

بررسی سطح پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی در بیماران سندرم کرونری حاد با گروه کنترل و مقایسه آن با مارکرهای تروپونین قلبی و کراتین کیناز-MB

چکیده

دریافت: ۱۳۹۸/۱۱/۱۴ ویرایش: ۱۳۹۸/۱۱/۲۱ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۳/۲۴ آنلاین: ۱۳۹۹/۰۳/۳۱

زمینه و هدف: تشخیص زودهنگام سندرم‌های کرونری در تعیین پیش‌آگهی و پیشگیری از عوارض ناگوار نقش مهمی داشته و می‌تواند نجات‌بخش جان بیماران باشد. در این مطالعه سطح پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی (PAPP-A) در بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد با گروه کنترل و با سایر مارکرهای قلبی شامل تروپونین و کراتین کیناز-MB مقایسه شد.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی-مقطعی، به‌روش شیوه نمونه‌گیری آسان از بین بیماران مراجعه‌کننده به اورژانس بیمارستان قلب فرشچیان همدان از تیر ۱۳۹۶ تا اردیبهشت ۱۳۹۷، تعداد ۱۱۶ بیمار مبتلا به سندرم کرونری حاد با ۱۱۶ فرد غیرمبتلا به آن (گروه کنترل) از نظر بیومارکرهای پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی، کراتین کیناز-MB و تروپونین سرم مورد مقایسه قرار گرفتند.

یافته‌ها: میانگین و انحراف‌معیار پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی در مبتلایان به سندرم کرونری حاد و گروه کنترل به ترتیب $93/85 \pm 27/56$ و $89/63 \pm 7/29$ بود، بنابراین بین بیماران و گروه کنترل اختلاف معناداری مشاهده نشد، اما سطح کمی PAPP-A در بیماران انفارکتوس میوکارد همراه با صعود قطعه ST به‌طور معناداری بالاتر از مبتلایان به آنژین ناپایدار و انفارکتوس میوکارد بدون صعود قطعه ST بود ($P < 0/001$). میانگین و انحراف‌معیار PAPP-A در بیماران سندرم حاد کرونری با نتیجه تروپونین مثبت و منفی به ترتیب $99/42 \pm 27/52$ و $90/69 \pm 18/79$ بود ($P = 0/021$). ضریب همبستگی $0/07$ بین سطح سرمی PAPP-A با کراتین کیناز-MB به‌دست آمد ($P = 0/292$).

نتیجه‌گیری: در مبتلایان به سندرم کرونری حاد، افزون‌تر مثبت شدن تروپونین قلبی، پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی نیز به‌طور معناداری افزایش یافت.

کلمات کلیدی: سندرم کرونری حاد، کراتین کیناز نوع میوکاردیال، پروتیین پلاسمایی مرتبط با حاملگی، تروپونین.

آیدا علی ضمیر^۱، سیدمهدی

رضوانجو^۲، الهام خانلرزاده^{۳*}، فرناز فریبا^۴

۱- گروه باتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

۲- گروه قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

۳- گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

* نویسنده مسئول: همدان، بلوار دانشگاه، خیابان مردم، دانشگاه علوم پزشکی همدان، دانشکده پزشکی.

تلفن: ۰۸۱-۳۸۳۴۸۱۷۷

E-mail: khanlarzadeh800@yahoo.com

مقدمه

قلب می‌باشد که تشخیص درست و به موقع آن‌ها دارای اهمیت است. گزارش‌ها نشان می‌دهند که بخشی از این بیماران تظاهرات بالینی پر سر و صدا فوت می‌شوند و ۲/۱ تا ۳/۸٪ از بیماران دچار سندرم حاد کرونری در بخش اورژانس به اشتباه مرخص می‌شوند.^{۱-۳}

