

بررسی میزان آنزیم کراتین فسفوکیناز مایع مغزی نخاعی در بیماران مبتلا به کوما ای ارگانیک و متابولیک به عنوان یک روش تشخیصی

دکتر حمید اشرفی^۱، دکتر رامین حشمت^۲، دکتر ناصر اقدمی^۳،
دکتر پیام فرهادنیا^۴، دکتر محمد حسن خادم انصاری^۵

چکیده

مقدمه: در تقسیم‌بندی عوامل ایجاد کننده کوما دو گروه عمده وجود دارد: عوامل متابولیک و ارگانیک. آنچه که اخیراً در افتراق کوما ای ارگانیک از متابولیک مطرح شده اندازه‌گیری میزان آنزیم کراتین فسفوکیناز (CPK) موجود در مایع مغزی نخاعی است. به همین جهت این مطالعه برای بررسی میزان این آنزیم در مایع مغزی نخاعی بیماران مبتلا به کوما ای ارگانیک و متابولیک و مقایسه آنها با یکدیگر طراحی و اجرا گردید.

مواد و روش: در این مطالعه مورد - شاهدهی ۶۸ بیمار (۱۸ بیمار در گروه کوما ای ارگانیک، ۱۴ بیمار در گروه کوما ای متابولیک و ۳۶ بیمار در گروه شاهد) مورد بررسی قرار گرفتند. آنزیم کراتین فسفوکیناز از نمونه CSF اندازه‌گیری شد و نتایج با نرم افزار آماری SPSS و توسط تست‌های پارامتریک در دو گروه کوما ای متابولیک و ارگانیک با هم و با گروه کنترل مقایسه شدند.

نتایج: میانگین سطح آنزیم کراتین فسفوکیناز مایع مغزی نخاعی در بیماران دچار کوما ای ارگانیک ۱۵/۵۶ mu/ml و در بیماران دچار کوما ای متابولیک ۵/۹۳ mu/ml و در گروه شاهد ۰/۳۲ mu/ml بود. اختلاف موجود در میانگین سطوح CPK مایع مغزی نخاعی گروه شاهد با هر دو گروه و نیز در مقایسه هر دو گروه با یکدیگر از نظر آماری معنی‌دار بود.

مقایسه سطح CPK مایع مغزی نخاعی در بیماران مبتلا به کوما ای ارگانیک و متابولیک و نیز گروه شاهد، نشان‌دهنده افزایش سطح این آنزیم در هر دو گروه از بیماران و نیز افزایش قابل توجه و محسوس آن در کوما ای ارگانیک نسبت به متابولیک می‌باشد.

بحث: بنابراین اندازه‌گیری سطح CPK به عنوان نشانگری از آسیب بافت مغزی در کنار یافته‌های کلینیکی و سایر اقدامات پاراکلینیکی کمک‌کننده بوده که می‌تواند در افتراق کوما ای متابولیک از ارگانیک مورد استفاده قرار گیرد.

کل واژگان: کوما ای ارگانیک، کوما ای متابولیک، آنزیم کراتین فسفوکیناز، مایع مغزی نخاعی

مجله پزشکی ارومیه، سال دوازدهم، شماره چهارم، ص ۳۱۳-۳۰۶، زمستان ۱۳۸۰

- ۱- استادیار گروه داخلی مغز و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
- ۲- پزشک عمومی و محقق، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
- ۳- پزشک عمومی و محقق، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
- ۴- پزشک عمومی و محقق، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
- ۵- استادیار گروه بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

مقدمه

کوما حالتی بالینی است که در آن شخص به هیچ یک از تحریکات خارجی پاسخ نمی‌دهد و فقط فعالیت‌های رفلکسی وی باقی می‌ماند، در واقع مرحله پایانی کاهش هوشیاری در ضایعاتی است که موجب اختلال هوشیاری در بیمار می‌شود که از نظر کلینیکی بسیار مهم بوده و مهمترین اورژانس در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان‌هاست.

مطالعات نشان می‌دهند که ۳٪ از مراجعه کنندگان به بخش اورژانس بیمارستان‌ها در حالت کوما بوده‌اند. پیش‌آگهی بیماران کومایی بستگی به علت به وجود آورنده آن دارد (۱).

در تقسیم‌بندی عوامل ایجاد کننده کوما نظرات مختلفی وجود دارد، آنچه که امروزه مورد قبول همگان است تقسیم‌بندی کوما به چهار گروه:

- 1- Supratentorial mass lesion
- 2- Subtentorial structural lesion
- 3- Metabolic
- 4- Psychogenic

می‌باشد که دو گروه اول جزء علل ارگانیک و گروه سوم جزء علل متابولیک کوما در نظر گرفته می‌شود (۱).

