

## مقایسه میانگین سطح آنتی‌بادی ضد کاردیولیپین و ضد فسفولیپید و پاسخ و عدم

## پاسخ به استرپتوکیناز در مردان مبتلا به سکنه حاد قلبی

دکتر صدیقه عسگری\* دکتر غلامعلی نادری\* دکتر سیدمحمد هاشمی\*\* دکتر بابک ثابت\*\*\*  
دکتر محمدرضا هادی\*\*\*\* دکتر حمید اسماعیلی\*\*\*\*

**Comparison of plasma levels of anticardiolipin and antiphospholipid antibodies in male patients with or without response to streptokinase following acute myocardial infarction**

S.Asgary\* G.Naderi SM.Hashemi B.Sabet MR.Hadi H.Esmaeili

## \*Abstract

**Background:** Streptokinase therapy is a medical approach for reperfusion therapy but with variable responses among patients which may be associated with antistreptokinase antibodies or other antibodies such as antiphospholipid or anticardiolipin antibodies.

**Objective:** To compare the blood levels of anticardiolipin and antiphospholipid antibodies and also responses to streptokinase in patients with acute myocardial infarction.

**Methods:** In this case-control study, 52 male patients with myocardial infarction were studied in two groups marked as responsive and non-responsive to streptokinase. The patients' responses to streptokinase were measured according to their first ECG and the ECG taken 90-180 minutes following the administration of streptokinase. Reduction of more than half of the ST elevation was considered as being responsive to the treatment. The antibody titers against anticardiolipin and antiphospholipid were further checked by ELISA method. Correlation between each antibody and the response to streptokinase was analyzed using Mann Whitney test (T-test). The relationship between the antibodies mean values and the responses to streptokinase was investigated.

**Findings:** The Mean level of IgG anticardiolipin in responsive patients was significantly lower than the non-responsive group ( $P=0.009$ ), however, the mean levels of other antibodies such as IgM anticardiolipin, IgG antiphospholipid and the IgM antiphospholipid were statistically insignificant respectively.

**Conclusion:** Based on the results found in our study, it seems that the anticardiolipin antibody has an effect on the response to streptokinase. This antibody inhibits the fibrinolytic effect of plasminogen and eventually results in neutralization of the normal dose of streptokinase.

**Keywords:** Streptokinase, Antibodies, Cardiolipin, Phospholipid, Heart, Men

## \*چکیده

**زمینه:** با توجه به تفاوت پاسخ افراد مبتلا به سکنه حاد قلبی به درمان با استرپتوکیناز، برخی عوامل از جمله بعضی آنتی‌بادی‌ها یا مواد دیگر بر روی پاسخ به استرپتوکیناز مؤثر باشند.

**هدف:** مطالعه به منظور مقایسه میانگین سطح آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولیپین و ضد فسفولیپید و پاسخ به استرپتوکیناز در مبتلایان به سکنه قلبی انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه مورد-شاهدی در سال ۱۳۸۱ بر روی دو گروه از بیماران مبتلا به سکنه قلبی که استرپتوکیناز دریافت کرده بودند، انجام شد. گروه اول به استرپتوکیناز پاسخ داده و گروه دوم به آن پاسخ نداده بودند. چگونگی پاسخ به استرپتوکیناز با توجه به الکتروکاردیوگرام بدو ورود، دقایق ۹۰ و ۱۸۰ بعد از تجویز استرپتوکیناز سنجیده شد. کاهش بیش از نصف ST-elevation به عنوان پاسخ به درمان در نظر گرفته شد. سپس سطح آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولیپین (IgM و IgG) و ضد فسفولیپید (IgG و IgM) در این گروه به روش الیزا اندازه‌گیری شد. رابطه میانگین سطح این آنتی‌بادی‌ها و پاسخ به استرپتوکیناز با آزمون آماری من‌ویتنی بررسی شد.