سندرم حاد کرونری به‌طور معمول براساس یافته‌های بالینی،

بیماری‌های ایسکمیک قلبی از شایعترین علت مرگ‌ومیر ناتوانی در دنیا می‌باشند که سالانه هزینه زیادی بر بیماران و سیستم‌های درمانی تحمیل می‌کند. امروزه سندرم‌های حاد کرونری (ACS) به‌عنوان یکی از چالش‌های مهم پزشکان در بخش اورژانس

این مطالعه با هدف مقایسه‌ی سطح کمی پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی در دو گروه مذکور و مقایسه آن با سطح سایر مارکرهای آسیب قلبی شامل تروپونین و کراتین کیناز-MB انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه به صورت توصیفی-تحلیلی بر روی بیماران مبتلا به سندرم‌های کرونری حاد مراجعه‌کننده به بخش اورژانس بیمارستان قلب فرشچیان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی همدان از تیر ۱۳۹۶ تا اردیبهشت ۱۳۹۷ صورت گرفت. در این مطالعه ۱۱۶ بیمار واجد معیارهای ورود به مطالعه، پس از تایید تشخیص سندرم کرونری حاد به وسیله‌ی تغییرات الکتروکاردیوگرافی و سطح آنزیم‌های قلبی، به‌عنوان گروه بیمار و ۱۱۶ بیمار دیگر که تشخیص کلینیکی آنها سندرم کرونری حاد نبود، پس از همسان‌سازی سنی به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. در هر دو گروه پس از دریافت رضایت شفاهی و آگاهانه، مقدار ۵ ml خون در بدو ورود تهیه و جهت آنالیز از نظر سطح کمی پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی و کراتین کیناز-MB و سطح کیفی تروپونین به آزمایشگاه ارسال شد. سطح گزارش‌شده‌ی PAPP-A مطابق با Cut off پذیرفته شده‌ی کیت آزمایشگاهی از نظر معنادار بودن با شرایط پاتولوژیک در دو گروه بیمار و کنترل، ارزیابی و مقایسه شد. همچنین سطح گزارش‌شده‌ی PAPP-A با سطوح تروپونین و کراتین کیناز-MB در دو گروه مقایسه شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: عدم بارداری و شیردهی زنان، نداشتن سابقه‌ی بیماری‌های التهابی بافت همبند و عدم ابتلا به نارسایی حاد یا مزمن کبدی، نارسایی حاد یا مزمن کلیوی، بدخیمی، ضعف ایمنی و نارسایی قلبی بود.

نمونه‌ها پس از تکمیل در SPSS software, version 16 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) ثبت شدند. داده‌های توصیفی و کیفی به‌صورت جدول، نمودار، نسبت و درصد بیان شدند. جهت خلاصه‌بندی متغیرهای کمی از شاخص‌های مرکزی و پراکندگی استفاده گردید. به‌منظور مقایسه اختلاف میانگین در دو گروه از آزمون ناپارامتری Mann-Whitney U test و بیش از دو گروه از آزمون‌های Kruskal-Wallis استفاده شد. جهت مقایسه تروپونین قلبی به‌صورت کیفی در بیماران و گروه کنترل از Fisher's exact test و برای تعیین

