نشریه پرستاری قلب و عروق، دوره چهارم، شماره ۱، بهار ۱۳۹۴
Cardiovascular Nursing Journal, 4(1), Spring 2015

مقاله مروری

مروری بر کارآیی بیومارکرهای نوین قلبی

رضا ضیغمی[۱]، دکترای آموزش پرستاری
*** زهرا عباسعلی مددی[۲]، کارشناس ارشد پرستاری مراقبت های ویژه**
جلیل عظیمیان[۳]، دکترای پرستاری
محمد بهنام مقدم[۴]، کارشناس ارشد پرستاری مراقبت های ویژه

خلاصه

هدف. این مطالعه با هدف مروری بر کارآیی بیومارکرهای نوین قلبی انجام شد.

زمینه. بیماری های قلبی عروقی باری سنگین بر دوش سیستم سلامت می گذارد و سالانه عامل حدود ۳۰ درصد از مرگ ها است. آسیب های برگشت ناپذیر ماهیچه قلب به دنبال انسداد عروق قلبی در زمانی حدود ۱۵ تا ۲۰ دقیقه رخ می دهد، بنابراین، تشخیص سریع این مشکل برای متخصصان سلامت و بیماران از اهمیت ویژه ای برخوردار است. امروزه با شناخته شدن بیومارکرهای جدید می توان از ویژگی های هر یک از آن ها در ارزیابی پیش آگهی کوتاه مدت و طولانی مدت استفاده نمود.

روش کار. در این مطالعه، ۸۰ منبع علمی که طی سال های ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۴ در زمینه بیومارکرهای قلبی چاپ شده بود مورد استفاده قرار گرفت. برای این منظور، جستجو در بانک های اطلاعاتی Elsevier، Google Scholar، JAMA، Science Direct، Wiley، PubMed، و Iran Medex با کلمات کلیدی بیومارکر قلبی (Cardiac Biomarker)، مارکرهای نوین قلبی (New Cardiac Markers)، بیماری های کرونری (Coronary Diseases)، و بیماری های قلبی عروقی (Cardiovascular Diseases) انجام شد.

یافته ها. ویژگی های هر یک از بیومارکرهای معرفی شده می تواند در پیش برد اهداف علم پزشکی و کاهش آسیب به بیماران قلبی عروقی نقش مهمی را ایفا نماید. با وجود کارآیی مناسب این بیومارکرها، هنوز نکات مبهمی برای استفاده روتین از آنها وجود دارد که نشانگر نیاز به پژوهش های گسترده تری در این زمینه می باشد.

نتیجه گیری. بیومارکرهای نوین بینش جدیدی را نسبت به شناخت علل بیماری های قلبی عروقی فراهم نموده است و کاربرد آسان و سریع به همراه حساسیت و ارزش پیش بینی بالای آنها تحولی شگرف در تشخیص و درمان بیماران مبتلا به بیماری های قلبی عروقی ایجاد کرده است.

کلیدواژه ها: بیومارکر قلبی، مارکرهای نوین قلبی، بیماری های کرونری، بیماری های قلبی عروقی

۱ استادیار، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
۲ کارشناس ارشد پرستاری مراقبت های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران (*نویسنده مسئول) پست الکترونیک: madadi_z20@yahoo.com
۲ استادیار، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
۳ کارشناس ارشد پرستاری مراقبت های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران

[Downloaded from icns.org.ir on 2026-11-04]

مقدمه

بیماری های قلبی عروقی باری سنگین بر دوش سیستم سلامت تحمیل می کنند و سالانه حدود ۱۷/۳ میلیون نفر در نتیجه این بیماری ها جان خود را از دست می دهند که این تعداد نزدیک به ۳۰ درصد از موارد مرگ را شامل می شود (گازیانو، ۲۰۰۸؛ سازمان جهانی بهداشت، ۲۰۰۹). حدود ۳۵ درصد زنان و ۳۷/۶ درصد مردان آمریکایی از بیماری قلبی عروقی رنج می برند (ژانگ، ۲۰۱۰). مطالعات انجام شده در ایران اولین علت مرگ از نظر تعداد را بیماری های قلبی عروقی ذکر می کند و میزان آن را ۱۳۴۷۵۰ مورد گزارش می کند (نقوی، ۱۳۸۲). پیش بینی می شود در سال ۲۰۳۰ بیماری های ایسکمیک قلبی از علل عمده مرگ در جهان باشد و موجب مرگ حدود ۲۳/۶ میلیون نفر گردد (سازمان جهانی بهداشت، ۲۰۰۹).

آسیب های برگشت ناپذیر ماهیچه قلب به دنبال انسداد عروق قلبی در زمانی حدود ۱۵ تا ۲۰ دقیقه رخ می دهد و اگر این انسداد بیش از ۴ تا ۶ ساعت طول بکشد منجر به بروز آسیب های بسیار شدید در ماهیچه قلب خواهد شد، بنابراین، تشخیص سریع این مشکل برای متخصصان سلامت و بیماران از اهمیت ویژه ای برخوردار است. تشخیص و دسته بندی خطر در بیماران قلبی عروقی کاملا به هم وابسته است و به عنوان راهنمای درمانی این افراد به کار می رود. همچنین، انجام معاینات جسمی و الکتروکاردیوگرافی، بررسی تاریخچه درمانی و بیومارکرهای قلبی در تخمین احتمال مرگ و عوارض ناشی از بیماری در افراد مبتلا کمک کننده می باشند (زایپس و همکاران، ۲۰۰۴؛ راماسامی، ۲۰۱۱).