**یافته‌ها:** میانگین سطح IgG آنتی‌کاردیولیپین در گروهی که به استرپتوکیناز پاسخ داده بودند در مقایسه با گروهی که به آن پاسخ نداده بودند به صورت معنی‌داری کمتر بود ( $P=0.009$ ). از نظر میانگین سطح IgM آنتی‌کاردیولیپین، IgG فسفولیپید و IgM آنتی‌فسفولیپید بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌ها می‌توان گفت آنتی‌بادی ضد کاردیولیپین (IgG) بر روی پاسخ به استرپتوکیناز اثر دارد و این آنتی‌بادی اثر فیبرینولیتیک را مهار و موجب خنثی شدن دوز معمولی استرپتوکیناز می‌شود و بهتر است جهت تعیین دوز دارویی در بیماران این آنتی‌بادی‌ها اندازه‌گیری شوند.

کلیدواژه‌ها: سکنه قلبی، استرپتوکیناز، آنتی‌بادی‌ها، کاردیولیپین، فسفولیپید، قلب، مردان

\* Ph.D دانشیار مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

\*\* استادیار قلب و عروق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

\*\*\* پزشک عمومی مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

\*\*\*\* دانشجوی رشته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

آدرس مکاتبه: اصفهان، مرکز تحقیقات قلب و عروق، صندوق پستی ۱۱۴۸-۸۱۴۶۵

✉Email: S\_asgari@crc.mui.ac.ir

Page (84)

## \* مقدمه :

آنتی‌بادی آنتی‌کاردیولیپین  $\beta_2$  گلیکوپروتئین I و سکنه قلبی به صورت اندازه‌گیری IgM و IgG به روش الیزا بررسی و نشان داده شد که آنتی‌بادی آنتی‌کاردیولیپین باعث توسعه سکنه قلبی می‌شود و سطح تیتر آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولیپین تا ۳ ماه بعد از سکنه پایدار هستند.<sup>(۲)</sup>

با استفاده از روش‌های مختلف الیزا، ایمونواسی و استفاده از B<sub>2</sub> گلیکو پروتئین I نشان داده شده است که آنتی‌کاردیولیپین و آنتی‌پروترومبین دارای عملکرد مشابه هستند.<sup>(۸)</sup>

پاسخ به استرپتوکیناز در افراد مبتلا به سکنه قلبی متفاوت است و این نظریه مطرح شده است که آنتی‌بادی‌های ضد استرپتوکیناز و برخی مواد دیگر فعالیت استرپتوکیناز را مهار کرده و مقدار استاندارد استرپتوکیناز را خنثی می‌کنند. در این مطالعه میانگین سطح آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولیپین و ضد فسفولیپید در بیمارانی که به درمان استرپتوکیناز پاسخ داده بودند با بیمارانی که به آن پاسخ نداده بودند مقایسه شد.

## \* مواد و روش‌ها :

این مطالعه به روش نیمه تجربی مورد-شاهدی در سال ۱۳۸۱ در مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان انجام شد و جمع‌آوری اطلاعات از نوع آزمایش‌های مشاهده‌ای بود.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از بیمارانی مذکر مبتلا به سکنه قلبی که سن ۴۰ تا ۶۰ سال داشتند و برای اولین بار دچار سکنه قلبی شده بودند.

۲۶ نمونه برای هر گروه (گروه پاسخ به استرپتوکیناز و گروه عدم پاسخ به استرپتوکیناز) در نظر گرفته شد. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از افرادی که در هنگام بیماریابی در شرح حال و معاینه فیزیکی سابقه‌ای از بیماری خودایمنی یا سابقه‌ای از آمبولی ریه، آمبولی شریانی، استروک و ترومبوز وریدهای عمقی پا داشتند.

در هنگام ورود و پذیرش بیمار در بخش فوریت‌های قلب بیمارستان‌های نور، الزهرا و فیض، قبل از تجویز

مکانیسم اثر داروهای ترومبولیتیک موجود که شامل استرپتوکیناز، یوروکیناز، alteplase و anistreplase است از طریق تبدیل پلاسمینوژن به آنزیم فعال فیبرینولیتیک یعنی پلاسمین است. کمپلکس پلاسمین استرپتوکیناز حاصله تحت اثر  $\alpha_2$ -antiplasmin مهار نمی‌شود و بنابراین می‌تواند به‌طور مؤثر فیبرین لخته را کاهش دهد. استرپتوکیناز و یوروکیناز با فعال کردن شدید سیستم فیبرینولیتیک که باعث کاهش  $\alpha_2$  آنتی‌پلاسمین می‌شود می‌توانند اثرات سیستمیک ایجاد کنند.<sup>(۱)</sup>