از آنجا که در بیماران کومایی فرصت کافی برای استفاده از روشهای وقت‌گیر وجود ندارد، لذا پزشکان برای تشخیص هرچه سریع‌تر آن نیازمند استفاده از اطلاعات به دست آمده از روش‌های بالینی و آزمایش‌های سریع پاراکلینیکی دارند که همیشه قابل اعتماد نبوده و به تبحر پزشک وابسته می‌باشند. بنابراین پاراکلینیکی در این موارد برای تشخیص قطعی و تأیید یافته‌های بالینی به کار گرفته می‌شود. البته روش‌های مختلفی برای این منظور وجود دارد ولی آنچه که اخیراً در تشخیص کومای ارگانیک از متابولیک مطرح شده است استفاده از اندازه‌گیری میزان آنزیم کراتین فسفوکیناز

(Creatine phosphokinase) موجود در مایع مغزی نخاعی (Cerebrospinal-Fluid (CSF) می‌باشد. در تمام بیماریهایی که منجر به آسیب شدید عضلات می‌شوند آنزیم‌های درون سلولی وارد خون می‌گردند. ثابت شده که سطح سرمی CPK در تشخیص آسیب‌های عضلانی حساس‌ترین تست می‌باشد. از آنجا که مقادیر بالایی از آنزیم در قلب و مغز وجود دارد افزایش سطح سرمی آن می‌تواند به علل انفارکتوس قلبی و مغزی باشد، همانند آنچه که در بیماری‌های نکرودهنده عضلات مخطط دیده می‌شود (پلی‌میوزیت، ترومای عضلانی، دیستروفی پیشرونده عضلانی و ...). ایزوآنزیم‌های CPK عبارتند از: قلبی و عضلانی و مغزی و اندازه‌گیری آنها به ترتیب معیار حساسی جهت تشخیص آسیب‌های وارده به میوکارد، عضلات اسکلتی و بافت عصبی است (۱).

طی یک مطالعه که توسط Galindo و همکارانش بر روی بیماران کومایی با علل ارگانیک و متابولیک انجام گرفت CPK تمام مایع مغزی نخاعی بیماران جهت افتراق علل کوما اندازه‌گیری شد. در این مطالعه بیماران کومایی با معیارهای گلاسکو بین ۳ تا ۶ وارد مطالعه شدند. در کل ۱۰۳ بیمار به شرح زیر تحت ارزیابی قرار گرفتند: ۱۵ بیمار با کومای متابولیک، ۲۷ بیمار با کومای ارگانیک، ۱۸ بیمار انتخاب شده از بخش ارتوپدی که آنستزی اپی‌دورال شده‌اند و ۲۷ بیمار با میلوپاتی فشارنده و رادیکلوپاتی. سطح CPK مایع مغزی نخاعی اختلاف بسیار معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه داشت ($H=29.48, p<0.001$). گروه کنترل دارای میانۀ 0 mu/ml (range 0-16 mu/ml)، بیماران با کومای متابولیک دارای میانۀ 0 mu/ml (range 0-65 mu/ml) و بیماران با میلوپاتی فشارنده دارای میانۀ 19 mu/ml (range 0-80 mu/ml) و بیماران با کومای ارگانیک دارای میانۀ 20 mu/ml (range 0-400 mu/ml)

همان‌طور که قبلاً اشاره شد استفاده از پاراکلینیک روش نسبتاً مطمئنی برای تأیید یافته‌ها می‌باشد، هرچند روش‌های دیگری نیز همانند CT Scan وجود دارد ولی این روشها اغلب گران و وقت‌گیر هستند در حالی که استفاده از میزان CSF-CPK علاوه بر ارزان بودن، وقت‌گیر هم نبوده و به سرعت قابل اندازه‌گیری است. البته این روش به خاطر مطالعات اندکی که در این مورد صورت گرفته هنوز مورد قبول محافل علمی نمی‌باشد و نیاز به مطالعات بیشتری دارد. این مطالعه جهت جمع‌آوری اطلاعات بیشتر در این خصوص، به منظور به کارگیری این روش برای افتراق کوما ای متابولیک از ارگانیک طراحی و اجرا گردید.