تغییرات الکتروکاردیوگرافی، سطح سرمی بیومارکرهای قلبی و اسکن پرفیوژن قلب تشخیص داده می‌شود. کمابیش هیچ مارکر حساس و اختصاصی جهت تعیین میزان آسیب میوکارد در بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونری وجود ندارد. اگرچه سطح تروپونین قلبی جهت تشخیص انفارکتوس میوکارد، استاندارد طلایی محسوب می‌شود ولی سه تا پنج ساعت پس از نکرور میوکارد سطح سرمی آن آشکار می‌شود. مارکرهای دیگر قلبی مانند کراتین کیناز-MB (CK-MB) نیز با تاخیر چند ساعته در خون آشکار می‌شود که اختصاصیت کمتری برای آسیب بافت قلبی دارد.^۴ با این‌حال بیماران مبتلا به درد قفسه سینه که سطح تروپونین آنها نرمال است را نمی‌توان به‌طور کامل مصون از حوادث قلبی-عروقی در نظر گرفت. با وجود مقبولیت تروپونین جهت تشخیص سندرم حاد کرونری، تلاش برای پیدا کردن یک مارکر حساس و اختصاصی که مقدم بر وقوع نکرور میوکارد باشد و ناپایداری پلاک‌های آترواسکلروز را جهت پیش‌بینی وقوع حوادث قلبی-عروقی نشان دهد همچنان ادامه دارد.^۵ پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی (Pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A) یک متالوپروتئاز متصل به روی با وزن مولکولی بالا می‌باشد که برای اولین بار در سال ۱۹۷۰ در سرم زنان حامله شناسایی شد.^۶ این پروتیین در طی حاملگی از سلول‌های سین‌سیشیو تروفوبلاست (Syncytiotrophoblast) جفتی تولید می‌شود و با افزایش سن حاملگی میزان آن افزایش می‌یابد، ولی در جنین‌های مبتلا به سندرم داون این مارکر در سه ماهه اول سرکوب می‌شود. در شرایط غیر از حاملگی این پروتیین از فیبروبلاست‌ها، استئوبلاست‌ها، سلول‌های گرانولوزای تخمدان، استرومای آندومتر و سلول‌های عضلات صاف جدار عروق کرونری نیز تولید می‌شود.^۷ مطالعات اخیر نشان داده است که پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی یک مارکر مفید جهت تشخیص زودهنگام سندرم حاد کرونری و شناسایی بیماران در خطر حوادث قلبی-عروقی می‌باشد.^{۸-۱۰} این مارکر بیوشیمیایی در آسیب پلاک‌های آترواسکلروتیک آزاد می‌شود.^{۱۱} از آن‌جا که ناپایداری این پلاک‌ها منتج به حوادث ایسکمیک و نکرور میوکارد می‌شود، پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی یک مارکر مفید برای تشخیص زودهنگام سندرم حاد کرونری، حتی مقدم بر وقوع حوادث قلبی-عروقی می‌باشد.^{۸-۱۰}

باتوجه به نتایج آزمون آماری Kruskal-Wallis، بین میانگین سطح کمی PAPP-A در بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد، اختلاف آماری معنادار مشاهده شد ($P < 0/001$).

نتایج نشان داد که میانگین سطح کمی PAPP-A در بیماران سندرم کرونری حاد مبتلا به انفارکتوس میوکارد همراه با صعود قطعه ST به طور معناداری بیشتر از آنژین ناپایدار ($P < 0/001$) و انفارکتوس میوکارد بدون صعود قطعه ST ($P < 0/001$) بود، اما بین بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار و انفارکتوس میوکارد بدون صعود قطعه ST تفاوت آماری معنادار مشاهده نشد (جدول ۲).

میانگین سطح سرمی پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی در بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد تروپونین مثبت به طور معناداری بالاتر از تروپونین منفی ($99/42$) در مقابل $90/69$ بود ($P = 0/021$) (جدول ۳)، اما بین سطح سرمی PAPP-A با کراتین کیناز-MB سرم همبستگی معناداری ($r = 0/070$, $P = 0/292$) مشاهده نشد (نمودار ۱).

همبستگی بین PAPP-A با کراتین کیناز-MB از ضریب همبستگی اسپیرمن (Spearman correlation coefficient) استفاده شد. تمامی تحلیل‌ها در سطح اطمینان ۹۵٪ صورت گرفت.

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار سنی بیماران $58/90 \pm 14/09$ و گروه کنترل $63/00 \pm 13/50$ سال بود. میانگین و انحراف معیار سطح کمی پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی (PAPP-A) در بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد و گروه کنترل به ترتیب $93/85 \pm 27/56$ و $89/66 \pm 7/29$ بود ($P = 0/048$). و میانگین و انحراف معیار کراتین کیناز-MB (CK-MB) در بیماران و گروه کنترل به ترتیب $35/96$ (۳۸/۹۱) و $33/63$ (۴۹/۹۶) بود ($P = 0/032$). فراوانی تروپونین مثبت در بیماران سندرم کرونری حاد و گروه کنترل به ترتیب $34/29/3$ و صفر ($P < 0/001$) بود (جدول ۱).