چندین سال است که مارکرهایی چون لاکتات دهیدروژناز، کراتین کیناز، تروپونین و ایزوآنزیم های آن ها در تشخیص نکروز بافت قلب کاربرد داشته اند (لوت و استانگ، ۱۹۸۰؛ ساکس، ۱۹۹۹). امروزه با شناسایی بیومارکرهای جدید که نشانگر آسیب عروقی، نکروز بافتی، التهاب و اختلال همودینامیک هستند، می توان از ویژگی های هر یک از آنها در ارزیابی پیش آگهی کوتاه مدت و طولانی مدت سندرم کرونری حاد استفاده نمود (راماسامی، ۲۰۱۱). علاوه بر این، پیشرفت هایی که در شناسایی علل و پیامدهای انسداد عروق قلبی صورت گرفته است تبدیل به محرکی برای استفاده وسیع تر از بیومارکرهای نوین قلبی شده است و نقش آنها را در فرایند درمانی مشکلات ناشی از این آسیب پر رنگ نموده است (هلینگز و همکاران، ۲۰۰۷).

با توجه به ضرورت شناخت بیومارکرهای جدید قلبی که به لحاظ تشخیصی و درمانی ارزشمند هستند و می توانند در کاهش هزینه های مالی و جانی تاثیر به سزایی داشته باشند، مطالعه حاضر با هدف بررسی کارآیی بیومارکرهای نوین قلبی انجام گردید.

مواد و روش ها

در این مطالعه، ۸۰ منبع علمی که طی سال های ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۴ در زمینه بیومارکرهای قلبی چاپ شده بود مورد استفاده قرار گرفت. برای این منظور، جستجو در بانک های اطلاعاتی Elsevier، Google Scholar، JAMA، Science Direct، Wiley، PubMed، و Iran Medex با کلمات کلیدی بیومارکر قلبی (Cardiac Biomarker)، مارکرهای نوین قلبی (New Cardiac Markers)، بیماری های کرونری (Coronary Diseases)، و بیماری های قلبی عروقی (Cardiovascular Diseases) انجام شد. با این روش تعداد ۱۴۵ مقاله به دست آمد که بر اساس هدف مطالعه از این تعداد، ۸۰ مقاله مورد استفاده قرار گرفت.

یافته ها

میلوپراکسیداز (MPO). یک هموپروتئین و عضوی از خانواده بزرگ پراکسیداز می باشد. این ماده از مشتقات لکوسیت ها است که غالبا درنوتروفیل ها، مونوسیت ها و ماکروفاژهای بافتی یافت می شود و در نتیجه فعال شدن آنها به عنوان پاسخی به محرک های مختلف آزاد می گردد. تولید انواعی از اکسیدان های واکنشی از طریق میلوپراکسیداز تاثیر به سزایی در پیشبرد فرایند التهابی مربوط به سیستم ایمنی و آسیب های بافتی ناشی از التهاب مانند آترواسکلروز دارد. همچنین، به نظر می رسد که این ماده در شروع، گسترش و تداوم عوارض ناشی از پلاک آترواسکلروتیک مشارکت دارد. بنابراین، می توان آن را به عنوان یک بیومارکر برای پیش بینی و پیشگیری از بیماری های آترواسکلروتیک قلبی عروقی معرفی کرد (سوجی یاما و همکاران، ۲۰۰۱؛ نیکولز و هازن، ۲۰۰۵).

در یک مطالعه مشخص شد بیماران بخش های اورژانس که با درد قفسه سینه پذیرش شدند، در طول ۱۶ ساعت پس از انفارکتوس میوکارد، دارای سطح خونی میلوپراکسیداز بسیار بالاتر نسبت به افرادی بودند که دچار آسیب قلبی نشده بودند. میزان این مارکر در

[Downloaded from icns.org.ir on 2026-11-04]

بیماران دچار انفارکتوس حاد میوکارد علی رغم طبیعی بودن "تروپونین آی" بالا بوده است. برای بیمارانی که دو ساعت یا کمتر از شروع علائم انفارکتوس حاد میوکارد آنها گذشته است میزان حساسیت میلوپراکسیداز ۹۵/۸ درصد و ارزش پیش بینی آن ۹۵/۶ درصد گزارش گردیده است (در مقایسه با "تروپونین آی" که حساسیت آن ۵۰ درصد و ارزش پیش بینی آن ۷۳/۳ درصد است) (رودولف و همکاران، ۲۰۱۱). سطح بالای این ماده با بیماری عروق کرونری ارتباط دارد و در شناسایی بیماران مبتلا به این آسیب که با روش های غربالگری روتین شناخته نشده اند مفید می باشد. روند افزایشی آن نیز در بیماران مبتلا به مشکلات عروق کرونری با سندرم کرونری حاد (بدون بالا رفتن قطعه ST) و در نهایت انفارکتوس حاد میوکارد مشاهده می شود (باصری وهمکاران، ۲۰۱۴؛ ندرپپا و همکاران، ۲۰۰۸).

بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد که دارای سطح بالایی از میلوپراکسیداز هستند در مقایسه با همین دسته از بیماران با سطح پایینی از این مارکر پیش آگهی بدتری دارند و بیشتر در معرض خطر بروز انفارکتوس میوکارد، مرگ قلبی یا بستری مجدد جهت انجام پروسیجرهای درمانی مانند مداخله کرونری از طریق پوست و پیوند کنارگذر عروق کرونری قرار دارند (چن و همکاران، ۲۰۱۱). ارزیابی این بیومارکر خطر وقوع مرگ قلبی عروقی را در بیمارانی که آنژیوگرافی عروق کرونری انجام داده اند به درستی پیش بینی می کند (هس لاپ و همکاران، ۲۰۱۰). اگرچه در برخی مطالعات سطح خونی بالایی از این مارکر در بیماران قلبی عروقی مشاهده نشده و استفاده از آن در پیش بینی وقوع مرگ آنها کاربرد مؤثری نداشته است (کوبالا و همکاران، ۲۰۰۸؛ استفانسکو و همکاران، ۲۰۰۸). به نظر می رسد هنوز ارزش عملکردی این مارکر به عنوان یک پیش بینی کننده به طور کامل مشخص نشده است و نیاز به ارزیابی های وسیع، آینده نگر و مطالعات بالینی دارد.