مواد و روش

در طی این مطالعه به روش مورد - شاهدی (Case - control) کلیه بیمارانی که با حالت کوما به اورژانس منتقل و بستری شده بودند جهت افتراق کوما ای متابولیک تحت آزمایش‌های لازم و CT - Scan قرار گرفتند. بیمارانی که پس از مراحل فوق نوع کوما ای آنها محرز گردید وارد مطالعه گشته و نمونه CSF آنها توسط انجام LP (Lumbar Puncture) تهیه شد و برای اندازه‌گیری میزان کراتین فسفوکیناز مایع مغزی نخاعی به آزمایشگاه ارسال گردید. بیمارانی که نوع کوما ای آنها تشخیص داده نشده و یا کتراندیکاسیون انجام LP داشتند از روند مطالعه خارج گشتند. فرم مخصوصی حاوی اطلاعات لازم اعم از مشخصات بیمار، نام و نام خانوادگی، سن، جنس، تاریخ بستری، نتیجه سایر آزمایش‌ها و معاینات به عمل آمده و در نهایت تشخیص قطعی نوع کوما تکمیل می‌شد.

گروه کنترلی نیز از بین بیماران بخش‌های جراحی که به صورت انتخابی تحت بی‌حسی اپی‌دورال واقع شده بودند انتخاب شده و نمونه CSF آنها به هنگام بی‌حسی تهیه شده و به آزمایشگاه ارسال می‌گردید. در مورد این بیماران نیز فرمی حاوی

بودند. در این مطالعه حساسیت تست 83% با Confidence interval=95% و ویژگی آن 62% (CI 43-80%) و ارزش اخباری مثبت 60% (CI 49-79%) و ارزش اخباری منفی 85% (CI 75-95%) بود. نتیجه حاصل از این مطالعه نشان داد که در صورت بالا بودن CPK مایع مغزی نخاعی بیش از 16 mu/ml می‌توان علل متابولیک کوما را کنار گذاشت (۲).

در مطالعه‌ای که توسط Vazquez و همکارانش در خصوص میزان آنزیم CPK و ایزوآنزیم CPK مغزی در مایع مغزی نخاعی بیماران مبتلا به آسیب‌های مغزی با درجات متفاوت (ضربه سر، هیپوکسی ناشی از خفگی، منوکسید کربن و مسمومیت دارویی، مرگ ناگهانی قلبی و سایر علل) صورت گرفت نشان داده شد که ارتباط واضحی از نظر آماری بین میزان آسیب مغزی و سطح CPK مغزی وجود دارد. محققان پیشنهاد می‌نمایند که می‌توان در کنار مطالعات مورفولوژیک از تست این بیومارکرهای مغزی به عنوان شاخص قابل اطمینانی از درجه آسیب مغزی استفاده نمود (۳).

همچنین Zukiel و همکارانش نیز نشان دادند که اندازه‌گیری آنزیم‌های alpha HBDH, Aspartate Transaminase و CPK اطلاعات ارزشمندی از میزان آسیب ایسکمیک و هموراژیک متعاقب اعمال جراحی تومورهای مغزی به دست می‌دهد چرا که این آسیب‌ها موجب نشت آنزیم‌های داخل سلولی به فضای خارج سلولی می‌گردند (۴).

از سوی دیگر Talvik و همکارانش نیز طی مطالعه‌ای بر روی نوزادان نارس مبتلا به آسفیکسی به همراه گروه‌های کنترل شامل نوزادان ترم دچار آسفیکسی و نیز بزرگسالان بدون مشکل سیستم عصبی نشان دادند که غلظت ایزوآنزیم CPK مغزی در مایع مغزی نخاعی نوزادان نارس دچار آسفیکسی (2 ± 168.0) به‌طور واضحی بیش از نوزادان ترم (3.1 ± 29.0) و نیز بسیار بیشتر از گروه کنترل بزرگسال (1.2 ± 5.3) می‌باشد (۵).

جدول شماره ۱: شاخصهای توزیع فراوانی سنی در هر گروه و مجموع گروهها برحسب سال

گروه / شاخص	کوماى ارگانیک	کوماى متابولیک	گروه شاهد	کل بیماران
میانگین سنی	۶۳/۷۸	۵۱/۷۱	۴۵/۳۳	۵۱/۵۳
انحراف معیار	۱۵/۸۸	۲۱/۵۴	۲۰/۵۵	۲۰/۸۷
میانة سنی	۷۰	۶۵	۴۴	۵۹
نمای سنی	۶۰	۶۵	۳۷	۶۵

مورد بیماران دچار کوماى متابولیک بدین شرح بود: میانگین $5/93 \text{ mu/ml}$ ، انحراف معیار $8/04 \text{ mu/ml}$ و محدوده بین صفر تا 26 ($p=0.035$).