جدول ۱: مقایسه میانگین (انحراف معیار) سطح کمی پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی در بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد و گروه کنترل

P	گروه	
	کنترل	بیمار
	پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی	
$0/048^*$	$89/66(7/29)$	$93/85(27/56)$
	آنژیم کراتین کیناز-MB	
$0/032$	$33/63(49/96)$	$35/96(38/91)$
	تروپونین مثبت سرم	
$<0/001^{**}$	$0(0)$	$34(29/3)$

* آزمون آماری: Mann-Whitney U test، ** Fisher's exact test، $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۲: مقایسه سطح کمی پروتیین پلاسمایی مرتبط با حاملگی در بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد

P*	انحراف معیار	میانگین	تعداد	بیماری
$<0/001$	$20/73$	$82/17$	۵۷	آنژین ناپایدار
	$17/56$	$92/97$	۳۱	انفارکتوس میوکارد بدون صعود قطعه ST
	$32/85$	$120/41$	۲۸	انفارکتوس میوکارد همراه با صعود قطعه ST

* آزمون آماری: Kruskal-Wallis test، $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

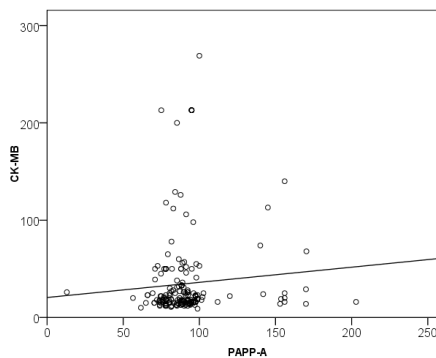
جدول ۳. مقایسه سطح کمی پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی در بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد بر حسب نتیجه تروپونین سرم

نتیجه تروپونین سرم	تعداد	میانگین	انحراف معیار	P*
مثبت	۳۴	۹۹/۴۲	۲۷/۵۲	۰/۰۲۱
منفی	۱۹۸	۹۰/۶۹	۱۸/۷۲	

*آزمون آماری: Mann-Whitney U test, P<۰/۰۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

در شرایط التهابی و ناپایداری یا پاره شدن پلاک آترواسکلروتیک پیش از پیدایش تروپونین در خون بالا می‌رود. همچنین سطوح بالا رفته‌ی پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی (PAPP-A) به صورت معناداری با سطوح افزایش یافته‌ی TNF- α و CRP در بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد که تروپونین آن‌ها منفی است رابطه دارد.^{۱۳} در مطالعه حاضر، بیومارکرهای TNF- α و CRP در بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد مورد ارزیابی قرار نگرفت. میانگین پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی در بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد تروپونین مثبت به طور معناداری بالاتر از بیماران تروپونین منفی بود.

در مطالعه صورت گرفته توسط Bayir و همکاران با عنوان بررسی سطوح پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی در بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد (ACS) به عنوان مارکر آسیب میوکارد، سطح پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی به صورت معناداری در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد بدون صعود قطعه ST و انفارکتوس میوکارد همراه با صعود قطعه ST بیشتر از گروه فاقد سندرم کرونری حاد بود، ولی تفاوت معناداری در بیماران با آنژین صدری ناپایدار و گروه بدون ACS وجود نداشت.^{۱۴} در مطالعه حاضر نیز همسو با یافته‌های Bayir، سطح پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی به صورت معناداری در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد بدون صعود قطعه ST (NSTE-MI) و انفارکتوس میوکارد همراه با صعود قطعه ST (STE-MI) بیشتر از گروه فاقد سندرم کرونری حاد بود. Loncar و همکاران در مطالعه‌ای که تحت عنوان افزایش سطح PAPP-A زنگ هشدار برای بیماران مبتلا به درد قفسه سینه، انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی یک مارکر قابل اعتماد برای ناپایداری پلاک و یک خطر مستقل برای وقوع حوادث قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به درد قفسه سینه می‌باشد.^{۱۵} Iversen و همکاران، نیز اثر پروگنوستیک پروتیین A