آلبومین تغییر یافته ناشی از ایسکمی (IMA). بیومارکری است که با ایسکمی حاد میوکارد همراه است. زمانی که ایسکمی رخ می دهد، پایانه-N در آلبومین آسیب می بیند و نمی تواند به فلزات متصل شود، در نتیجه، با انجام آزمایش میزان اتصال آلبومین و کبالت وجود ایسکمی تایید می گردد (شارما و همکاران، ۲۰۰۷). به دلیل اینکه سطح خونی این مارکر چند دقیقه پس از شروع ایسکمی افزایش می یابد و به مدت ۶ تا ۱۲ ساعت بالا می ماند، و در عرض ۲۴ ساعت به حد طبیعی بر می گردد، در تشخیص ایسکمی حاد پیش از وقوع نکروز کاربرد دارد (آنوارودین و همکاران، ۲۰۰۵؛ پاتیل و همکاران، ۲۰۱۳).

افزایش سطح این مارکر در بیماری که به دلیل انجام مداخله کرونری از طریق پوست دچار درد قفسه سینه و تغییر قطعه ST شده است نشانه محکمی از وجود ایسکمی است (دوسک و همکاران، ۲۰۰۶). اندازه گیری میزان آلبومین تغییر یافته ناشی از ایسکمی در بیماری که طی ۲۴ ساعت اولیه انفارکتوس حاد قلبی در بیمارستان بستری شده است جهت پیش بینی مشکلات ناشی از آسیب میوکارد در طول سال اول پس از انفارکتوس بسیار مفید است و ممکن است به شناخت نیازهای درمانی فرد پس از ترخیص از بیمارستان نیز کمک نماید (ون بل و همکاران، ۲۰۱۰؛ بایل و همکاران، ۲۰۰۸). جهت تشخیص بیماری های عروق کرونر میزان حساسیت، اختصاصی بودن و ارزش پیش بینی این مارکر به ترتیب ۸۳ درصد، ۹۰ درصد و ۸۳/۳ درصد گزارش شده است (ارتکین و همکاران، ۲۰۱۳؛ کازانیس و همکاران، ۲۰۰۹)، هرچند، این مارکر در پیش بینی عوارض کوتاه مدت ناشی از بیماری قلبی در بیماران مبتلا به درد قفسه سینه عملکرد ضعیفی داشته است (ورستر و همکاران، ۲۰۰۵).

پروتئین پلاسمایی-A مرتبط با بارداری (PAPP-A). یک متالوپروتئیناز قابل اتصال به روی است که در سندرم کرونری حاد به شکل متفاوت و کوچکتری نسبت به دوران بارداری در گردش خون مشاهده می شود (گوروراجان و همکاران، ۲۰۱۲؛ کین و همکاران، ۲۰۰۵). جداشدن پلاک آترواسکلروتیک و به دنبال آن تشکیل ترومبوز از علل زمینه ای سندرم کرونری حاد می باشد. این باور وجود دارد که جداشدن پلاک در فاز ابتدایی این بیماری سبب آزاد شدن پروتئین پلاسمایی-A مرتبط با بارداری می شود و آن را تبدیل به بیومارکری جهت تشخیص سریع این آسیب می نماید (کین و همکاران، ۲۰۰۷). لازم به ذکر است که این مارکر به میزان بالایی در پلاک های شکسته و از هم گسیخته دیده شده و در پلاک های پابرجا مشاهده نگردیده است (بایس جنیس و همکاران، ۲۰۰۱). احتمال دارد این ماده در واکنش های التهابی دیواره عروق که منجر به جداشدن پلاک آترواسکلروتیک می گردد نقش داشته باشد (لیبی، ۲۰۰۲). اندازه گیری به موقع این مارکر که بهتر است طی ۲۴ ساعت اولیه پذیرش بیمار در بخش اورژانس صورت گیرد وجود ایسکمی قلبی و مشکلات ناشی از آن را پیش بینی می کند (لوند و همکاران، ۲۰۰۳).

افزایش پروتئین پلاسمایی-A مرتبط با بارداری وقوع مرگ را در درازمدت (به طور متوسط ۹ سال) در بیماران مبتلا به آنژین صدری پایدار مزمن پیش بینی می نماید (کانسگرا و همکاران، ۲۰۰۸؛ کاوساک و همکاران، ۲۰۰۹). پروتئین پلاسمایی-A مرتبط با بارداری

[Downloaded from icns.org.ir on 2026-11-04]

بیومارکری است که وجود انفارکتوس میوکارد را تایید می کند و برای شناسایی بیماران در معرض خطر از میان افرادی که علی رغم داشتن درد قفسه سینه دارای نوار قلب طبیعی هستند ارزشمند است (بروگر و همکاران، ۲۰۱۰؛ ایورسن و همکاران، ۲۰۱۰؛ ایورسن و همکاران، ۲۰۰۸). احتمال وقوع انفارکتوس میوکارد و مرگ طی سه ماه در بیماری با سطح خونی بالایی از این مارکر در مقایسه با فردی که این بیومارکر در خونش مشخص نشده است بسیار بالاتر است (ایورسن و همکاران، ۲۰۱۰). بر اساس نمونه های خونی که از بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد در طول مدت کمتر از دو ساعت پس از پذیرش آنها در بیمارستان گرفته شده است، میزان حساسیت این مارکر ۹۳ درصد و در مقایسه با آن، میزان حساسیت تروپونین تی ۶۱ درصد گزارش شده است (ایورسن و همکاران، ۲۰۰۸). بررسی نقش این ماده به عنوان یک مارکر در بیماران سندرم کرونری حاد با بالا رفتن قطعه ST نتایج متناقضی را به همراه داشته است. اگرچه برخی پژوهش ها افزایش سطح خونی آن را در این دسته از بیماران گزارش نموده اند، بعضی مطالعات نتیجه ای متضاد را گزارش کرده اند (بروگر و همکاران، ۲۰۱۰؛ ایورسن و همکاران، ۲۰۱۰؛ ایورسن و همکاران، ۲۰۰۸؛ دامینگز رودریگز و همکاران، ۲۰۰۵).

