

مطالعه غلظت سرمی تروپونین قلبی در مرگ های ناگهانی

برگرداننده: دکتر امیر محمد کاظمی فر

دستیار سال سوم پزشکی قانونی

برگرفته از مقاله:

Serum concentrations of Cardiac troponin I in Sudden death

از مجله:

American Journal of Forensic & Pathology, 19(4): 324-328, 1998.

چکیده

بیماری ایسکمیک قلبی می تواند خود را با آریتمی و مرگ ناگهانی ناشی از آن آشکار سازد. چنین مرگهایی در صورت عدم وجود شواهد تروما اکثراً بوسیله پزشک قانونی معاینه ظاهری شده و جواز دفن با عناوینی مثل بیماری قلبی - عروقی آترواسکلروتیک، بیماری عروق کرونر، آریتمی یا سکته قلبی صادر می گردد. در صورت انجام اتوپسی ممکن است شواهد بیماری پیشرفته قلبی - عروقی ملاحظه گردیده ولی معمولاً آثار ظاهری یا هیستولوژیک سکته حاد قلبی مشاهده نمی گردد، مگر آنکه بیمار چندین ساعت پس از بروز سکته زنده مانده باشد. در غیاب چنین شواهد مورفولوژیکی برای یافتن آثار صدمه به میوکارد، از اندازه گیری جزء MB کراتین کیناز (CKMB) استفاده شده است. اخیراً اندازه گیری تروپونین اقلبی (cTnI) دقتی بیش از CKMB نشان داده است. در این مطالعه که بر روی ۲۸ جسد اتوپسی شده در ایالت مریلند انجام گرفته خون ورید سابکلوین از جهت CKMB و cTnI تحت آنالیز قرار گرفته است. در سه مورد پلاسمای کافی برای آنالیز هر دو متغیر موجود نبوده و تنها CKMB اندازه گیری شد. در ۱۲ مورد نیز نتایج حاصله بدلیل همولیز قابل اعتماد نبودند. در ۱۶ مورد باقی مانده غلظت میانگین CKMB و cTnI در مرگهای ناگهانی قلبی به ترتیب $857/9 \text{ ng/ml}$ ($n=7$) و $93/4 \text{ ng/ml}$ ($n=4$) و برای مرگهای غیر قلبی $116/4 \text{ ng/ml}$ ($n=9$) و $16/6 \text{ ng/ml}$ ($n=9$) بود که نشانگر تفاوت معنی دار آماری در افزایش مقدار این دو آنزیم در سرم مبتلایان مرگهای ناگهانی قلبی در مقایسه با مرگهای غیر قلبی است. برای cTnI غلظتهای بیش از 40 ng/ml تنها در مرگهای قلبی دیده شد. این یافته ها نشان می دهد افزایش غلظت سرمی cTnI پس از مرگ نشان دهنده بیماری ایسکمیک قلبی بوده و می توان از آن برای تعیین علت مرگ استفاده نمود. این اقدام تشخیصی حتی اگر مرگ بدلیل آریتمی متعاقب یک سکته کم وسعت^(۱) حادث شده باشد ممکن است مفید واقع شود. کلیدواژه ها: مرگ - تروپونین - ایسکمی - اتوپسی - مرگ ناگهانی - تروپونین اقلبی - کراتین کیناز MB - قلب - سکته.

غلظت ایزوآنزیم MB کراتین کیناز (CKMB) در بیماران زنده بعنوان شاخص طلائی صدمه به میوکارد مطرح می‌باشد. این آنزیم در تشخیص صدمه به میوکارد در مرگهای ناگهانی نیز حتی در صورت عدم وجود شواهد ظاهری و هیستولوژیک ایسکمی میوکارد، پذیرفته شده است.

اندازه‌گیری CKMB با محدودیتهایی روبرو می‌باشد. آسیب به سایر ارگانها یا عضلات مخطط نیز می‌تواند باعث افزایش CKMB شود. همچنین در صورتی که ناحیه سخته وسعت کمی داشته باشد، این آنزیم دارای حساسیت کافی برای تشخیص آن نمی‌باشد. نهایتاً اینکه افزایش CKMB ۲-۷۲ ساعت پس از ایسکمی رخ می‌دهد که زمانی محدود برای تشخیص سخته منجر به آریتمی محسوب می‌شود.

