش TSA تحت تأثیر تغییرات تروپونین و LDH در روزهای اندازه‌گیری آنزیم‌های فوق است. لانگلوئیز دلیل ارتباط افزایش اسیدسیالیک پس از سکتته میوکارد با برخی شاخص‌ها نظیر MB-CPK و شاخص‌های فاز حاد را وجود دنباله قندی بر روی این ترکیبات اعلام نمود.^(۱۸) اما بعضی محققین نظیر کروک و کالا علت آن را افزایش شاخص‌های فاز حاد و برخی گلیکوپروتئین‌ها می‌دانند.^(۹،۷) اسلانگان و همکاران وجود ارتباط بین شاخص‌های فاز حاد CRP را رد نموده و معتقدند افزایش اسیدسیالیک به دنبال این عارضه به دلیل ارتباط آن با نشان‌گرهای چربی نظیر HDL، LDH و کلسترول می‌باشد.^(۱۷) فرایندهای احتمالی دیگری نیز برای توجیه افزایش TSA در بیماران MI وجود دارد که می‌باید مطالعه وسیع‌تری با در نظر گرفتن ایزوآنزیم‌های مربوط به آنزیم‌های مذکور، شاخص‌های چربی و همچنین شکل‌های مختلف اسیدسیالیک (متصل به چربی و پروتئین و نوع آزاد) در سکتته میوکارد انجام شود. لذا، به نظر می‌رسد می‌توان از افزایش TSA جهت تشخیص سکتته میوکارد به عنوان یک آزمون کمک کننده همراه با سایر نشان‌گرهای قلبی و عروقی استفاده نمود.

* مراجع:

۱. هاریسون ر. ت. اصول طب داخلی هاریسون، بیماری‌های قلب و عروق. ملک علایی م. چاپ دوم، تهران: انتشارات فصل فردا؛ ۱۳۸۴. ۲۰ - ۴۱۴
2. Smith EL. Principles of Biochemistry, General Asepts. 7th ed. New York: MC Graw Hill; 1983. 391-450
3. Bickerton AS, Clark N, Meeking D, et al. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome (pcos). J Clin Pathol 2005 Feb; 58(2): 151-4
4. Bays H, Mandarin L, DeFronzo R A. Role of adipocyte, free fatty acids and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes

- mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Feb; 82(2): 463-78
5. Engstrom G, Lind P, Hedblad B, et al. Effects of cholesterol and inflammation – sensitive of myocardial infarction and stroke in men. *Circulation J* 2002 Jun 4; 105(22): 2632-7
- 6- Hanson VA Jr, Landaw SA, Flashner M, et al. Sialic acid-depleted red cells following acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1980 Apr; 99(4): 483-6
7. Crook M, Haq M, Haq S, Tutt P. Plasma sialic acid and acute-phase proteins in patients with myocardial infarction. *Angiology* 1994 Aug; 45(8): 709-15
8. Kala A, Ponnio M, Koivu TA, et al. Association of serum sialic acid and MMP-9 with lipids and inflammatory markers. *Eur J Clin Invest* .2000 Feb; 30(2): 99-104
- 9- Wu EB, Lumb P, Chambers JB, Crook MA. Plasma sialic acid and coronary artery atheromatous load in patients with stable chest pain. *Atherosclerosis* 1999 Aug; 145(2): 261-6
10. Grewal T, Bartlett A, Burgess JW, et al. Desialylated LDL uptake in human and mouse macrophages can be mediated by a lectin receptor. *Atherosclerosis* 1996 Mar; 121(1): 151-63
11. Fuster MM, Esko JD. The sweet and sour of cancer: glycans as novel therapeutic targets. *Nat Rev Cancer* 2005 Jul; 5(7): 526-42
12. Succari M, Foglietti Mg, Percheron F. Prechlorosoluble glycoproteins and myocardial infarct: modifications of the carbohydrate moiety. *Pathol Biol* 1982 Mar; 30(3): 151-4
13. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM, Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002 Apr; 51(4): 1131-7
14. Crook MA, Pickup JC, Lumb PJ, et al. Relationship between plasma sialic acid concentration and micro vascular and macro vascular complication in type 1 diabetes: the EURODIAB Complications Study. *Diabetes Care* 2001 Feb 24(2): 316-22
15. Nemmar A, Marc F, Hoylaerts H. Ultra fine particles affect experimental thrombosis in an invivo hamster model. *AM Resp Cell Mol Crit Care* 2002; 166: 998-1004
16. Waters PJ, Lewry E, Pennock CA. Measurement of sialic acid in serum and urin: clinical application and limitation. *Ann Clin Biochem* 1992 Nov; 29(pt 6):625-37
17. Aslangan NL, Chilingaryam A, Chilyan AG. On the significance of blood sialic acid fibrinogen levels. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2001;18(6):876-83
- 18-Langlois M, Delanghe J, De Buyzere ML, Leroux- Roels GG. Glycation of human tissue and serum creatine kinase. *Clin Chem Acta* 1992 Oct; 211(1-2): 83-92