نمودار ۱: توزیع پراکندگی سطح پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی بر حسب سطح کراتین کیناز-MB در بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد و گروه کنترل

بحث

در مطالعه‌ی مروری صورت گرفته توسط Petrovic و همکاران، سطح سرمی پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی در بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد و بیماران مبتلا به بیماری کرونری پایدار افزایش یافته بود، پژوهشگران پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی را به عنوان یک مارکر خوب جهت مدیریت کلینیکال بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد معرفی نمودند.^{۱۱} در مطالعه حاضر نیز همسو با یافته‌های Petrovic، سطح سرمی پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی در بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد به ویژه بیماران قلبی انفارکتوس میوکارد همراه با صعود قطعه ST (STE-MI) افزایش یافته بود.

در مطالعه صورت گرفته توسط You و همکاران بر روی ۷۰ بیمار مبتلا به سندرم کرونری حاد (ACS) در اولین روز بستری، نتایج مطالعه نشان داد که سطوح پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی

اندازه‌گیری بیومارکرها به‌دنبال بروز بیماری است، چون زمان ترشح این بیومارکرها در خون به‌دنبال بروز بیماری‌های قلبی متفاوت است. در این خصوص نتایج مطالعه Lund و همکاران با نمونه‌گیری از بیماران انفارکتوس میوکارد همراه با صعود قطعه ST در فواصل زمانی مختلف (بدو پذیرش، ۱۲، ۲۴ و پس از ۴۸ ساعت) و اندازه‌گیری پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی آزاد و توتال، نشان داد که افزایش سریع PAPP-A توتال (کمتر از ۲۴ ساعت) در بیماران با تروپونین قلبی منفی و افزایش توتال پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی (>10 mIU/L) موقع پذیرش در بیماران انفارکتوس میوکارد همراه با صعود قطعه ST، پیش‌بینی‌کننده خطر بیشتر مرگ و پیامدهای وخیم قلبی است. در بیماران انفارکتوس میوکارد همراه با صعود قطعه ST سطح سرمی پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی توتال در طول یک ساعت اول حمله قلبی به شدت افزایش و پس از چند ساعت به سطح نرمال بر می‌گردد. نوسانات کیتیک PAPP-A توتال در ۴۸ ساعت نشان‌دهنده ری‌پرفیوژن Culprit artery است. پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی آزاد نسبت به توتال به‌عنوان یک مارکر پیش‌بینی‌کننده، ارجح‌تر است.^{۱۹}

در بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد، افزون‌بر مثبت شدن مارکرهای تروپونین قلبی (cTn)، پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی (PAPP-A) نیز به‌طور معناداری افزایش یافت.

سپاسگزاری: این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی با عنوان "بررسی سطح پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی در بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد با گروه کنترل و مقایسه آن با مارکرهای تروپونین قلبی و کراتین کیناز-MB" مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان به کد ۹۵۰۶۲۳۳۷۲۷ می‌باشد که با حمایت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اجرا شد.

