

## الملخص العربي

إن مرض الجلطة القلبية الحادة هو احد أهم أمراض القلب و الأوعية الدموية الرئيسية واحد الأسباب الرئيسية للوفاة. يسهم المرض بنسبة ١٥ % من مجموع الوفيات بمصر و تعتمد نتائج المرضى الذين يعانون من هذا المرض إلى حد كبير على توقيت التشخيص.

يعتبر قياس نسبة تروبونين القلب بالدم هو المعيار الذهبي لتشخيص الجلطة القلبية الحادة. يسهم الفحص المبكر للتروبونين بعد أيام الصدر مباشرة في التشخيص الدقيق للمرض و من ثم خفض معدل الوفيات الناتجة عنه. على الرغم من انه يوفر تقدم كبير في تشخيص الجلطة القلبية الحادة إلا أن قيمته التشخيصية محدودة و ذلك بسبب أساليب الفحص المستخدمة في قياسه التي تستطيع أن تثبت بالكاد التركيز المطلق له بمصل الدم.

حاليا ، يعتبر فحص الدلالات القلبية التقليدية (CK total, CKMB) هي الطريقة الأكثر استخداما على نطاق واسع لتشخيص الجلطة القلبية الحادة. مع ذلك ، فان هذه الدلالات لها خصوصية محدودة نسبيا في الكشف عن الإصابة بالجلطة القلبية لأنها قد ترتفع مع أمراض غير قلبية كإصابات العضلات الهيكلية أو في أمراض أخرى بالقلب غير الجلطة القلبية الحادة مثل التهاب عضلة القلب، فشل عضلة القلب و لغط القلب. بالإضافة إلى ذلك، فان الدلالات القلبية الأخرى المتاحة بما في ذلك إنزيم LDH، الميوجلوبيين و إنزيم AST جميعها تقتصر إلى الخصوصية لإصابات عضلة القلب و كذلك الجلطة القلبية الحادة. علاوة على ذلك، فان هذه الدلالات لم تعد فعالة في تشخيص احتشاء عضلة القلب المتكرر او اى احتشاء جديد. و قد دفعت هذه الحقائق للبحث عن دلالة أخرى تمكن من التشخيص المبكر لمرض الجلطة القلبية الحادة.

بروتين ال YKL-40 هو جليكوبروتين يفرز من مجموعة متنوعة من الخلايا بما في ذلك الخلية البلعمية النشطة التي تقع في عمق الجلطة التي تشكلت في جدار الوعاء الدموي مما أدى إلى انسداد و حدوث الجلطة بالقلب و يتجلى ذلك في ارتفاع مستواه بمصل الدم في المرضى الذين يعانون من الجلطة القلبية الحادة.

و بهذا الصدد، تهدف دراستنا إلى تقييم دور بروتين ال YKL-40 كعلامة بيولوجية تشخيصية جديدة للتشخيص المبكر لمرض الجلطة القلبية الحادة.

و قد أجريت هذه الدراسة على ٥٠ مريضا يعانون من الجلطة القلبية الحادة بقسم القلب و الأوعية الدموية بمستشفيات جامعة عين شمس. تم اخذ العينات فى غضون الساعات الست الأولى من بداية ألم الصدر. و أدرج بالدراسة أيضا ٢٠ مريضا ممن يعانون أمراض بالقلب أخرى غير الجلطة القلبية الحادة مثل الذبحة الصدرية كمجموعة ضابطة مرضية بالإضافة إلى ١٠ مرضى

أصحاء مجموعة ضابطة سليمة. و لقد تعرض جميع المشاركين بالدراسة إلى قياس نسبة إنزيم CK total ، CKMB ، و كذلك تروبونين القلب و بروتين ال YKL-40 بمصل الدم. و قد أظهرت نتائج هذه الدراسة أن قياس بروتين ال YKL-40 بمصل الدم كان أعلى بكثير في المجموعة الأولى من المرضى الذين يعانون من الجلطة القلبية الحادة بالمقارنة بالمجموعة الثانية من المرضى الذين يعانون من أمراض قلبية أخرى كالذبحة الصدرية و المجموعة الثالثة الأصحاء مع وجود فروق إحصائية واضحة بين المجموعتين الأخيرتين أيضا. و فيما يتعلق بالدلالات القلبية التقليدية (CK total, CKMB)، فقد سجلوا ارتفاع ملحوظ بمصل الدم في كل من مجموعة المرضى و المجموعة الضابطة المرضية بالمقارنة مع المجموعة الضابطة السليمة. و مع ذلك، لم تظهر فروق ذات دلالات إحصائية واضحة للتروبونين بين مجموعة المرضى و المجموعة المرضية الضابطة. كشفت بيانات هذه الدراسة عن زيادة ذات دلالة إحصائية واضحة في مستويات YKL-40 بمصل الدم بالنسبة لمرضى الجلطة القلبية الحادة بالمقارنة مع مرضى الذبحة الصدرية و الأصحاء. كشف تحليل منحني ROC للأداء التشخيصي لبروتين YKL-40 عن قوة تمييزية جيدة جدا و ملحوظة في مرضى الجلطة القلبية الحادة عن مرضى المجموعة الثانية الضابطة المرضية كما يتضح من ال AUC 0.980 و قد تحقق أفضل أداء تشخيصي له عند مستوى 108 mg/dl مما أعطى حساسية 98% ، خصوصية 100% ، فاعلية 98% و PPV 100% و NPV 95% .