کمپلکس تروپونین از سه پروتئین تشکیل شده که انقباض وابسته به کلسیم در عضلات مخطط را تنظیم می‌کند. تروپونین او تروپونین T در عضلات اسکلتی و قلب وجود دارند، ولی پروتئین مربوط به هر ناحیه بوسیله ژنهای مجزا کدبندی شده و توالی اسید آمینه آنها متفاوت است. آنتی‌بادی بر علیه تروپونین T و اقلبی تولید شده و برای آنالیز کمی این پروتئینها قابل استفاده می‌باشد. آسیب به عضلات اسکلتی و سایر

شایعترین علت مرگ در آمریکا که سالانه باعث مرگ ۷۵۰ هزار نفر می‌شود بیماری قلبی است. اکثر این مرگها ناشی از بیماری ایسکمیک قلبی می‌باشند. حدود ۴۰۰-۲۰۰ هزار بیمار مبتلا به بیماری ایسکمیک قلبی ابتدا با مرگ ناگهانی (به عنوان اولین علامت) به بیمارستان منتقل می‌شوند. بیشتر این مرگهای ناگهانی و غیرمنتظره باید توسط پزشکی قانونی بررسی شود. اگر متوفی در دامنه سنی خاصی قرار داشته و شواهدی از تروما وجود نداشته باشد، ممکن است با معاینه ظاهری و بدون انجام اتوپسی جواز دفن صادر گردد. در باقی موارد اتوپسی انجام شده که در آن معمولاً آثار درجات مختلف بیماری قلبی - عروقی مشاهده می‌گردد ولی اغلب شواهدی به نفع سخته حاد قلبی وجود ندارد. در هر دو حالت علت مرگ به احتمال قوی به بیماری قلبی - عروقی آترواسکلروتیک، بیماری عروق کرونر یا آریتمی با سخته حاد قلبی منتسب می‌شود.

طبیعتاً وجود دلائل علمی قابل استناد در جهت تأیید چنین تشخیصهایی، مطلوب می‌باشد. در مطالعات متعددی از خون و مایع پریکارد برای بررسی بعضی شاخصهای بیوشیمیایی کمک گرفته شده است. افزایش

ارگانها نمی‌تواند باعث افزایش کاذب این دو پروتئین مختص قلب شود.

مطالعات اخیر نشان داده است که افزایش تروپونین قلبی در سرم، حتی در صورت عدم افزایش CKMB نشان دهنده پیش‌آگهی بد در بیماران مبتلا به درد قفسه سینه است. آزاد شدن تروپونین از سلولهای آسیب دیده میوکارد ساعتها پس از ایسکمی آغاز شده و تا ۱۰-۷ روز بعد باقی می‌ماند. بنابراین در زمانی که میزان CKMB به حالت طبیعی بازگشته است، باز هم می‌توان افزایش تروپونین را نشان داد. حساسیت و ویژگی میزان تروپونین سرم در تشخیص سکتته‌های کم وسعت ظاهراً بیش از CKMB می‌باشد. چنین سکتته‌هایی ممکن است در بررسی ظاهری یا میکروسکوپی قلب قابل مشاهده نباشد، مگر آنکه نمونه‌های متعددی از قلب گرفته شود.

در این مطالعه آینده‌نگر به ارزیابی نقش cTnI سرم بعنوان شاخصی برای آسیب ایسکمیک خفیف میوکارد که منجر به آریتمی و مرگ ناگهانی می‌گردد، می‌پردازیم.