پلاسمایی مرتبط با حاملگی را در پیش‌بینی انفارکتوس میوکارد و مرگ در بیماران مبتلا به بیماری کرونری پایدار بررسی نمودند. نتایج این پژوهش نشان داد که در بیماران مبتلا به بیماری کرونری پایدار، سطح بالا رفته‌ی PAPP-A با ریسک بالای مرگ همراه است.^{۱۶}

در مطالعه مروری صورت گرفته توسط Christos و همکاران در خصوص نقش بیومارکر پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی در قابلیت پیش‌بینی‌کننده حوادث عروق قلبی و مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به درد قفسه سینه، پژوهشگران سطح پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی را یک بیومارکر مفید در ارزیابی خطر در بیماران مبتلا به درد قفسه سینه با منشاء ایسکمی تشخیص دادند.^{۱۷} در مطالعه حاضر پیامد مرگ‌ومیر بیماران قلبی مورد بررسی قرار نگرفت، اما در خصوص اثر پروگنوستیک پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی در بیماریهای قلبی، متوسط سطح سرمی پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی به‌ترتیب در بیماران انفارکتوس میوکارد همراه با صعود قطعه ST بالاتر از انفارکتوس میوکارد بدون صعود قطعه ST و در انفارکتوس میوکارد بدون صعود قطعه ST (NSTE-MI) نیز بالاتر از آنزین ناپایدار بود. در برخی مطالعات از جمله Zhu و همکاران، ژن پلی‌مورفیسم PAPP-A را به‌عنوان ریسک فاکتور سخته مغزی ایسکمیک، گزارش نمودند و افزایش خطر بروز حوادث مغزی ایسکمیک را در برخی مناطق این کشور، به این ژن نسبت دادند. این ارتباط حتی پس از همسان‌سازی گروه‌ها از نظر متغیرهای مخدوش‌کننده سن، جنس، سابقه استفاده از دخانیات، ابتلا به دیابت، مصرف الکل، فشار خون و هایپرلیپیدمی کماکان معنادار بود.^{۱۸} در مطالعه حاضر بین سطح سرمی پروتیین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی با کراتین کیناز-MB سرم همبستگی معنادار مشاهده نشد. شاید یکی از دلایل عدم همسو نبودن نتایج مطالعات مختلف، متفاوت بودن زمان

References

1. Myerburg RJ, Interian A Jr, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997;80(5B):10F-19F.
2. Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, Brand DA, Acampora D, Stasiulewicz C, et al. Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent home from the emergency room. *Am J Cardiol* 1987;60(4):219-24.
3. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;342(16):1163-70.
4. Qin QP, Laitinen P, Majamaa-Voltti K, Eriksson S, Kumpula EK, Pettersson K. Release patterns of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in patients with acute coronary syndromes. *Scand Cardiovasc J* 2002;36(6):358-61.
5. Koenig W, Khuseynova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(1):15-26.
6. Fialova L, Malbohan IM. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects. *Bratisl Lek Listy* 2002;103(6):194-205.