لیگاند CD40 **محلول (sCD40L).** لیگاند CD40 روی انواعی از سلول ها مانند پلاکت های فعال شده، سلول های پوششی جدار عروق، مونوسیت ها و ماکروفاژها یافت می شود. پس از تظاهر این ماده بر سطح سلول، بخشی از آن توسط پروتئازها جدا می شود و به صورت محلول (sCD40L) در گردش خون آزاد می گردد که قابل بررسی در سرم و پلاسمای خون می باشد (هن و همکاران، ۲۰۰۱). لیگاند CD40 محلول به عنوان یک بیومارکر التهابی جدید شناخته می شود (شونبک و لیبی، ۲۰۰۱). آنژین صدری ناپایدار، انفارکتوس میوکارد و بیماری عروق کرونری با سطح خونی بالایی از این بیومارکر همراه است (ستیانتو و همکاران، ۲۰۱۰؛ توسولیس و همکاران، ۲۰۰۷؛ وانگ و همکاران، ۲۰۱۱). ارزیابی میزان این ماده در پیش بینی احتمال ابتلا به بیماری های قلبی عروقی در میان افراد سالم کاربرد دارد و افزایش آن نشان دهنده تشدید خطر بروز مشکلات قلبی عروقی در دوره شش ماهه پس از وقوع سندرم کرونری حاد است (شونبک و همکاران، ۲۰۰۱؛ هیشن و همکاران، ۲۰۰۳). افزایش ناگهانی سطح لیگاند CD40 محلول در گردش خون کرونری نشان دهنده التهاب موضعی به همراه فعال شدن پلاکتی است و مارکری نوین برای آسیب پلاک آترواسکلروتیک به دنبال مداخله کرونری از طریق پوست می باشد (اوهاشی و همکاران، ۲۰۰۶). برخی مطالعات عدم وجود ارتباط میان این ماده و عوارض ناشی از بیماری های قلبی عروقی را در بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد گزارش کرده اند که نشان می دهد نیاز به پژوهش های بیشتر در این زمینه وجود دارد (اولن چوک و همکاران، ۲۰۰۸؛ بادی، ۲۰۱۰).

کولین. ماده ای با قابلیت انحلال در آب و از اجزاء مهم فسفولیپیدها، لیپوپروتئین ها و غشاء سلول ها است که به دنبال گسستگی فسفولیپیدها توسط آنزیم فسفولیپاز–D در گردش خون آزاد می گردد. این ماده با بی ثبات کردن پلاک آتروم و افزایش تجمع پلاکتی در فرایند بروز سندرم کرونری حاد نقش و موجب گسترش التهاب عروق کرونری و ایسکمی میوکارد می شود (زایسل و داکوستا، ۲۰۰۹؛ دان و موکل، ۲۰۱۰؛ بادی و همکاران، ۲۰۰۹).

بررسی میزان کولین در پیش بینی و تشخیص بیماری حاد عروق کرونری، ایسکمی و نکروز بافت قلب کارآیی دارد و جهت ارزیابی پیش آگهی در بیماران دچار صدمات میوکارد مفید است. افزایش سطح خونی این بیومارکر در زمان پذیرش بیماران مشکوک به مشکلات حاد عروق کرونری احتمال وقوع مرگ قلبی و ایست قلبی غیرکشنده را به خوبی پیش بینی می کند (دان و همکاران، ۲۰۰۳؛ للیکو و همکاران، ۲۰۰۹). اگرچه این ماده به تنهایی یک پیش بینی کننده قوی است، بررسی آن همراه با تروپونین در شناخت خطرات ناشی از بیماری های قلبی عروقی عملکرد بهتری دارد (دان و همکاران، ۲۰۰۳). کولین خطر بروز مشکلات ناشی از ایسکمی بافتی و جداشدن پلاک آترواسکلروتیک مانند انفارکتوس میوکارد را در طول انجام مداخلات عروق کرونری و پیگیری وضعیت این بیماران پیش بینی می نماید (دان و همکاران، ۲۰۰۷). همچنین، اندازه گیری میزان کولین می تواند در شناسایی بیماران مبتلا به آنژین صدری ناپایدار پرخطر کمک کننده باشد، به طوری که میزان حساسیت و اختصاصی بودن آن دراین گروه از بیماران، به ترتیب ۸۶/۴ درصد و ۸۶/۲ درصد گزارش شده است (دان و همکاران، ۲۰۰۳).

سیستاتین–C. پروتئینی با وزن مولکولی کم است که آنزیم سیستئین پروتئیناز را مهار می کند و در تمام سلول های هسته دار بدن یافت می شود. این ماده به وسیله فیلتراسیون گلومرولی از پلاسمای خون جدا می شود و در توبول نزدیک کلیه بازجذب می گردد (کول و همکاران، ۲۰۰۰؛ فلیسر و ریتز، ۲۰۰۱). افزایش سطح خونی این مارکر نشانگر خطر بالای وقوع انفارکتوس میوکارد و

[Downloaded from icns.org.ir on 2026-11-04]

مرگ در بیماران سندرم کرونری حاد (بدون بالا رفتن قطعه ST) است و بروز مشکلات احتمالی را در طول مدت یک سال پس از این بیماری پیش بینی می کند (ریستینیمی و همکاران، ۲۰۱۲؛ تاگلی یری و همکاران، ۲۰۱۰). بالا بودن میزان سیستاتین-C مرگ ناشی از بیماری قلبی عروقی را طی مدت پنج سال در بیماران دارای مشکلات شریان های محیطی علامت دار پیش بینی می نماید. وجود این مارکر به میزان بیش از یک میلی گرم در لیتر در مقایسه با سطح خونی معادل یک میلی گرم در لیتر یا کمتر از آن، به طور قابل ملاحظه ای نشانگر خطر بروز مرگ ناشی از بیماری های قلبی عروقی در این گروه از بیماران می باشد (اوربوناوی سین و همکاران، ۲۰۱۱). افزایش غلظت خونی این ماده با مراحل اولیه تشکیل پلاک آترواسکلروتیک در عروق کرونری بیمارانی که عملکرد کلیوی طبیعی دارند ارتباط دارد (ایمای و همکاران، ۲۰۱۱).

