

ارتباط بین میزان اسید اوریک سرم با فشار و مقاومت شریان ریوی در کودکان مبتلا به ناهنجاری‌های مادرزادی قلب

دکتر نور محمد نوری*؛ طاهره بریری**؛ دکتر سمیرا مهرعلیزاده***

چکیده:

سابقه و هدف: هیپراوریسمی به طور شایعی در بیماران با بیماری‌های میلوپرولیفراتیو، لنفوپرولیفراتیو و بیماری‌های مادرزادی قلب در همراهی با پلی سیتی می‌روز می‌کند. از آنجاکه در بعضی از مطالعات ثابت شده که سطح سرمی اسید اوریک با شدت بیماری و پیش آگهی آن ارتباط مستقیم دارد، در پژوهش حاضر ارتباط بین میزان اسید اوریک سرم با شدت افزایش فشارخون ریوی و پیشرفت بیماری عروق ریه در کودکان مبتلا به بیماری‌های مادرزادی قلبی بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: این تحقیق از نوع مقطعی می باشد که روی ۹۷ بیمار مبتلا به بیماری مادرزادی قلب که از فروردین ماه ۱۳۸۰ تا تیرماه ۱۳۸۱ به بخش قلب کودکان بیمارستان علی اصغر زاهدان مراجعه نموده و تحت کاتتریزاسیون قلبی قرار گرفته‌اند، انجام شده است. نمونه‌ها از بیماران در دسترس انتخاب شدند. از میان ۹۷ بیمار ذکر شده، ۴۲ بیمار در گروه مورد (کودکان مبتلا به افزایش فشار شریان ریوی) و ۵۵ بیمار در گروه شاهد (دارای فشارخون طبیعی) قرار گرفتند. روش جمع‌آوری اطلاعات به صورت مشاهده، معاینه مستقیم و ثبت در پرونده بیماران بوده است. سپس داده‌های گردآوری شده با آزمون‌های آماری و همبستگی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و نتایج دو گروه با یکدیگر مقایسه شدند.

یافته‌ها: در این مطالعه ۹۷ بیمار در محدوده سنی ۳ ماه تا ۱۵ سال و با میانگین سنی ۴۸/۹ ماه، تحت کاتتریزاسیون قرار گرفتند. ۴۲ بیمار (۴۳٪) مبتلا به افزایش فشار خون ریوی و ۵۵ بیمار دارای فشار خون ریوی طبیعی بودند. فشار متوسط شریان ریوی در گروه مورد، $13/08 \pm 4/37$ mmHg و در گروه شاهد $14/19 \pm 3/02$ mmHg بود ($P < 0/001$). میانگین اسید اوریک سرم در گروه مورد، $2/27 \pm 0/84$ mg/dl و در گروه شاهد، $1/60 \pm 0/47$ mg/dl بود ($P < 0/001$). نسبت مقاومت عروق ریوی به سیستمیک در گروه مورد، $0/18 \pm 0/36$ و در گروه شاهد $0/04 \pm 0/10$ بود. در بیماران با افزایش فشار شریان ریوی ارتباط بین میزان اسید اوریک سرم و فشار متوسط شریان ریوی ($r = 0/03$ و $P < 0/081$)، سن ($r = 0/03$ و $P < 0/080$) و میزان هموگلوبین ($r = 0/26$ و $P < 0/01$) از لحاظ آماری فاقد ارزش بود.

بحث: در این مطالعه افزایش سطح اسید اوریک سرم با افزایش مقاومت عروق ریوی دارای ارتباط مستقیم و معناداری بود که می‌توان از آن برای پیشگویی شدت بیماری و پیشرفت به سوی سندرم ایزنمنگر استفاده نمود.

کلیدواژه‌ها: اسید اوریک، فشار شریان ریوی، مقاومت شریان ریوی، ناهنجاری‌های مادرزادی قلب.

* فوق تخصص قلب اطفال، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زاهدان.