با توجه به منبع باکتریایی استرپتوکیناز این ماده خاصیت آنتی‌ژنتیک هم دارد و بیش تر افراد آنتی‌بادی‌هایی دارند که از عفونت استرپتوکوکی قلبی آنها ناشی شده است. تجویز استرپتوکیناز تشکیل آنتی‌استرپتوکیناز و آنتی‌بادی‌های خنثی کننده را تحریک می‌کند و با خنثی نمودن دوز تجویزی استرپتوکیناز مانع از اثر فیبرینولیتیک آن می‌شود.<sup>(۲)</sup>

استرپتوکیناز باعث کاهش فشار خون گذرا در خیلی از بیماران می‌شود و در بعضی از آنها هم واکنش‌های آلرژیک ایجاد می‌کند که شامل راش، تب و برونکواسپاسم است.<sup>(۳)</sup>

با توجه به منشأ باکتریایی استرپتوکیناز و آنتی‌بادی‌های ضد آن و همچنین شناسایی برخی آنتی‌بادی‌های دیگر مانند آنتی‌پروترومبین، آنتی‌کاردیولیپین، آنتی‌فسفولیپید و آنتی‌پلاسمینوژن که به عنوان کاهنده اثر استرپتوکیناز ذکر شده‌اند، به نظر می‌رسد آنتی‌پروترومبین بر سیستم فیبرینولیتیک خون اثر مهاری اعمال می‌کند. با توجه به شباهت‌های پروترومبین و پلاسمینوژن ممکن است آنتی‌پروترومبین در اثر فیبرینولیتیک پلاسمینوژن تداخل ایجاد کند.<sup>(۴)</sup>

همراهی بین آنتی‌بادی‌های آنتی‌کاردیولیپین با بیماری‌های عروق مرجع کرونری در چند مطالعه نشان داده شده است.<sup>(۵و۶)</sup> در یک مطالعه ارتباط بین

میانگین سطح IgG آنتی فسفولیپید در گروهی که به استرپتوکیناز پاسخ داده بودند در مقایسه با گروهی از بیماران مبتلا به سکتة قلبی که به استرپتوکیناز پاسخ نداده بودند تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول شماره ۲).

**جدول ۲- مقایسه میانگین آنتی فسفولیپید (IgG و IgM) در گروه‌های پاسخ داده و پاسخ نداده به استرپتوکیناز**

گروه	میانگین $\pm$ انحراف معیار	خطای معیار	سطح معنی‌داری
پاسخ نداده به استرپتوکیناز	۵/۸۳ $\pm$ ۱/۱۶	۲/۱۱	۰/۳۰۱
پاسخ داده به استرپتوکیناز	۳/۹۵ $\pm$ ۱/۱۵	۱/۹۰	۰/۵۵۴
پاسخ نداده به استرپتوکیناز	۲/۴۷ $\pm$ ۱/۷۳	۰/۳۱	۰/۳۰۱
پاسخ داده به استرپتوکیناز	۱/۵۲ $\pm$ ۱/۱۶	۰/۲۴	۰/۵۵۴

میانگین سطح IgM آنتی کاردیولیپین و IgM آنتی فسفولیپید در گروهی که به استرپتوکیناز پاسخ داده بودند در مقایسه با گروهی از بیماران مبتلا به سکتة قلبی که به استرپتوکیناز پاسخ نداده بودند تفاوت معنی‌دار آماری نداشت.

در این بررسی همبستگی هم‌زمانی تیتراژ IgG با پاسخ به استرپتوکیناز بر اساس ضریب همبستگی ۱ تا ۰/۲۹۳ بود.

### \* بحث و نتیجه‌گیری :

با توجه به شباهت ساختمانی پروترومین با پلاسمینوزن و نتایج حاصل از این مطالعه دال بر این‌که میانگین سطح IgG آنتی کاردیولیپین در گروهی که به استرپتوکیناز پاسخ داده بودند به صورت معنی‌داری کمتر از گروهی بود که به استرپتوکیناز پاسخ نداده بودند، احتمالاً IgG آنتی کاردیولیپین بر پاسخ به استرپتوکیناز اثر گذاشته و مقدار استاندارد استرپتوکیناز تجویز شده را خنثی می‌کند و باعث افزایش مرگ و میر می‌شود.