7. Bayes-Genis A, Schwartz RS, Lewis DA, Overgaard MT, Christiansen M, Oxvig C, et al. Insulin-like growth factor binding protein-4 protease produced by smooth muscle cells increases in the coronary artery after angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(3):335-41.
8. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR Jr, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345(14):1022-9.
9. Kavsak PA, Wang X, Henderson M, Ko DT, MacRae AR, Jaffe AS. PAPP-A as a marker of increased long-term risk in patients with chest pain. *Clin Biochem* 2009;42(10-11):1012-8.
10. Qin QP, Wittfooth S, Pettersson K. Measurement and clinical significance of circulating PAPP-A in ACS patients. *Clin Chim Acta* 2007;380(1-2):59-67.
11. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(6):3149-53.
12. Petrovic I, Deljanin Ilic M, Carlos Kaski J. The role of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in the identification of coronary artery disease activity. *Acta Fac Med Naiss* 2007;24(4):183-8.
13. You L, Li L, Zhang F, Xu Q, Ren J. A pilot study of the clinical relevance of the relationship between the serum level of pregnancy-associated plasma protein A and the degree of acute coronary syndrome. *J Int Med Res* 2010;38(2):625-32.
14. Bayir A, Kara H, Kiyici A, Öztürk B, Sivrikaya A, Akyürek F. Pregnancy-associated plasma protein A and procalcitonin as markers of myocardial injury in patients with acute coronary syndrome. *Turk J Med Sci* 2015;45(1):159-63.
15. Loncar G, von Haehling S. Elevated PAPP-A sets alarm bells ringing in patients with cardiac chest pain. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014;12(1):5-8.
16. Iversen KK, Teisner B, Winkel P, Glud C, Kjoller E, Kolmos HJ, et al; CLARICOR Trial Group. Pregnancy associated plasma protein-A as a marker for myocardial infarction and death in patients with stable coronary artery disease: a prognostic study within the CLARICOR Trial. *Atherosclerosis* 2011;214(1):203-8.
17. Papanastasiou CA, Kokkinidis DG, Oikonomou EK, Mantziaris VG, Foley TR, Karamitsos TD, et al. Pregnancy associated plasma protein-A as a prognostic biomarker of all-cause mortality and cardiovascular events in patients presenting with chest pain: a systematic review. *Biomarkers* 2018;23(1):1-9.
18. Zhu R, Liu X, He Z. Association of pregnancy-associated plasma protein-A gene polymorphism with ischemic stroke in northern Chinese Han population. *Neurol Res* 2014;36(2):132-6.
19. Lund J. PAPP-A as a prognostic marker in suspected acute coronary syndromes [thesis]. Turku, Finland: University of Turku; 2018.

Comparison of pregnancy-associated plasma protein-A, troponin and creatine kinase-MB levels in acute coronary syndrome

Aida Alizamir M.D.¹
Seyed Mahdi Rezvanjoo M.D.²
Elham Khanlarzadeh M.D.^{3*}
Farnaz Fariba M.D.²

1- Department of Pathology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

2- Department of Cardiology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

3- Department of Community Medicine, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

*Corresponding author: School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Mardom St., Daneshgah Ave., Hamadan, Iran.
Tel: +98-81-38348177
E-mail: khanlarzadeh800@yahoo.com

Abstract

Received: 03 Feb. 2020 Revised: 10 Feb. 2020 Accepted: 13 Jun. 2020 Available online: 20 Jun. 2020

Background: Early diagnosis and proper treatment of patient with acute coronary syndrome (ACS) and ischemic heart disease are important in determining prognosis, preventing adverse effects, and may even save lives. In this study, the level of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in ACS patients was compared with the control group, in addition to cardiac Troponin (cTn) and creatine kinase-myocardial band (CK-MB) markers.

Methods: In this cross-sectional study, 116 patients with ACS were selected by convenience sampling method among patients referring to the emergency department of Farshchian Heart Center, Hamadan University of Medical Science in Iran, from June 2017 to May 2018, and then were compared with 116 healthy persons (control group) in term of PAPP-A, CK-MB and serum cTn biomarkers.

Results: The mean and standard deviation of PAPP-A in acute coronary syndrome (ACS) and control group were 93.85 ± 27.56 and 89.63 ± 7.29 , respectively. There was no significant statistical difference between patients with ACS and control group. However, the level of PAPP-A in ST segment elevated myocardial infarction patients (STE-MI) was significantly higher than those with unstable angina (UA) and non-ST segment elevated myocardial infarction (NSTEMI) ($P < 0.001$). The mean and standard deviation of PAPP-A in patients with acute coronary syndrome with positive and negative troponin results was 99.42 ± 27.52 and 90.69 ± 18.79 , respectively ($P = 0.021$). The correlation coefficient between serum PAPP-A and creatine kinase-MB obtained 0.070 ($P = 0.292$).

Conclusion: In patients with ACS, in addition to the increase in cardiac troponin markers (cTn), the serum level of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) also increases significantly. Therefore in addition to measuring serum cardiac troponin levels, evaluation and measurement of PAPP-A can also be used to diagnose and management of ACS.

Keywords: acute coronary syndrome, creatine kinase MB form, pregnancy-associated plasma protein-A, troponin.