سیستاتین-C برای غربالگری و پیدا کردن افراد مبتلا به بیماری های عروق کرونری، تشخیص شدت این بیماری ها، و پیش بینی احتمال وقوع مرگ در این دسته از بیماران کاربرد دارد. همچنین، می تواند نشانگر شدت آترواسکلروز عروق کرونری باشد. میزان این مارکر با تعداد رگ های دارای انسداد نسبت مستقیم دارد، به طوری که افزایش قابل توجهی در سطح خونی سیستاتین-C در بیمارانی با چندین رگ مسدود شده در مقایسه با افرادی که انسداد عروقی ندارند دیده شده است (سکی زوکا و همکاران، ۲۰۰۹؛ باترا و همکاران، ۲۰۱۲؛ کلر و همکاران، ۲۰۰۹).

پروتئین قلبی متصل شونده به اسید چرب (H-FABP). پروتئینی با وزن مولکولی کم است که در انتقال و متابولیسم اسیدهای چرب دخالت دارد. این ماده در عضله قلب یافت می شود و به دنبال ایسکمی از غشاء سلول های آسیب دیده میوکارد آزاد می گردد، در نتیجه نشانگری برای وجود ایسکمی حتی در نبود نکروز بافتی می باشد (چان و نگ، ۲۰۱۰؛ ویس واناتان و همکاران، ۲۰۱۰). به دنبال وقوع انفارکتوس حاد میوکارد سطح خونی این مارکر بالا می رود، افزایش آن یک و نیم ساعت پس از شروع علائم رخ می دهد، بعد از ۴ تا ۶ ساعت به بیشترین میزان می رسد و در طول ۲۴ ساعت به مقدار پایه خود بر می گردد (الهادی و فاکس، ۲۰۰۴). افزایش مقدار این بیومارکر در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد (بدون بالا رفتن قطعه ST) طی مدت ۱۲ ساعت بعد از شروع درد قفسه سینه احتمال وقوع آسیب های بیشتر را در مدت یک سال پس از بروز این بیماری به درستی پیش بینی می نماید (ارلیخ و همکاران، ۲۰۰۵). بررسی این مارکر در طی مدت چهار ساعت پس از زمان شروع علائم مربوط به انفارکتوس میوکارد در مقایسه با کنترل میزان تروپونین تی ارجحیت دارد، به طوری که میزان حساسیت و اختصاصی بودن آن به ترتیب ۷۳ درصد و ۷۱ درصد و میزان حساسیت تروپونین تی ۵۵ درصد گزارش شده است (مک کان و همکاران، ۲۰۰۸).

افزایش میزان پروتئین قلبی متصل شونده به اسید چرب در طی مدت یک روز پس از پذیرش بیماران سندرم کرونری حاد در بیمارستان نشان دهنده خطر بروز مشکلات شدید ناشی از بیماری قلبی و مرگ در این افراد، علی رغم داشتن سطح خونی طبیعی تروپونین و میوگلوبین می باشد. این ماده می تواند در شناسایی افراد مبتلا به آنژین صدری ناپایدار که متعاقب این بیماری به شدت در معرض خطر مرگ هستند کمک کننده باشد (اودونوگو و همکاران، ۲۰۰۶). اندازه گیری همزمان این مارکر و آلبومین تغییر یافته ناشی از ایسکمی روش بسیار مناسبی جهت تشخیص سندرم کرونری حاد در افرادی که با درد حاد قفسه سینه به بخش اورژانس مراجعه کرده اند و تروپونین تی طبیعی دارند می باشد. میزان حساسیت و صحت اندازه گیری همزمان این دو بیومارکر به ترتیب ۹۶/۳ درصد و ۹۲/۶ درصد گزارش شده است که به طور معمول بیشتر از بررسی هر یک از آنها به صورت جداگانه بوده است (لیان و زیائوژو، ۲۰۰۹). پذیرش این ماده به عنوان یک بیومارکر پیش بینی کننده و تشخیصی نیاز به برخی توجهات در زمینه مسائل تحلیلی مانند نوسانات آن بر اساس سن و عملکرد کلیوی، اختلاف غلظت بین نمونه تهیه شده از سرم و پلاسمای خون دارد (کیل کولن و همکاران، ۲۰۰۷؛ باتیا و همکاران، ۲۰۰۹).

فاکتور رشد جفتی (PLGF). عضوی از خانواده فاکتور رشد سلول های پوششی جدار عروق است و نشان دهنده التهاب رگ ها می باشد. این ماده سبب فعال شدن سلول های التهابی مانند مونوسیت ها و لکوسیت ها، که آنزیم های تخریب کننده کلاژن را تولید می کنند، و اتصال آنها به دیواره عروق می گردد (لوتون و همکاران، ۲۰۰۲؛ اپل و همکاران، ۲۰۰۵). بنابراین، این بیومارکر در شکستن و جدا شدن پلاک آترواسکلروتیک نقش دارد و مارکر خوبی جهت شناسایی خطر در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد (با بالا رفتن قطعه ST) است (هچن و همکاران، ۲۰۰۴). در مرحله حاد انفارکتوس میوکارد فاکتور رشد جفتی به سرعت درون سلول

[Downloaded from icns.org.ir on 2026-11-04]

های پوششی جدارعروق بافت صدمه دیده قلب تولید می گردد که میزان آن با وسعت آسیب عضلانی ناحیه نسبت مستقیم دارد (ایواما و همکاران، ۲۰۰۶).