میانگین سطح CPK مایع مغزی نخاعی در گروه شاهد $0/32 \text{ mu/ml}$ با انحراف معیار $0/80 \text{ mu/ml}$ بود به طوری که سطح CPK در این گروه بین صفر تا 3 تغییر می‌کرد (جدول شماره ۳). اختلاف موجود بین میانگین سطوح CPK مایع مغزی نخاعی گروه شاهد با هر دو گروه به‌طور محسوسی معنی‌دار بود ($p < 0.000$).

مشخصات بیمار اعم از نام و نام خانوادگی، سن و جنس و نوع عمل تکمیل می‌شد.

نتایج حاصل از اندازه‌گیری CPK تام مایع مغزی نخاعی با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و توسط تستهای پارامتریک در دو گروه کوماى ارگانیک و متابولیک با هم و با گروه کنترل مقایسه شدند.

نتایج

براساس نتایج حاصل از مطالعه، در نهایت ۱۸ بیمار در گروه کوماى ارگانیک، ۱۴ بیمار در گروه کوماى متابولیک و ۳۶ بیمار در گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. در مجموع بیماران، ۳۳ نفر ($48/5\%$) مرد و ۳۵ نفر ($51/5\%$) زن بودند. سن بیماران بین ۷ تا ۸۰ سال متغیر بود (میانگین سنی $51/53$ سال با انحراف معیار $20/87$ سال). توزیع سنی و جنسی بیماران در بین سه گروه مورد مطالعه در جداول ۱ و ۲ نشان داده شده‌است. بیماران در دو گروه کوماى ارگانیک و متابولیک از نظر سنی قابل مقایسه بوده و اختلاف واضحی با یکدیگر نداشتند ($p=0.092$).

میانگین سطح CPK مایع مغزی نخاعی در بیماران دچار کوماى ارگانیک $15/56 \text{ mu/ml}$ با انحراف معیار $14/67 \text{ mu/ml}$ بود که در محدوده بین صفر تا 62 تغییر می‌نمود. این میزان‌ها در

جدول شماره ۲: توزیع جنسی بیماران در هر گروه و مجموع گروهها

گروه / جنس	کوماى ارگانیک		کوماى متابولیک		گروه شاهد		مجموع گروهها	
	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد
زن	۱۳	۷۲/۲	۳	۲۱/۴	۱۹	۵۲/۸	۳۳	۴۸/۵
مرد	۵	۲۷/۸	۱۱	۷۸/۶	۱۷	۴۷/۲	۳۵	۵۱/۵
کل	۱۸	۲۶/۵	۱۴	۲۰/۶	۳۶	۵۲/۹	۶۸	۱۰۰

جدول شماره ۳: شاخصهای توزیع سطح CPK در مایع مغزی نخاعی بر حسب میلی واحد بین المللی

شاخص	گروه	کوما ای ارگانیک	کوما ای متابولیک	گروه شاهد	کل بیماران
میانگین	۱۵/۵۶	۵/۹۳	۰/۳۲	۵/۵۱	
انحراف معیار	۱۴/۶۷	۸/۰۴	۰/۸۰	۱۰/۴۵	
محدوده	۰-۶۲	۰-۲۶	۰-۳	۰-۶۲	
میانه	۱۲	۲	۰/۰۲	۰/۲۵	
نما	۵	۲	۰	۰	

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می دهد که میانگین و نیز میانه سطح CPK مایع مغزی نخاعی در بیماران مبتلا به کوما ای ارگانیک به طور کاملاً واضح و محسوسی بیش از بیماران مبتلا به کوما ای متابولیک است. در این بیماران محدوده تغییرات سطح آنزیم نیز بسیار وسیع تر می باشد. هرچند موارد محدودی نیز مقدار طبیعی آنزیم مشاهده شده ولی نتایج کلی حاکی از افزایش غلظت آنزیم CPK در ضایعات ارگانیک مغز است. چنانچه در مطالعه Galindo و همکارانش نیز چنین نتایجی حاصل شده با این تفاوت که در مطالعه آنان میانه CPK مایع مغزی نخاعی در بیماران با کوما ای متابولیک پایین تر و در بیماران با کوما ای ارگانیک بالاتر است (۲).

مقایسه این نتایج با سایر مطالعاتی که توسط Vazquez و نیز Zukieli و همکارانشان صورت گرفته نشان می دهد که اندازه گیری سطح CPK در مایع مغزی نخاعی می تواند به عنوان نشانگری برای ارزیابی آسیب مغزی و حتی شدت آن کمک کننده باشد (۳ و ۴). البته در حال حاضر این امر صرفاً در کنار بررسی های کلینیکی و سایر اقدامات پاراکلینیکی تشخیصی توصیه می شود و استناد بر این نتایج نیازمند مطالعات بیشتر و دقیق تر می باشد.

