

بررسی دگرگونی میزان CRP و فیبرینوژن به دنبال دریافت آسپیرین در بیماران قلبی - عروقی

دکتر محمد اسدیور پیرانفر^۱، دکتر امیر ممزه پردال^۲، دکتر افسانه رمبیان^۳، دکتر مرتضی عبداللهی^۴

چکیده

سابقه و هدف: آترواسکلروز بیماری مهم و مشکل سازی است که در حال حاضر عامل اساسی مرگ و میر به ویژه در جوامع صنعتی به شمار می‌رود. عوامل گوناگونی در پیدایش آن دخالت دارند که مهمترین آنها وراثت، اختلال لیپیدها و اکسیداسیون آنها، رژیم غذایی، کم تحرکی، چاقی، سیگار، فشار خون بالا، تنش‌های روانی و دگرگونی‌های عوامل التهابی و عوامل انعقادی هستند. عوامل التهابی مانند CRP و فیبرینوژن هم به عنوان عوامل پیدایش آترواسکلروز مطرح هستند که بررسی آنها به ویژه در هنگام درمان، برای پیگیری و پیش بینی بهبود بیماری دارای اهمیت بسزایی است. در این پژوهش بررسی میزان CRP و فیبرینوژن پس از دریافت آسپیرین انجام گرفته است تا شاید بتواند هم آگاهی‌های بیشتری فراهم آورد و هم در ارزیابی درمان کمک کننده باشد.

مواد و روش‌ها: در یک کارآزمایی بالینی از بیماران مبتلا به آترواسکلروز که بیماری التهابی دیگر نداشتند در سه نوبت، هنگام مراجعه، ۳ ماه و ۶ ماه پس از دریافت آسپیرین، نمونه‌گیری خون وریدی به منظور اندازه‌گیری CRP با روش ایمونوتوربیدومتری و میزان فیبرینوژن پلاسما به روش بیوره انجام شد. یافته‌های به دست آمده با نرم‌افزار SPSS و با استفاده از آزمون‌های اندازه‌گیری مکرر (آزمون Hotelling) و تی مزدوج تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج پژوهش بر روی ۷۵ بیمار آترواسکلروزی (۲۰ زن و ۵۵ مرد) نشان داد که میانگین سنی برای مردان ۵۲/۲۳ سال و برای زنان ۵۷/۴۷ سال بوده است. همچنین میانه سن بیماران برای مردان ۵۳ سال و برای زنان ۵۸ سال بوده است. میانگین مقدار فیبرینوژن در مراحل مراجعه بیماران (پیش از دریافت آسپیرین)، ۳ ماه و ۶ ماه پس از دریافت آسپیرین، برای زنان به ترتیب ۳۳۱/۶، ۳۱۲/۶۳، ۲۹۵/۸۳ در دسی لیتر، و برای مردان ۳۲۲/۸۱، ۲۸۶/۷۶، ۲۷۰/۴۰ میلی‌گرم در دسی لیتر بوده است. میانگین مقدار CRP در مراحل سه گانه برای زنان به ترتیب ۹/۲۱، ۸/۳۶ و ۸/۶ میلی‌گرم در لیتر و برای مردان به ترتیب ۸/۹۶، ۷/۳۷ و ۶/۸۳ میلی‌گرم در لیتر بوده است. برای بررسی تفاوت میان اندازه‌گیری‌های متوالی میزان فیبرینوژن و CRP، از روش اندازه‌گیری مکرر استفاده شد. اختلاف مشاهده شده بین مقادیر فیبرینوژن و CRP در سه مرحله اندازه‌گیری از لحاظ آماری معنی‌دار بود (به ترتیب $P < 0.014$ و $P < 0.003$).

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های این پژوهش می‌توان گفت که آسپیرین با کاستن از مقادیر CRP سرم و فیبرینوژن پلاسما در بیماران آترواسکلروزی به عنوان عامل مهم و مؤثر در بهبود آترواسکلروز عمل می‌کند.