روش کار

در زمان اتوپسی از خون ورید

سابکلارین ۲۸ جسد غیر پشت سر هم که در دفتر پزشکی قانونی ایالت مریلند اتوپسی شده بودند، نمونه تهیه شد. در صورت فساد جسد، عدم دست‌یابی به خون کافی یا عدم دسترسی به شرح حال فوت، مورد مذکور از مطالعه حذف گردید. زمان پس از مرگ ۴۰-۶ ساعت بود. اتوپسی انجام شده شامل تشریح احشاء داخل قفسه سینه و شکم و مغز و آنالیز کامل سم‌شناسی بود. تشریح قلب مشتمل بر برشهای عرضی عروق کرونر با فاصله ۲ mm، برش عرضی میوکارد و باز کردن حفرات قلبی در جهت جریان خون بود. در صورت عدم وجود یافته‌های ظاهری، از میوکارد برشهای هیستولوژیک تهیه گردید. نمونه خون گرفته شده برای ۱۰ دقیقه در سرعت ۳۰۰۰ rpm سانتریفوژ شد و سرم آن در دمای ۵۶^o- نگهداری گردید. نمونه‌های منجمد شده سرم در داخل یخ به آزمایشگاه بیمارستان جان هاپکینز منتقل شد. غلظت cTnI با روش:

automated two-Site immunoassay که به ۰/۲۵ ml سرم نیاز دارد، اندازه‌گیری شد. حساسیت این روش ۰/۲۵ ng/ml می‌باشد. مقدار طبیعی این آنزیم برای افراد طبیعی کمتر از ۰/۲۵ ng/ml و برای بیماران مبتلا به سکتته غیرحاده قلبی کمتر از

قلبی و ۹ مورد مرگ غیر قلبی بود. در مرگهای قلبی اقدامات احیاء انجام نشده بود. در مرگهای قلبی احیاء نشده میزان میانگین CKMB، $857/8$ ng/ml ($n=7$) و میزان میانگین cTnl، $93/3$ ng/ml ($n=4$) بود. میزانهای مشابه برای مرگهای غیر قلبی احیاء شده و احیاء نشده به ترتیب 116 ng/ml و $16/6$ ng/ml بدست آمد. در مرگهای غیر قلبی تنها در یک مورد میزان CKMB بیش از 120 ng/ml بود. این فرد مبتلا به بیماری کم‌خونی داسی شکل بود که در آن احتمالاً آسیب میوکارد نیز در مرگ ناگهانی بیمار مشارکت داشت. ۶ مورد از ۷ مورد مرگ قلبی دارای CKMB بیش از 120 ng/ml بودند. میزان cTnl سرم در هیچ یک از مرگهای غیر قلبی بالاتر از ۴۰ نبود؛ در حالیکه در ۳ مورد از ۴ مورد مرگ قلبی این میزان بالاتر از ۴۰ بود. در ۲ مورد از مرگهای غیر قلبی که شرح حال صدمه به قفسه سینه (شکستگی دنده‌ها، کنتوزیون ریه و آسیب میوکارد) وجود داشت، میزان میانگین CKMB $72/2$ و میزان میانگین cTnl $26/9$ ng/ml بود. این مقادیر کمتر از میزانهایی است که در مرگهای قلبی غیر تروماتیک دیده شد. نکته جالب توجه آن است که در ۴ مورد که دچار بیماری شدید عروق کرونر (حداقل ۷۵ درصد انسداد یکی از عروق کرونر) بودند

اندازه‌گیری آنزیم CKMB با روش: Microparticle enzyme immunoassay انجام شد که حساسیت آن $0/7$ ng/ml می‌باشد. مقدار طبیعی آنزیم برای افراد طبیعی کمتر از 5 ng/ml و برای بیماران دچار سکته غیر حاد قلبی کمتر از 6 ng/ml می‌باشد. در نمونه‌های خون پس از مرگ مقادیر طبیعی این دو آنزیم تعیین نشده است. موارد تحت مطالعه به مرگهای قلبی و غیر قلبی و با یا بدون اقدامات احیاء تقسیم‌بندی شدند. پس از انجام یک اتوپسی کامل در صورت عدم یافت علل آناتومیک یا توکسیکولوژیک برای توجیه مرگ، علت مرگ بیماری قلبی در نظر گرفته شد و سایر موارد مرگ، غیر قلبی محسوب گردیدند.