## Acknowledgement

*Thanks are given to ALLAH the source of all knowledge, by whose abundant aid this work has come to fruition.*

*It has been a great honor to proceed this work under the supervision of Professor/ HANZADA IBRAHEEM ABD EL-FATTAH, Professor of Clinical and Chemical Pathology, Faculty of Medicine, Ain Shams University. I am greatly indebted to her for suggesting and planning the subject, supervising the whole work, reading and criticizing the manuscript. I will never forget her unlimited help, continuous support, kind encouragement, constructive criticism and wise guidance. To her words of praise are not sufficient and I am really greatly indebted to him.*

*I would like also to express my sincere gratitude and appreciation to Professor/ Mona Mostafa Osman, Professor of Clinical and Chemical Pathology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for her helpful guidance, valuable advice, meticulous care, great effort and generous help in this work. To him I shall be forever grateful.*

*I would like to express my deep obligation to Doctor/ Mohammed Omar El-Maraghy, Lecturer of Clinical and Chemical Pathology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for her generous help and support throughout the practical part of this work*

## **DISCUSSION**

The term “acute coronary syndrome” encompasses a range of thrombotic coronary artery diseases, including unstable angina and both ST-segment elevation and non–ST-segment elevation myocardial infarction (*Achar et al., 2005*).

The World Health Organization (WHO) has traditionally defined AMI as requiring the presence of at least two of three diagnostic criteria, namely, an appropriate clinical presentation of typical chest pain that is compressing in nature, radiating to the left shoulder which increases with effort and decreases with rest, typical changes in the ECG and raised cardiac enzymes, essentially total CK enzyme or CK-MB isoenzyme activities (*Ogedegbe, 2002*).

The cardiac enzymes released following AMI include total CK and its MB isoenzymes, lactate dehydrogenase (LD) and its isoenzymes and aspartate aminotransferase (AST). Most of these markers as CK total and its MB isoenzyme, lactate dehydrogenase and its isoenzyme show low specificity for AMI as they are reported elevated in other cardiac but non ischemic conditions as congestive heart failure, myocarditis and arrhythmias. Also, other markers as AST and myoglobin show lower specificity for AMI as they are elevated in non cardiac conditions as hepatic disorders and skeletal muscle injuries (*Ogedegbe, 2002*).

Although the assessment of cardiac troponins have increased our abilities to detect and or exclude cardiac injury, there are still false positive results with non ischemic cardiac conditions as cardiac failure and pulmonary embolism thus lowering its specificity for AMI (*Braunwald et al., 2002*).

The aim of the present study was to evaluate the role of YKL-40 as a novel cardiac biomarker in the early diagnosis of AMI (*Braunwald et al., 2002*).

In this study, on assessment of the different studied parameters, it was found that serum YKL-40 levels were significantly higher in patients with AMI (Group I) than those with non-ischemic cardiac conditions (Group II) and the healthy control group (Group III). This is in accordance with the findings of *Kucur et al. (2008)* who showed that YKL-40 level in patients with AMI was significantly higher compared to the results of patients with chronic stable angina ( $p < 0.001$ ) and this is related to the fact that YKL-40 is secreted from the activated inflammatory cells that lies deep down in the atherosclerotic plaque and the ischemic areas of the heart and stressed cardiomyocytes.

*Nojgaard et al. (2008)* also demonstrated that serum YKL-40 levels were significantly higher in AMI patients on admission. However, there was no increase in the levels of other markers such as CK, CK-MB and cTn-I. They explained these results by the fact that YKL-40 is secreted from the activated macrophage that is deeply seated in the atheromatous plaque in the early lesion of atherosclerosis so it could be used as an early biomarker of atherosclerosis at very early stages of the disease even before the rise of the conventional markers which are released from the necrosed myocardial muscle.

Similarly, *Rathche et al. (2009)* showed that there was a highly significant difference between YKL-40 in AMI patients and those with chronic stable angina ( $p < 0.001$ ), this is due to the fact that YKL-40 in AMI is released from both the atheromatous plaque in the early phases of ischemia and then later from the injured cardiomyocytes following infarction so it records higher levels in AMI than in chronic stable angina at which it is released only from the atheromatous plaque. Such a finding is in accordance with the findings of our study. The same results were also found by *Kastrup et al. (2009)*.

A research study was carried out by *Kucur et al. (2008)* on 30 unstable angina patients, 30 with and without ST elevation myocardial infarctions patients, and for the reason of YKL-40 being released from

both the atheromatous plaque in the early lesion of atherosclerosis and the injured cardiomyocytes in infarction, they found that YKL-40 levels were increased in the three groups but with more elevated levels in patients with STEMI and NSTEMI than in those with UA. *Wang et al. (2008)* also emphasized the same results.