بالا رفتن سطح خونی این ماده (به ویژه به میزان بیش از ۲۷ نانوگرم در لیتر) در افراد مبتلا به سندرم کرونری حاد احتمال بروز مرگ و آسیب های ناشی از بیماری قلبی را در طول مدت چهار سال پس از ابتلا پیش بینی می کند و با میزان وقوع مرگ در این بیماران نسبت مستقیم دارد (لندرینک و همکاران، ۲۰۰۶؛ اپل و همکاران، ۲۰۰۷). همچنین، افزایش این مارکر در شناخت عوارض کوتاه مدت ناشی از ناراحتی قلبی در بیماران مشکوک به سندرم کرونری حاد که با درد قفسه سینه مراجعه می کنند کاربرد دارد (هچن و همکاران، ۲۰۰۴).

نتیجه گیری

شمار بالای مرگ ناشی از بیماری های قلبی عروقی و هزینه های جانی و مالی بسیار آن موجب انجام پژوهش های زیادی توسط محققان و متخصصان در زمینه دستیابی به روش هایی جهت تشخیص سریع، تصمیم گیری و درمان صحیح، و ارزیابی پیش آگهی این گروه از بیماری ها گردیده است. اگرچه انجام معاینات جسمی، الکتروکاردیوگرافی و بررسی تاریخچه درمانی در تخمین احتمال مرگ و عوارض ناشی از این بیماری ها در افراد مبتلا کمک کننده می باشد، امروزه با شناخته شدن بیومارکرهای جدید می توان از ویژگی های هر یک از آنها در ارزیابی پیش آگهی کوتاه مدت و طولانی مدت استفاده نمود. علاوه بر این، پیشرفت هایی در شناخت علل و نتایج حاصل از انسداد عروق قلبی موجب استفاده وسیع تر از این بیومارکرها شده و نقش آنها را در فرایند تشخیص و درمان این بیماری ها پررنگ نموده است.

نتایج به دست آمده گویای آن است که، بسیاری از این مارکرهای نوین بینش جدیدی را نسبت به شناخت علل بیماری های قلبی عروقی فراهم نموده اند، همچنین کاربرد آسان و سریع به همراه حساسیت و ارزش پیش بینی بالای آنها می تواند تحولی شگرف در تشخیص و درمان بیماران مبتلا ایجاد کند. با اینکه حتی کارآمدترین مارکرها نیز نیاز به بررسی و ارزیابی دارند، به نظر می رسد که ویژگی های هر یک از بیومارکرهای مطرح شده می تواند در پیشبرد اهداف علم پزشکی و کاهش آسیب به بیماران قلبی عروقی نقش مهمی را ایفا نماید. هر چند، علی رغم کارآیی بالا هنوز نکات مبهمی در استفاده روتین از آنها وجود دارد که نشانگر نیاز به پژوهش های گسترده تری در این زمینه می باشد.

References

Alhadi, H.A. and Fox, K.A. 2004. Do we need additional markers of myocyte necrosis: the potential value of heart fatty-acid-binding protein. QJM: An International Journal of Medicine, 97(4), 187-198.

Anwaruddin, S. and et al. 2005. Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting. American Journal of Clinical Pathology, 123(1), 140-145.

Apple, F.S. et al. 2005. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. Clinical Chemistry, 51(5), 810-824.

Apple, F.S. et al. 2007. Multiple biomarker use for detection of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. Clinical Chemistry, 53(5), 874-881.

Bali, L. et al. 2008. Prognostic value of ischaemia-modified albumin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Archives of Cardiovascular Diseases, 101(10), 645-651.

Baseri, M. et al. 2014. Myeloperoxidase levels predict angiographic severity of coronary artery disease in patients with chronic stable angina. Advanced Biomedical Research, 3, 139.

Bathia, D.P. et al. 2009. Serum 99th centile values for two heart-type fatty acid binding protein assays. Annals of Clininical Biochemistry, 46(Pt 6), 464-467.

Batra, A. et al. 2012. Association of plasma cystatin C levels with angiographically documented coronary artery disease in patients of Indian origin. Journal of Cardiology, 59(2), 182-189.

Body, R. 2010. Detecting plaque rupture? Soluble CD40 ligand for early diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department. Emergency Medicine Journal, 27, A6.

Body, R. et al. 2009 Choline for diagnosis and prognostication of acute coronary syndromes in the Emergency Department. Clinica Chimica Acta, 404(2), 89-94.

Brennan, M.L. et al. 2003. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. New England

[Downloaded from icns.org.ir on 2026-11-04]