از سوی دیگر مقایسه میانگین و میانه آنزیم CPK مایع مغزی نخاعی بیماران مبتلا به کوما ای متابولیک و گروه شاهد که از بین بیماران بخش های جراحی و کاندید بی حسی اپی دورال انتخابی، برگزیده شده بودند نیز نشان می دهد که سطح این آنزیم به طور محسوسی افزایش یافته است که این امر بیانگر وجود آسیب بافت مغزی در بیماران مبتلا به کوما ای متابولیک می باشد هرچند به اندازه آسیب موجود در کوما ای ارگانیک نیست. این مسأله در مطالعات دیگر نیز مورد تأیید واقع شده است (۲ و ۳).

در صورت امکان اندازه گیری ایزوآنزیم CPK مغزی که اختصاصی بافت مغزی و اعصاب می باشد و افتراق آن از سایر ایزوآنزیم های CPK، اطلاعات دقیق تری از آسیب بافت مغز و شدت آن به دست می آید (۵ و ۳) که در این مطالعه به دلیل عدم دسترسی آسان به امکانات لازم جهت اندازه گیری ایزوآنزیم CPK مغزی و نیز محدودیت بودجه و اعتبارات مطالعه، این امر میسر نگردید.

References

- Rowland L: Merrit's Textbook of Neurology. 9th ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1995:
- Galindo L, Fiorelli S, Wachter N and et al: An assessment of cerebrospinal fluid's total

16-25.

- creatine-kinase activity in the differential diagnosis of metabolic and organic causes of coma. Arch Med Res, 1995, 26(1):17-21.
3. Vazquez D, Martinez P, Luna A: Creatine kinase BB and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid in the diagnosis of brain insult. Am J Forensic Med Pathol, 1995, 16(3): 210-4.
 4. Zukiel R, Nowak S, Jankowski R and et al: Enzymatic activity in cerebrospinal fluid in the monitoring of the brain lesions following intracranial tumors. Neurol Neurochir Pol, 1998, 32(2):359-65.
 5. Talvik T, Haldre S, Soot A and et al: Creatine kinase isoenzyme BB concentrations in cerebrospinal fluid in asphyxiated preterm neonates. Acta Paediatr, 1995, 89(10): 1183-7.

STUDY OF CEREBROSPINAL FLUID'S TOTAL CREATINE PHOSPHO KINASE ACTIVITY IN METABOLIC AND ORGANIC COMA AS A DIAGNOSTIC METHOD

H AsRhrafi¹, M.D.; R Heshmat², M.D; N Aghdami³, M.D;
P Farhadnia⁴, M.D; MH Ansari⁵, Ph.D.

Abstract

Introduction : There are two main etiologic groups of coma: Metabolic and Organic. Recently, evaluation of cerebrospinal fluid,s (CSF) creatine phosphokinase enzyme (CPK) is suggested for differentiation of organic and metabolic comas. Present study has been designed and conducted to determination and comparison of CPK level in CSF of patients with metabolic and organic coma.

Materials & Methods : A total of 72 patients were studied in this case-control study (18 cases with proven organic coma, 14 cases with proven metabolic coma and 36 cases as control group). Creatine Phospho-kinase activity was estimated in CSF and the results were analyzed by SPSS software and parametric tests in three groups.

Results : The mean CPK enzyme levels in CSF were 15.56 mu/ml in organic coma, 5.93 mu/ml in metabolic coma and 0.32 mu/ml in control

-
1. Assistant Professor of Neurology, Urmia University of Medical Sciences
 2. General Physician, Researcher, Urmia University of Medical Sciences
 3. General Physician, Researcher, Urmia University of Medical Sciences
 4. General Physician, Researcher, Urmia University of Medical Sciences
 - 5- Assistant Professor of Clinical Biochemistry, Urmia University of Medical Sciences

group. There were significant differences in comparison of two types of coma with each other and with control group.

The results indicate that CPK level in CSF increases in patients with coma but this elevation is more noticeable in organic coma than metabolic.

Discussion : *So, measurment of CSF-CPK level can help for differentiation of metabolic and organic coma in association with other clinical and paraclinical findings.*

Key Words : *Organic coma, Metabolic coma, Creatine phosphokinase, Cerebrospinal fluid*

Address : *Department of Neurology, Motahari hospital, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran*

Source : *UMJ 2001; 12(4): 306-313. ISSN: 1027-3727*