In contrast to our findings, *Rathcke et al. (2010)* reported that YKL-40 levels did not differ between AMI and chronic stable angina which was observed in a study done on 50 patients with AMI and 50 with stable CAD, demonstrating that serum YKL-40 could not predict cardiovascular events or over-all survival. This discrepancy could be due to the presence of other non-cardiac pathological conditions characterized by inflammation, tissue destruction and remodeling, as Rheumatoid arthritis that show high expression of YKL-40 so is responsible for its rise rather than the cardiac condition, thus there was no significant difference in YKL-40 levels in both group of patients.

A cornerstone in the present study was the assessment of the correlation between YKL-40 and other cardiac markers as cardiac enzymes (CK total). A remarkable finding was that a highly significant positive correlation was found between YKL-40 and CK-total enzyme ( $p < 0.01$ ) in patients with AMI. This is in accordance with *Hung et al. (2006)* indicating the early rise of YKL-40 level from the atherosclerotic plaque followed by the rise of CK total enzyme from the necrosed myocardium.

*Hedegaard et al. (2010)* did not report high significant correlation between YKL-40 and the other cardiac markers, in a study that included 80 patients with AMI in CCU presented with chest pain, 80 patients with CAD and other 80 normal healthy controls. This finding could be related to the presence of other inflammatory disorders associated with the cardiac condition that led to marked rise of YKL-40 levels into the circulation as compared to the less prominent rise of other cardiac markers as cardiac enzymes ( $p < 0.05$ ).

A significant correlation between YKL-40 and cTn-I was reported by *Boot et al, (1999)* in a study done on 200 hospitalized AMI patients indicates that YKL-40 and cTn-I are both elevated in AMI that rise following myocardial infarction however YKL-40 rises earlier especially in the early phases of infarction and these finding goes in accordance with our study too.

In conclusion, the results of this study proved that circulating YKL-40 levels increase significantly in patients with AMI compared with stable angina patients or normal control subjects. The increased YKL-40 levels in patients with ACS reflect the instability of atherosclerotic plaques and the early occurrence of infarction. Measuring serum YKL-40, therefore can be proposed as an early potential marker of AMI. The timing of its elevation in relation to the start of patient complaint, the timing of its normalization following infarction, its role in diagnosing re-infarction, and the possibility of being an independent predictor of ischemic heart events, await further investigations.

# **YKL-40: A Novel diagnostic Biomarker in Acute Myocardial Infarction**

*Thesis Submitted for Partial Fulfillment of M.D Degree in  
Clinical and Chemical Pathology*

By

**Nesreen Abd El-Atty Mohammed Gad**

*M.B., B.Ch. & M.Sc. Clinical and Chemical Pathology-Ain Shams University*

Supervised by

**Professor/ Hanzada Ibrahim Abdel Fattah**

*Professor of Clinical and Chemical Pathology  
Faculty of Medicine- Ain Shams University*

**Professor/ Mona Mostafa Osman**

*Professor of Clinical and Chemical Pathology  
Faculty of Medicine-Ain Shams University*

**Doctor/ Mohammed Omar El-Maraghy**

*Lecturer of Clinical and Chemical Pathology  
Faculty of Medicine-Ain Shams University*

**Doctor/ Mohamed Abd El-Zaher Abd Allah**

*Lecturer of Cardiology  
Faculty of Medicine-Ain Shams University*

**Faculty of Medicine**

**Ain Shams University**

**2010**



# واى كى إل - ٤٠ دلالة حيوية جديدة لتشخيص الجلطة القلبية الحادة

رساله توطئة للحصول على درجة الدكتوراه فى  
الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية

مقدمة من

الطبيبة/ نسرین عبد العاطى محمد جاد

بكالوريوس الطب والجراحة العامة وماجستير الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية- جامعة عين شمس

تحت إشراف

الأستاذ الدكتور / هانزاده ابراهيم عبد الفتاح

آز تئطك، ائتلكم عى شئى لأ تويي تي ب طك تي لي شئى ب

تكي بطلس ا - ج ل ع ب عي م سد ز

الأستاذ الدكتور / منى مصطفى عثمان

آز تئطك، ائتلكم عى شئى لأ تويي تي ب طك تي لي شئى ب

تكي بطلس ا - ج ل ع ب عي م سد ز

الدكتور / محمد عمر المراغى

لنحذ زك، ائتلكم عى شئى لأ تويي تي ب طك تي لي شئى ب

تكي بطلس ا - ج ل ع ب عي م سد ز

الدكتور / محمد عبد الظاهر عبد الله

لنحذ زى لخص طكوك ا

تكي بطلس ا - ج ل ع ب عي م سد ز



---

# *INTRODUCTION AND AIM OF THE WORK*

---



---

*REVIEW OF  
LITERATURE*

---



---

# *I- Acute Myocardial Infarction*

---



---

## *II- Markers of Acute Myocardial Infarction*

---



---

*III- YKL-40: Novel biomarker  
in acute myocardial infarction*

---



---

# *CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS*

---