در مطالعه بر روی ارتباط بین آنتی‌بادی ضد کاردیولیپین و حوادث راجعه عروقی در ۱۵۰ بیمار مبتلا به سکتة حاد قلبی فراوانی بیمارانی که سطح IgG آنتی کاردیولیپین بالاتری داشتند بیش‌تر بود ( $p=0/05$ ). بیمارانی که سطح افزایش یافته IgG آنتی کاردیولیپین و سطح پایین IgM آنتی کاردیولیپین داشتند حدود سه برابر بیش‌تر از سایر افراد به سکتة حاد قلبی مبتلا شده بودند. این مطالعه نقش آنتی‌بادی آنتی کاردیولیپین

استرپتوکیناز خون‌گیری انجام می‌شد. نمونه‌ها سانتریفیوژ شده و سرم و پلاسما آنها جدا و در لوله‌های پلاستیکی کوچکی ریخته و در دمای تقریبی ۲۰ درجه سانتی‌گراد زیر صفر منجمد و به مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان جهت اندازه‌گیری سطوح آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولیپین و ضد فسفولیپید ارسال می‌شدند. جهت اندازه‌گیری این آنتی‌بادی‌ها از روش الیزا استفاده شد. کیت مورد استفاده جهت اندازه‌گیری آنتی کاردیولیپین Trinity و آنتی فسفولیپید Orgentec بود. میزان پاسخ به استرپتوکیناز با توجه به نتایج الکتروکاردیوگرام بیمار در بدو ورود و همچنین دقایق ۹۰ و ۱۸۰ بعد از دریافت استرپتوکیناز و میزان تغییرات قطعه ST-T تعیین شد (کاهش بیش‌تر از نصف ST-elevation در یکی از این دو زمان نسبت به بدو ورود پس از دریافت استرپتوکیناز به عنوان پاسخ به درمان در نظر گرفته شد).<sup>(۱)</sup> سپس نتایج حاصل از بررسی سطوح آنتی‌بادی ضد کاردیولیپین و ضد فسفولیپید در افراد مورد مطالعه با نتایج حاصل از میزان پاسخ بیماران به استرپتوکیناز با آزمون آماری من ویتنی مقایسه و میزان پاسخ یا عدم پاسخ به استرپتوکیناز با توجه به سطح آنتی‌بادی ضد کاردیولیپین و ضد فسفولیپید تعیین شد.

### \* یافته‌ها :

میانگین سطح IgG آنتی کاردیولیپین در گروهی که به استرپتوکیناز پاسخ داده بودند به صورت معنی‌داری کمتر از گروهی بود که به استرپتوکیناز پاسخ نداده بودند (جدول شماره ۱).

**جدول ۱- مقایسه میانگین آنتی کاردیولیپین (IgM و IgG) در گروه‌های پاسخ داده و پاسخ نداده به استرپتوکیناز**

گروه	میانگین $\pm$ انحراف معیار	خطای معیار	سطح معنی‌داری
پاسخ نداده به استرپتوکیناز	۸/۰۲ $\pm$ ۱/۵۸	۲/۲۰	۰/۲۵۱
پاسخ داده به استرپتوکیناز	۱۴/۹۳ $\pm$ ۲/۵۶	۵/۵۳	۰/۰۰۹
پاسخ نداده به استرپتوکیناز	۳/۹۶ $\pm$ ۱/۴۹	۰/۳۱	۰/۲۵۱
پاسخ داده به استرپتوکیناز	۳/۵۵ $\pm$ ۱/۳۴	۰/۲۸	۰/۰۰۹