Journal of Medicine, 349, 1595-1604.
Brügger-Andersen, T. et al. 2010 The activity of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) as expressed by immunohistochemistry in atherothrombotic plaques obtained by aspiration thrombectomy in patients presenting with a ST-elevation myocardial infarction: a brief communication. Thrombosis Journal, 8, 1.
Chan, D. and Ng, L.L. 2010. Biomarkers in acute myocardial infarction. BMC Medicine, 8, 34.
Chen, Y. et al. 2011. Long-term prognostic value of myeloperoxidase on acute coronary syndrome: A meta-analysis. Archives of Medical Research, 42(5), 368-374.
Coll, E. et al. 2000. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. American Journal of Kidney Diseases, 36(1), 29-34.
Danne, O. et al. 2003. Prognostic implications of elevated whole blood choline levels in acute coronary syndromes. American Journal of Cardiology, 91(9), 1060-1067.
Danne, O. et al. 2007. Whole blood choline and plasma choline in acute coronary syndromes: Prognostic and pathophysiological implications. Clinica Chimica Acta, 383(1-2), 103-109.
Danne, O. and Möckel, M. 2010. Choline in acute coronary syndrome: an emerging biomarker with implications for the integrated assessment of plaque vulnerability. Expert Review of Molecular Diagnostics, 10 (2), 159-171.
Dominguez-Rodriguez, A. et al. 2005. Circulating pregnancy-associated plasma protein A is not an early marker of acute myocardial infarction. Clinical Biochemistry, 38(2), 180-182.
Dusek, J. et al. 2006. Prognostic significance of ischemia modified albumin after percutaneous coronary intervention. Clinica Chimica Acta, 367(1-2), 77-80.
Erlikh, A.D. et al. 2005. Prognostic significance of heart fatty acid binding protein in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: results of follow up for 12 months. Kardiologiia, 45(5), 13-21.
Ertekin, B. et al. 2013. Diagnostic value of ischemia-modified albumin in acute coronary syndrome and acute ischemic stroke. Pakistan Journal of Medical Sciences, 29(4), 1003-1007.
Fliser, D. and Ritz, E. 2001. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. American Journal of Kidney Diseases, 37(1), 79-83.
Gaziano, T.A. 2008. Economic burden and the cost-effectiveness of treatment of cardiovascular disease in Africa. Heart, 94(2), 140-144.
Genis, A.B. et al. 2001. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. New England Journal of Medicine, 345(14), 1022-1029.
Gururajan, P. et al. 2012. Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) as an early marker for the diagnosis of acute coronary syndrome. Indian Heart Journal, 64(2), 141-145.
Heeschen, C. et al. 2004. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain. Journal of the American Medical Association, 291(4), 435-441.
Heeschen, C. et al. 2003. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. New England Journal of Medicine, 348(12), 1104-1111.
Hellings, W.E. et al. 2007. From vulnerable plaque to vulnerable patient: the search for biomarkers of plaque destabilization. Trends in Cardiovascular Medicine, 17(5), 162-171.
Henn, V. et al. 2001. The inflammatory action of CD40 ligand (CD154) expressed on activated human platelets is temporally limited by coexpressed CD40. Blood, 98(4), 1047-1054.
Heslop, C.L., Frohlich, J.J. and Hill, J.S. 2010. Myeloperoxidase and C - Reactive protein have combined utility for long-term prediction of cardiovascular mortality after coronary angiography. Journal of the American College of Cardiology, 55(11), 1102-1109.
Imai, A. et al. 2011. Serum cystatin C is associated with early stage coronary atherosclerotic plaque morphology on multidetector computed tomography. Atherosclerosis, 218(2), 350-355.
Iversen, K.K. et al. 2010. Pregnancy-associated plasma protein-a, a marker for outcome in patients suspected for acute coronary syndrome. Clinical Biochemistry, 43(10-11), 851-857.
Iversen, K.K. et al. 2008. Pregnancy associated plasma protein A, a novel, quick, and sensitive marker in ST-elevation myocardial infarction. American Journal of Cardiology, 101(10), 1389-1394.
Iwama, H. et al. 2006. Cardiac expression of placental growth factor predicts the improvement of chronic phase left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology, 47(8), 1559-1567.
Kavsak, P.A. et al. 2009. PAPP-A as a marker of increased long-term risk in patients with chest pain. Clinical Biochemistry, 42(10-11), 1012-1018.
Kazanis, K. et al. 2009. Ischemia modified albumin, high-sensitivity C - reactive protein and natriuretic

[Downloaded from icns.org.ir on 2026-11-04]

peptide in patients with coronary atherosclerosis. Clinica Chimica Acta, 408(1-2), 65-69.
Keller, T. et al. 2009. Cystatin C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the AtheroGene study. European Heart Journal, 30(3), 314-320.
Kilcullen, N. et al. 2007. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values. Journal of the American College of Cardiology, 50(21), 2061-2067.
Kubala, L. et al. 2008. Plasma levels of myeloperoxidase are not elevated in patients with stable coronary artery disease. Clinica Chimica Acta, 394(1-2), 59-62.
LeLeiko, R.M. et al. 2009. Usefulness of elevations in serum choline and free F2-Isoprostane to predict 30-day cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome. American Journal of Cardiology, 104(5), 638-643.
Lenderink, T. et al. 2006. Elevated placental growth factor levels are associated with adverse outcomes at four-year follow-up in patients with acute coronary syndromes. Journal of the American College of Cardiology, 47(2), 307-311.
Libby, P. 2002. Inflammation in atherosclerosis. Nature, 420(6917), 868-874.
Liyan, C., Jie, Z. and Xiaozhou, H. 2009. Prognostic value of combination of heart-type fatty acid-binding protein and ischemia-modified albumin in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 23(1), 14-18.
Lott, J.A. Stang, J.M., 1980, Serum enzymes and isoenzymes in the diagnosis and differential diagnosis of myocardial ischemia and necrosis. Clinical Chemistry, 26(9), 1241-1250.
Lund, J. et al. 2003. Circulating pregnancy-associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. Circulation, 108(16), 1924-1926.
Luttun, A. et al. 2002. Revascularization of ischemic tissues by PlGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1. Nature Medicine, 8(8), 831-840.
McCann, C.J. et al. 2008. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. European Heart Journal, 29(23), 2843-2850.
Nagavi, M. 2005. The pattern of mortality within 23 provinces of Iran in 2003. Health Deputy, Iranian Ministry of Health, Tehran.
Ndrepepa, G. et al. 2008. Myeloperoxidase level in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. European journal of clinical investigation, 38(2), 90-96.
Nicholls, S.J. and Hazen, S.L. 2005. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 25, 1102-1111.
O'Donoghue, M. et al. 2006. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. Circulation, 114(6), 550 -557.
Ohashi, Y. et al. 2006. Soluble CD40 ligand and interleukin-6 in the coronary circulation after acute myocardial infarction. International Journal of Cardiology, 112(1), 52-58.
Olenchock, B.A. et al. 2008. Lack of association between soluble CD40L and risk in large cohort of patients with acute coronary syndrome in OPUS TIMI-16. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 26(2), 79-84.
Patil, S.M. et al. 2013. The clinical assessment of ischaemia modified albumin and troponin I in the early diagnosis of the acute coronary syndrome. Journal of clinical and diagnostic research, 7(5), 804-808.
Qin, Q.P. et al. 2005. Molecular distinction of circulating pregnancy-associated plasma protein A in myocardial infarction and pregnancy. Clinical Chemistry, 51(10), 75-83.
Qin, Q.P., Wittfooth, S. and Pettersson, K. 2007. Measurement and clinical significance of circulating PAPP-A in ACS patients. Clinica Chimica Acta, 380(1-2), 59-67.
Ramasamy, I. 2011. Biochemical markers in acute coronary syndrome. Clinica Chimica Acta, 412, 1279-1296.
Ristiniemi, N. et al. 2012. Cystatin C as a predictor of all-cause mortality and myocardial infarction in patient with non-ST-elevation acute coronary syndrome. Clinical Biochemistry, 45(7-8), 535-540.
Rudolph, V. et al. 2011. Diagnostic value of MPO plasma levels in patients admitted for suspected myocardial infarction. International Journal of Cardiology, 153(3), 267-271.
Sacks, D.B. 1999. Acute coronary syndrome: troponin I and T. Vascular Medicine, 4(4), 253-256.
Sanchez, L.C. et al. 2008. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and proform of eosinophil major basic protein (pro-MBP) levels in patients with chronic stable angina pectoris. Clinica Chimica Acta, 391(1-2), 18-23.
Schönbeck, U. et al. 2001. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. Circulation, 104(19), 2266-