واژگان کلیدی: بیماری قلبی - عروقی، آترواسکلروز، CRP، فیبرینوژن

مقدمه

شده‌اند (۱ و ۲). پژوهش‌های انجام شده در آمریکا و اروپا گستره رخداد بیماری‌های قلبی - عروقی را ۳ تا ۸ درصد برآورد کرده است (۱). رخداد این بیماریها در بخش‌های گوناگون جهان یکسان نیست و هر کشور آمار ویژه‌ای دارد (۱ و ۲). در ایران آمار دقیقی وجود

بیماری‌های قلبی - عروقی به سرعت در حال گسترش هستند و زندگی صنعتی عامل افزایش رخداد بیماری‌های قلبی - عروقی و به ویژه آترواسکلروز ذکر شده است (۱ و ۲). در حال حاضر این بیماری‌ها نخستین عامل مرگ و میر در جوامع صنعتی شناخته

*۱. نویسنده مسؤل: استادیار، گروه قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. آدرس برای مکاتبه: تهران، بزرگراه چمران، خیابان تابناک، مرکز آموزشی درمانی

طالقانی، بخش قلب. E-mail: mapiranfar@yahoo.com

۲. استادیار، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده تغذیه

۳. استادیار، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴. استادیار، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی

با پارافیلیم می پوشاند و به فریزر 20°C - انتقال می داد تا در زمان انجام آزمایش‌ها برای اندازه‌گیری CRP و فیبرینوژن استفاده شود.

میزان CRP در سرم با کمک روش ایمونوتوربیدیمتری و میزان فیبرینوژن در پلاسما با کمک روش بیوره اندازه‌گیری شد.

در روش ایمونوتوربیدیمتری با دستگاه اتوآنالایزور برای اندازه‌گیری CRP که با کیت شرکت پارس آزمون و به صورت کمی انجام شده، CRP موجود در سرم با آنتی بادی پلی کلونال موجود در معرف علیه CRP تشکیل کمپلکس می داد و ایجاد کدورت می کرد. مقدار کدورت ایجاد شده با مقدار CRP موجود در نمونه بیمار رابطه مستقیم دارد.

در روش بیوره برای اندازه‌گیری کمی فیبرینوژن از پلاسما به دست آمده از نمونه خون سیراته با سانتیفریوژ در $2000 - 1500$ دور استفاده می شود و سرانجام پس از آماده‌سازی نمونه‌ها با افزودن معرفها و محلول‌ها (سرم فیزیولوژی، محلول بیوره، سرم کنترل) در اسپکتروفتومتر در طول موج 560 نانومتر در برابر شاهد خوانده می شود.

یافته‌های به دست آمده با نرم افزار SPSS مورد بررسی قرار گرفت. جهت تعیین تفاوت میان گروه‌ها با توجه به این که اندازه‌گیری فیبرینوژن و CRP در سه مقطع زمانی انجام شد، از روش آماری اندازه‌گیری مکرر (آزمون Hotelling) استفاده شد. در موارد مناسب نیز آزمون تی مزدوج به طور جداگانه انجام شد.

یافته‌ها

نتایج پژوهش بر روی ۷۵ نمونه بیمار آترواسکلروزی (۵۵ مرد و ۲۰ زن) نشان داد که میانگین سنی برای کل $53/6$ سال، برای مردان $52/2$ سال و برای زنان $57/5$ سال بوده است. همچنین میانه سن بیماران 54 سال برای مردان 53 سال و برای زنان 58 سال بوده است.

میانگین مقدار فیبرینوژن در مراحل مراجعه بیماران (پیش از دریافت آسپیرین) ۳ ماه و ۶ ماه پس از دریافت آسپیرین، در کل بیماران به ترتیب $325/2$ ، $292/6$ ، $275/0$ میلی‌گرم در دسی لیتر (نک به جدول)، برای زنان به ترتیب $331/6$ ، $312/6$ ، $295/8$ میلی‌گرم در دسی لیتر و برای مردان $322/8$ ، $286/8$ ، $270/4$ میلی‌گرم در دسی لیتر بوده است.

میانگین مقدار CRP در مراحل سه گانه در کل بیماران به ترتیب $9/0$ ، $7/6$ و $7/1$ (نک به جدول)، برای زنان به ترتیب $9/2$ ، $8/6$ و

ندارد ولی براساس بررسی‌های انجام شده به وسیله وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی $38/5$ درصد موارد مرگ و میر به سبب بیماری عروق کرونر اتفاق می افتد (۳).