2. Sanz I, Martinez C, Rayo N, Pi Con J. Antiphospholipid antibodies and myocardial infarction. *Lupus* 1998; 2: 132-4
3. Bili A, Moss AJ, Francis CW, Watelet LF. Anticardiolipin antibodies and recurrent coronary events. *Circulation* 2000; 102(11): 158-63
4. Puurua M, Mantari M, Mannineu V, Palasy T. Antibodies to prothrombin cross react with plasminogen in patient developing myocardial infarction. *Br J Hematol* 1998; 100: 374-9
5. Veres K, Lakos G, Kerényi A, Szekanez Z, Szegedi G, Shoenfeld Y, Soltesz P. Antiphospholipid antibodies in acute Coronary syndrome. *Lupus* 2004; 13(6): 423-7
6. Chandrashekhara S, Kirthi R, Varghese J. Prevalence of anticardiolipin antibodies in various thrombotic conditions: a hospital-based study. *J Assoc physicians India* 2003; 23(1): 23-33
7. Sherer Y, Shoenfeld Y. Antiphospholipid antibodies are they pro-atherogenic or an epiphenomena of atherosclerosis?. *Immunobiology* 2003; 207(1): 13-6
8. Loizou S, Singh S, Wypkema E, Hsherson RA. Anticardiolipin, anti-beta(2)-glycoprotein I and antiprothrombin antibodies in black South African Patients with infections disease. *Ann Rheum Dis* Nov 2003; 62(11): 1106-17
9. Brey RL, Abbott RD, Sharp JD, Ross GW. Beta (2) glycoprotein 1- dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction. *Stroke* 2001; 32(8): 1701-6
10. Galli M, Barbai T. Antiprothrombin antibodies detection and clinical significance in the antiphospholipid syndrome. *Blood J* 1999; 2149-57
11. Lew AS, Neer T, Rodriguez L, Geft IL, Shah PK, Ganz W. Clinical failure of streptokinase due to an unsuspected high titer of antistreptokinase antibodies. *Am J Coll Cardiol* 1984; 4: 183-5
12. Jemill JD, Hogg KJ, Dunn FG, Hillis W. Producing antibody levels and efficacy of thrombolytic drugs containing streptokinase. *Br Heart J* 1994; 72: 222-5

را در بیماری‌های عروق کرونر در بیماران بدون بیماری خودایمنی نشان داده است.<sup>(۳)</sup>

در مطالعه دیگری ارتباط بین آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولیپین و سکنه حاد قلبی عنوان شد که این آنتی‌بادی‌ها ممکن است در وسعت سکنه قلبی دخیل باشند.<sup>(۹)</sup>

در مطالعه‌های آزمایشگاهی (in vitro) آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید میزان اتصال گلبول‌های سفید را به سلول‌های اندوتلیال افزایش می‌دهند و در شرایط آزمایشگاهی آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید با ضد انعقاد طبیعی و آنکسین V برای اتصال به فسفولیپیدها رقابت می‌کنند و به این ترتیب باعث ایجاد ترومبوزهای عروقی می‌شوند.<sup>(۱۰)</sup>

در یک تحقیق ذکر شده است که در بعضی افراد پس از دادن استرپتوکیناز اثر ترومبولیتیکی مطلوبی به دست نمی‌آید که شاید به دلیل تماس قلبی این افراد با استرپتوکوک‌ها باشد که می‌تواند مقدار استاندارد تجویز شده استرپتوکیناز را خنثی کند.<sup>(۱۱)</sup>

داروی ترومبولیتیک استرپتوکیناز می‌تواند باعث یک پاسخ آنتی‌بادی در بدن شود که حدود ۴ سال در جریان خون پایدار می‌ماند.<sup>(۱۲)</sup>

در مورد سایر آنتی‌بادی‌های اندازه‌گیری شده در این تحقیق تفاوت معنی‌داری به دست نیامد که شاید کافی نبودن نمونه‌ها یا عوامل ناشناخته دیگری دخیل باشند و در آینده می‌توان مطالعه‌های بیش‌تری در مورد ارتباط آنتی‌بادی‌ها و سایر عوامل احتمالی دخیل بر پاسخ به استرپتوکیناز انجام و نتایج را مورد استناد قرار داد.

#### \* سپاسگزاری :

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در تأمین هزینه‌های این طرح و همکاری آقای مازیار بهارلو قدردانی می‌شود.

#### \* مراجع :

1. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. A textbook of cardiovascular medicine. 6<sup>th</sup> ed, W.B. Sanders. New York, 2001, 2112-8