** کارشناس ارشد مامائی، مربی دانشکده پرستاری مامائی زاهدان.

*** فوق تخصص قلب اطفال. استادیار دانشگاه علوم پزشکی سمنان.

* عهده دار مکاتبات: زاهدان، خیابان آزادی، بیمارستان تخصصی کودکان علی اصغر (ع)، تلفن: ۰۵۴۱-۳۲۲۹۶۸۸-۹

مقدمه:

میزان شیوع بیماری‌های مادرزادی قلب (CHD) تقریباً ۸ مورد در ۱۰۰۰ تولد زنده است و در صورتی که یکی از بستگان درجه اول به CHD مبتلا باشد، میزان ابتلا به ۶-۲ درصد می‌رسد (۱). فشار شریان ریوی (PHT) در بسیاری از بیماری‌های مادرزادی قلب به وجود می‌آید و وضعیت بستر عروق ریوی اغلب تعیین‌کننده اصلی تظاهرات بالینی، دوره بیماری و درمان‌پذیر بودن با روش‌های جراحی است (۲ و ۳). طبق تعریف به افزایش فشار متوسط شریان ریوی به بیش از ۲۵ mmHg در زمان استراحت و بیش از ۳۰ mmHg در هنگام فعالیت فشار شریان ریوی گفته می‌شود، خواه بر اثر افزایش جریان خون و یا بر اثر افزایش مقاومت عروق به وجود آمده باشد (۲). افزایش مقاومت عروق ریوی منجر به دو طرفه شدن یا راست به چپ شدن شانت از طریق یک نقص ارتباطی مادرزادی موجود بین جریان خون سیستمیک و ریوی می‌شود که طبق تعریف به این حالت سندرم ایزنمنگر^۳ گویند که با کاتتریزاسیون قلبی اثبات می‌گردد (۱).

بیماران مبتلا به PHT ممکن است به درمان طبی مقاوم باشند و نهایتاً به سمت اختلال عملکرد قلب و مرگ پیش روند؛ بنابراین ارزیابی صحیح از شدت بیماری و توانایی پیشگویی احتمال مرگ و میر یک عامل مهم در اتخاذ تصمیم درمانی در این بیماران می‌باشد. از آنجاکه انجام کاتتریزاسیون شریان ریوی برای بررسی شدت فشار شریان ریوی روش تهاجمی پرهزینه و دارای عوارض زیادی می‌باشد

که حتی بعضی موارد می‌تواند منجر به مرگ در بیماران مبتلا به PHT شود، یک روش غیر تهاجمی ارزیابی خطر مرگ و میر که به سادگی قابل تکرار نیز باشد، می‌تواند مفید واقع شود (۴).

اسید اوریک محصول نهایی تجزیه پورین می‌باشد که نشان داده شده است در حالات هیپوکسیک، مثل نارسایی مزمن قلب، بیماری‌های مادرزادی قلبی سیانوتیک و بیماری‌های انسدادی مزمن ریوی افزایش می‌یابد (۴).

مطالعاتی که در مورد بالغین انجام شده نشان داده است بیماران مبتلا به سندرم ایزنمنگر و فشار شریان ریوی دارای غلظت اسید اوریک سرمی بیشتری می‌باشند و سطح اسید اوریک سرم ارتباط مثبتی با فشار متوسط شریان ریوی و مقاومت عروق ریوی دارد و در میان متغیرها و روش‌های غیر تهاجمی، غلظت اسید اوریک سرم یک عامل مستقل پیشگویی‌کننده شدت بیماری و میزان مرگ و میر است، اما در مورد کودکان چنین مطالعاتی صورت نگرفته است و یا تعداد آن‌ها اندک می‌باشد؛ بنابراین این مطالعه با هدف بررسی ارتباط میزان اسید اوریک سرم با افزایش فشار و مقاومت شریان ریوی در مبتلایان به بیماری‌های مادرزادی قلب انجام شده است.

مواد و روش‌ها:

مطالعه حاضر از نوع تحلیلی مقطعی می‌باشد. جامعه مورد مطالعه، افراد با بیماری‌های مادرزادی قلب در