با توجه به عوارض و مشکلات خطرناک بیماریهای قلبی - عروقی، یافتن راههایی برای پیش بینی زود هنگام در حال بررسی است. از جمله این موارد بررسی دگرگونی لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها (تری گلیسیرید، کلسترول، HDL-C و LDL-C)، آنزیم‌ها، SGOT, LDH, CPK، پروتئین‌های واکنش دهنده فاز حاد CRP و فیبرینوژن را می توان نام برد (۱ و ۲). در بررسی‌هایی که به تازگی انجام گرفته دگرگونی پاسخ برخی از این موارد مانند CRP و فیبرینوژن در برابر برخی از داروها مانند آسپیرین گزارش شده است. البته در گزارش‌های کمی که وجود دارد تناقضاتی هم دیده می شود (۵). به نظر می رسد که این موضوع نیازمند بررسی بیشتری است. در این زمینه در ایران بررسی ویژه‌ای انجام نشده است.

با بررسی بیشتر میزان CRP و فیبرینوژن در پاسخ به دریافت آسپیرین در بیماران قلبی - عروقی شاید بتوان بهبود بیمار را بهتر پیش بینی کرد، چرا که وابستگی بین دریافت آسپیرین و کاهش میزان CRP در برخی از بررسی‌ها نشان داده است (۳ و ۶). ضمن این که دگرگونی CRP به عنوان عامل واکنش دهنده فاز حاد، بیانگر خطر در بیماری قلبی - عروقی است (۳ و ۶) و این عامل به عوامل خطرزای دیگر بستگی دارد.

بررسی این عوامل و دگرگونی‌ها در هنگام درمان بیماری‌های قلبی عروقی دیدگاه جدیدی است (۹-۷). این تحقیق به منظور تعیین اثر آسپیرین بر مقادیر CRP و فیبرینوژن در مبتلایان به آترواسکلروز انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

در یک کار آزمایشی بالینی که در بخش قلب و عروق بیمارستان طالقانی تهران انجام شد، ۷۵ بیمار (۲۰ زن و ۵۵ مرد) در سنین ۳۵ تا ۶۰ ساله مبتلا به آترواسکلروز عروق کرونر تأیید شده به وسیله آنژیوگرافی یا اسکن تالیوم قلب، که بیماری‌های التهابی مهم دیگری نداشتند، انتخاب شدند. در سه نوبت (پیش از دریافت آسپیرین، ۳ و ۶ ماه پس از دریافت آسپیرین) توسط کارشناس آزمایشگاه، پس از مصاحبه و تکمیل پرسشنامه، از هر بیمار خونگیری به میزان ۶ میلی‌لیتر انجام شد. سپس کارشناس آزمایشگاه پس از سانتیفریوژ کردن نمونه‌های خون، سرم و پلاسما هر نمونه را به وسیله پیپت پاستور جدا و آن را در دو لوله تقسیم می کرد و سرپوش هر یک را

جدول ۱- میانگین، میانه، کمینه و بیشینه میزان فیبرینوژن و CRP در سه مرحله مختلف اندازه‌گیری در کل بیماران

فیبرینوژن (I)	فیبرینوژن (II)	فیبرینوژن (III)	CRP (I)	CRP (II)	CRP (III)
۳۲۵/۲	۲۹۲/۶	۲۷۵/۰	۹/۰	۷/۶	۷/۱
۳۰۸/۰	۲۹۷/۰	۲۷۲/۰	۸/۶	۶/۸	۷/۰
۱۷۳/۰	۱۶۵/۰	۱۷۳/۰	۳/۰	۳/۱	۳/۰
۶۶۳/۰	۵۱۲/۰	۶۵۲/۰	۲۰/۵	۲۶/۰	۱۵/۰

۸/۴ میلی‌گرم در لیتر و برای مردان به ترتیب ۹/۰، ۷/۴ و ۶/۸ میلی‌گرم در لیتر بوده است.

با استفاده از آزمون اندازه‌گیری مکرر اختلاف مقادیر CRP و فیبرینوژن در سه مرحله مورد بررسی به لحاظ آماری معنی‌دار بود (به ترتیب $P < 0/014$ و $P < 0/003$). با استفاده از آزمون تی مزدوج اختلاف بین مقادیر CRP و فیبرینوژن در مرحله اول با مرحله دوم و مرحله اول با مرحله سوم معنی‌دار بود ($P < 0/016$).