نتایج

از ۲۸ مورد تحت مطالعه در ۲۵ مورد سرم کافی برای اندازه‌گیری هر دو آنزیم بدست آمد. در ۱۲ مورد سرم همولیز شده و نتایج بدست آمده قابل اعتماد نبود. در آنالیز نهایی تنها نتایج ۱۶ مورد غیر همولیز ملاحظه شده است که در این میان در ۱۳ مورد هر دو آنزیم اندازه‌گیری شده و در ۳ مورد نمونه موجود تنها برای اندازه‌گیری CKMB کافی بود. از این ۱۳ مورد ۴ مورد مرگ با منشأ

آشکار نبوده ولی قادر به ایجاد کانونهای آریستمی‌زا باشد. از CKMB سرم برای تشخیص پس از مرگ صدمه به میوکارد حتی در صورت عدم وجود تغییرات ظاهری یا هیستولوژیک در قلب با موفقیت استفاده شده است. این مطالعه کاربرد CKMB در تشخیص پس از مرگ آسیب میوکارد را تأیید کرده و نشان می‌دهد در مواردی که نتایج اتوپسی به نفع حمله قلبی می‌باشد، میزان CKMB و cTnI افزایش چشمگیری دارد. مطالعه بر روی تعداد بیشتری از بیماران ممکن است حساسیت بیشتر cTnI در مقایسه با CKMB در تشخیص نواحی سکته کم وسعت را نشان دهد.

ما همچنین دریافتیم که صدمه به قفسه‌سینه می‌تواند باعث افزایش میزان CKMB و cTnI سرم شود. این افزایش غیرمنتظره نیست، چرا که هرگونه صدمه‌ای به میوسیت‌های قلبی باعث آزاد شدن آنزیمها و پروتئینهای میوکارد می‌شود، ولی مقادیر بدست آمده در چنین مواردی و همچنین موارد احیاء قلبی-ریوی بسیار کمتر از مقادیر بدست آمده در مرگهای قلبی احیاء نشده است. ممکن است در موارد معدودی چنین روندی وجود نداشته باشد.

اندازه‌گیری میزان تروپونین قلبی در

میزان میانگین cTnI $23/8$ و میزان میانگین CKMB $98/6$ بود که کمتر از میزان میانگین cTnI ($47/5$ ng/ml) و CKMB ($607/5$ ng/ml) در ۹ بیمار فاقد بیماری عروق کرونر است. در ۴ بیمار غیرقلبی که اقدامات احیاء قلبی-ریوی انجام گرفته بود میزان میانگین CKMB $147/8$ و میزان میانگین cTnI $25/1$ بود که کمتر از میزان میانگین CKMB (ng/ml) $586/7$ و cTnI ($46/9$ ng/ml) در ۹ بیمار احیاء نشده بود. در بین بیماران احیاء نشده افزایش CKMB و cTnI سرم در صورت مقایسه بیماران قلبی با مرگهای غیرقلبی تفاوت معنی‌داری داشت (میزان p به ترتیب $0/03$ و $0/05$) در صورت مقایسه تمامی بیماران (احیاء شده و احیاء نشده) قلبی و غیرقلبی میزان CKMB سرم در بیماران قلبی بالاتر از گروه دوم بوده ($p=0/03$) و برای میزان cTnI سرم نیز همین روند وجود داشت ($p=0/119$).

بحث

تعدادی از بیمارانی که دچار مرگ ناگهانی با منشأ قلبی می‌شوند، ساعتها تا هفته‌ها قبل از مرگ مبتلا به ایسکمی میوکارد هستند. این ایسکمی ممکن است از نظر بالینی

میوکارد در هنگام معاینه جسد مفید واقع شود. براساس نتایج این آزمایش می‌توان مواردی را که به کالبدگشایی نیاز ندارند، از باقی موارد جدا کرده و تنها با معاینه ظاهری جواز دفن آنها را صادر نمود. استفاده از مایع پریکارد برای اندازه‌گیری cTnI می‌تواند مشکلات ناشی از همولیز خون را که در این مطالعه وجود داشت برطرف سازد.

سرم برای تشخیص صدمه به میوکارد، ایده‌های نسبتاً جدید می‌باشد، ولی امروزه در بسیاری از بیمارستانهای دانشگاهی تجهیزات لازم برای اندازه‌گیری cTnI و cTnT وجود دارد. کیت‌هایی برای اندازه‌گیری سریع این دو پروتئین در بالین بیمار (یا فرضاً در سالن تشریح) در عرض ۲۰-۱۵ دقیقه تولید شده است. چنین آزمایشی می‌تواند برای تشخیص صدمات نهانی