[Downloaded from icns.org.ir on 2026-11-04]

2268.
Schönbeck, U. and Libby, P. 2001. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. Cellular and Molecular Life Sciences, 58(1), 4-43.
Sekizuka, H. et al. 2009. Cystatin C: A better marker to detect coronary artery sclerosis. Journal of Cardiology, 54(3), 359-367.
Setianto, B.Y. et al. 2010. Circulating soluble CD40 ligand mediates the interaction between neutrophils and platelets in acute coronary syndrome. Heart Vessels, 25(4), 282-287.
Sharma, R. et al. 2007. Evaluation of ischaemia modified albumin as a marker of myocardial ischaemia in end stage renal disease. Clinical Science (Lond), 113(1), 25-32.
Stefanescu, A. et al. 2008. Prognostic value of plasma myeloperoxidase concentration in patients with stable coronary artery disease. American Heart Journal, 155(2), 356-360.
Sugiyama, S. et al. 2001. Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. American Journal of Pathology, 158(3), 879-891.
Taglieri, N. et al. 2010. Plasma cystatin C for prediction of 1-year cardiac events in Mediterranean patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. Atherosclerosis, 209(1), 300-305.
Tousoulis, D. et al. 2007. Interaction be-tween cytokines and sCD40L in patients with stable and unstable coronary syndromes. European Journal of Clinical Investigation, 37, 623-628.
Urbonaviciene, G. et al. 2011. Higher cystatin C level predicts long-term mortality in patients with peripheral arterial disease. Atherosclerosis, 216(2), 440-445.
Van Belle, E. et al. 2010. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study. American Heart Journal, 159(4), 570 -576.
Viswanathan, K. et al. 2010. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and reinfarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. Journal of the American College of Cardiology, 55(23), 2590-2598.
Wang, M. et al. 2011. The CD40 gene polymorphism rs1883832 is associated with risk of acute coronary syndrome in a Chinese case-control study. DNA Cell Biology, 30(3), 173-178.
WHO 2009, Accessed June 17, 2010, Cardiovascular Diseases http://www.who.int /mediacentre / factsheets/fs317/en/index. html; http://www.who.int/ cardiovascular diseases/priorities /en/index.html.
Worster, A. et al. 2005. Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. Canadian Medical Association Journal, 172(13), 1685-1690.
Zeisel. S.H. and da Costa, K.A. 2009. Choline: an essential nutrient for public health. Nutrition Reviews, 67 (11), 615-623.
Zhang, Y. 2010. Cardiovascular diseases in American women. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases Journal, 20, 386-393.
Zipes, D.P. et al. 2004. Braunwald's Heart Disease 7th ed. Elsevier Health Sciences, 1125.

[Downloaded from icns.org.ir on 2026-11-04]

نشریه پرستاری قلب و عروق، دوره چهارم، شماره ۱، بهار ۱۳۹٤
Cardiovascular Nursing Journal, 4(1), Spring 2015

Review Article

A review on the effectiveness of new cardiac biomarkers

Reza Zeighami[1], PhD
* Zahra Abbas-Ali-Madadi[2], MSc
Jalil Azimian[3], PhD
Mohammad Behnam-Moghadam[4], MSc

Abstract

Aim. The purpose of this study was to review the effectiveness of new cardiac biomarkers.

Background. Cardiovascular diseases have been a heavy burden on the health system's shoulders and caused about 30 percent of human's deaths annually. Irreversible myocardial injury occurs within around 15 -20 minutes following the coronary artery occlusion. Therefore, early diagnosis of this problem is very important for the health care professionals to save patients' lives. Nowadays, thanks to recognition of new biomarkers and using their characteristics, evaluating the short-term and long-term prognosis is possible.

Method. In this study, papers published within the time period 1980 to 2014, were considered. The papers were searched out by the keywords "cardiac biomarker", "new cardiac markers", "coronary diseases", and "cardiovascular diseases" in Elsevier, Google Scholar, JAMA, Science Direct, Wiley, PubMed, and Iran Medex databases.

Findings. The results indicate that characteristic of each biomarker can play an important role to advance the goals of medicine and harm reduction in the cardiovascular patients. However, despite the high efficiency, routine usage of them is still unclear which indicates the need for further research in this field.

Conclusion. New biomarkers provide new insight about recognition of the causes of cardiovascular diseases, also their easy and rapid application with high sensitivity and predictive value will develop a dramatic change in the diagnosis and treatment of patients with cardiovascular diseases.

Keywords: Cardiac Biomarker, Coronary artery diseases, Cardiovascular diseases.

1 Assistant Professor, Faculty of Nursing and Midwifery, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
2 Master of Science in Critical Care Nursing, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran (*Corresponding Author) email: madadi_z20@yahoo.com
3 Assistant Professor, Faculty of Nursing and Midwifery, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
4 Master of Science in Critical Care Nursing, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran

[Downloaded from icns.org.ir on 2026-11-04]