بحث

CRP به عنوان پروتئین واکنش دهنده فاز حاد در فرآیندهای التهابی، تنش‌ها، عفونت‌ها و تمرین ورزشی افزایش می‌یابد. با توجه به این که آترواسکلروز در مراحل نخستین فرآیند التهابی است و رخدادهای التهابی در ایجاد آن دخالت دارند، میزان CRP نیز در این حالت افزایش می‌یابد، اگرچه وابستگی ویژه ندارد. فیبرینوژن نیز به عنوان عامل مهم در انعقاد خون، در فرآیندهای التهابی افزایش می‌یابد و دگرگونی آن (افزایش یا کاهش) با رخداد آترواسکلروز ارتباط دارد. آسپیرین که در درمان آترواسکلروز مورد استفاده قرار می‌گیرد، در برخی از پژوهش‌ها به عنوان عامل اثرگذار بر میزان CRP و فیبرینوژن و کاهش آنها مطرح شده است (۶، ۳ و ۱۰).

یافته‌های اصلی پژوهش درباره میزان فیبرینوژن در پلاسمای بیماران نشان داد که در سه مرحله اندازه‌گیری، پیش از دریافت آسپیرین، ۳ ماه و ۶ ماه پس از دریافت آسپیرین، بین مقادیر به دست آمده فیبرینوژن اختلاف وجود دارد و این اختلاف از دیدگاه آماری معنی‌دار است.

یافته‌های اصلی پژوهش درباره میزان CRP در سرم بیماران نشان داد که در سه مرحله بیان شده مقادیر به دست آمده در کل بیماران به ترتیب ۹، ۷/۶ و ۷/۱ در زنان به ترتیب ۹/۲، ۸/۶ و ۸/۴ و برای مردان به ترتیب ۹، ۷/۴ و ۶/۸ میلی‌گرم در لیتر بوده است که از دیدگاه آماری معنی‌دار هستند.

در یک مطالعه بر روی ۵۴۳ نفر نشان داده شد که میزان CRP عامل پیشگویی کننده خطر سکته قلبی و مغزی محسوب می‌شود و کاهش وابسته به آسپیرین به طور مستقیم به میزان CRP وابسته است و احتمال دارد عامل ضد التهاب دارای فواید بالینی در پیشگیری از بیماری قلبی عروقی باشد (۳).

یافته‌های به دست آمده در مطالعه دیگری نشان داد که فشار اکسیداسیون سبب دگرگونی اکسیداتیو کوالان چند پروتئین پلاسمایی می‌شود که مهمترین آنها فیبرینوژن است. آسپیرین از راه غیر آنزیمی واحدهای لیزین فیبرینوژن را استیله می‌کند. نتیجه گیری کلی این پژوهش این بود که برخورد فیبرینوژن با آسپیرین سبب استیله شدن واحدهای لیزینی و مهار اکسیداسیون می‌شود. فیبرینوژن اکسید شده آسانتر می‌تواند فیبرین بسازد و استیلایون از افزایش ایجاد لخته جلوگیری می‌کند (۱۰).

مطالعه التهاب در پارگی پلاک نشان داد که کارکردهای مفید آسپیرین در کاهش خطر سکته قلبی و سکته مغزی ارتباط مستقیمی با میزان پلاسمایی بالای CRP دارد. در حالی که کاهش ناچیز میزان خطر، در مورد بیمارانی مطرح می‌شود که مقادیر CRP آنها کم یا طبیعی بوده است. بنابراین التهاب به عنوان عامل مهم تهاجمی در ناپایدار کردن پلاک آتروماتوزی اندوتلیال مطرح می‌شود (۵).

فنگ و همکاران در بررسی‌های خود با عنوان اثر کاربرد کوتاه مدت آسپیرین روی CRP در یک پژوهش دوسور بی‌خبر تصادفی، میزان CRP را پس از تمرین ورزشی و هفت روز پس از درمان با آسپیرین اندازه‌گیری کردند. یافته‌ها نشان داد که مقدار CRP پس از ورزش ۱۳ درصد افزایش یافت ($P < 0/0001$), در حالی که آسپیرین تغییر عمده‌ای در میزان CRP به وجود نیاورد ($P = 0/73$). نتیجه گیری کلی این بود که کاهش میزان CRP با درمان کوتاه مدت آسپیرین در مردان چشمگیر نیست. یافته‌های این پژوهش به همراه گزارش‌های دیگر نشان می‌دهد که آسپیرین ممکن است بر میزان نشانگرهای التهابی مؤثر نباشد (۶). همانگونه که یافته‌های این پژوهش‌ها

نتیجه گیری

با توجه به یافته‌های این پژوهش درباره میزان CRP سرم و فیبرینوژن پلاسما در بیماران آترواسکلروزی، می‌توان گفت که دگرگونی‌های این دو با آترواسکلروز وابستگی دارد و از سوی به عنوان نشانگرهای التهابی در آترواسکلروز مطرح هستند. دگرگونی مقدار این دو عامل با مصرف آسپیرین به صورت روند نزولی نشان داده شده و در این پژوهش اثر آسپیرین بر میزان CRP و فیبرینوژن از دیدگاه آماری معنی دار بوده است، چرا که میزان این دو کاهش یافته است. پژوهش‌های پیشین هم در موارد زیادی چنین یافته‌هایی داشته‌اند و در موارد کمتری، مصرف آسپیرین اثر کاهندگی بر CRP نداشته است. بنابراین آسپیرین به عنوان عامل مهم و مؤثر در بهبود آترواسکلروز سبب کاهش عوامل خطرزا می‌شود.

نشان می‌دهد، آسپیرین غالباً سبب کاهش پاسخ‌های التهابی در بیماران آترواسکلروزی می‌شود، و از این دیدگاه پژوهش حاضر با یافته‌های مطالعات ریکر و همکاران (۳)، آپچرچ و همکاران (۱۰) و مطالعه فاتر (۵) هماهنگ است، ولی با یافته‌های فنگ همخوانی ندارد. به هر حال، آغاز و ادامه آترواسکلروز فرآیند التهابی است و سبب افزایش پاسخ‌های التهابی، به ویژه پروتئین‌هایی مانند CRP و فیبرینوژن می‌شود. آسپیرین به عنوان دارویی که در درمان آترواسکلروز مورد استفاده قرار می‌گیرد، با کاهش دادن عوامل التهابی، سبب بهبود آترواسکلروز می‌شود. با بهبود آترواسکلروز در دوره درمان با آسپیرین CRP و فیبرینوژن به عنوان نشانگرهای التهابی کاهش می‌یابند.

REFERENCES

1. Braunwald: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5th ed. WB Saunders Co. 2001; PP: 1210-15.
2. Valentin Fuster. Hurst's: the heart. 10 th ed. McGraw Hill. 2001; PP: 1065-95.
3. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Eng J Med 1997 July; 337(5): 336.
4. Burits A, Ashwood Edward A. Tietz textbook of clinical chemistry. 3rd ed. WB Saunders Co. 1999; 855-6.
5. Futter LG, Lemberg L. Inflammation in plaque rupture: an active participant or an invadated guest? Am J crit care 1998 Mar; 7(2): 153-61.
6. Feng D, Tracy RP, Lippinska I, Murrillo J, Mckennac A, Tofler GH. Effect of short-term aspirin use on C-reactive prtein. J thromb thrombol 2000 Jan. 9(1): 37-41.
7. Schalkwijk CG, Poland DC, Van Dijk W, Emeis JJ, Drager AM, Doni A, et al. Plasma concentration of C- reactive protein is increased in type I diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. Diabetologia 1999 Mar; 42(3):351-3.
8. Upritchard JE, Sutherland WH, Mann JI. Effect of supplementation with tomato juice, Vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. Diabetes care 2000 Jun; 23(6): 733-8.
9. Ledevchet C, Kodabandehlou T, Vimex M. Diabetes mellitus and fibrinogen. Hematologic and microcirulatory consequences. J Mal Vase 2000 Feb ; 25(1): 23-7.
10. Upchurchjr GR, Ramder N, Walsh MT, Loscalzo J. Prothrombotic consequences of the oxidation of fibrinogen and their inhibition by Aspirin . J thromb thrombol 1998; 5(1): 9-14.