2. Pulmonary Hypertension

آزمایش‌های انعقادی، HBsAg، HIV به همراه رادیو گرافی قفسه سینه و الکتروکاردیوگرافی هر ۱۲ لید قلبی و اکوکاردیوگرافی به عمل آمد و نتایج در پرونده‌های آن‌ها ثبت شد. سپس فردای آن روز عمل کاتراسیون قلبی برای آنان انجام گرفت و پس از آن به مدت ۴۸ ساعت تحت نظر قرار گرفتند تا از نظر اختلالات همودینامیک و عوارض احتمالی تحت کنترل قرار گیرند. نمونه‌ها از بیماران در دسترس انتخاب شدند و از میان کلیه بیمارانی که در طول مدت ذکر شده به کلینیک مراجعه یا اعزام شده بودند، ۹۷ بیمار که تمامی متغیرهای لازم در آن‌ها ثبت شده بود، وارد مطالعه شدند که ۴۲ بیمار در گروه مورد (انواع بیماری‌های مادرزادی قلب در این گروه شامل نقص دیواره بین بطنی، مجرای شریانی باز، نقص دیواره بین دهلیزی بطنی، نقص دیواره بین دهلیزی، جابجایی عروق بزرگ همراه با نقص بین بطنی و افزایش فشار شریان ریوی و خروج هر دو رگ بزرگ از بطن راست همراه با نقص بین بطنی و افزایش فشار شریان ریوی) و ۵۵ بیمار در گروه شاهد قرار گرفتند.

روش گردآوری اطلاعات به صورت مشاهده و معاینه مستقیم و ثبت در پرونده بیماران و سپس گردآوری پرونده‌ها و تجزیه و تحلیل داده‌ها بود. اطلاعات جمع‌آوری شده شامل سن، جنس، میزان اسید اوریک سرم، مقاومت عروق ریوی و فشار متوسط شریان ریوی بود که برای تعیین نسبت مقاومت عروق ریوی به سیستمیک از قانون Poiseuille استفاده شده است. سپس میزان اسید اوریک

سنین بین سه ماهگی تا ۱۵ سالگی بودند. زمان انجام تحقیق در فاصله فروردین ماه ۱۳۸۰ تا تیرماه سال ۱۳۸۱ بود و افراد مورد پژوهش از میان بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک قلب کودکان بیمارستان علی‌اصغر(ع) زاهدان و اعزامی از سایر شهرستان‌های تابعه استان بود. کلیه بیمارانی که از نظر تشخیص نوع بیماری مادرزادی قلب، شدت بیماری، تصمیم برای نوع درمان طبی یا جراحی و گاهی به عنوان اقدام درمانی نیازمند انجام کاتراسیون قلب بودند، به عنوان افراد گروه تحقیق در نظر گرفته شدند. در ضمن بیمارانی که دچار سایر علل افزایش اسید اوریک از جمله نارسایی کلیه، بیماری‌های ذخیره گلیکوژن، آنمی همولیتیک، چاقی، مصرف بعضی از داروها (آسپرین، اتامبوتول، پیرازینامید، نیکوتینامید، اتانول)، نارسایی مزمن قلبی و بیماری‌های انسدادی ریوی بودند، از مطالعه حذف شدند.

از میان افراد مورد پژوهش آن‌هایی که طبق تعریف به فشار بالای شریان ریوی (PHT) مبتلا بودند، به عنوان گروه مورد و آن‌هایی که دارای فشار شریان ریوی نرمال (NPAP)^۱ بودند، به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. منظور از فشار در اینجا فشار متوسط^۲ می‌باشد. برای انجام کاتتریزاسیون کلیه بیماران از دستگاه کاتتریزاسیون و آنژیوگرافی General Electric 75 بیمارستان استفاده گردید. از بیماران نیازمند به کاتتریزاسیون قلب، ابتدا شرح حال، معاینه کامل و آزمایش‌های عادی شامل شمارش کامل سلول‌های خونی، الکترولیت‌ها، اسید اوریک سرم، آزمایش‌های کارکرد کلیوی،

1. Normal Pulmonary Artery Pressure

گروه شاهد $14/89 \pm 3/52$ میلی متر جیوه بود که اختلاف معناداری از لحاظ آماری بین این دو گروه وجود داشت ($P < 0/001$) (جدول ۱).

میزان اسید اوریک سرم در کل بیماران $3 \pm 1/9$ mg/dl و در محدوده $1/2 - 11/3$ mg/dl متغیر بود. در گروه مورد $4/86 \pm 2/27$ mg/dl و در گروه شاهد $4/46 \pm 1/59$ mg/dl بود، که اختلاف معناداری را نشان نداد (جدول ۱). در گروه مورد ۸ بیمار ($19/04\%$) دارای اسید اوریک سرمی بالاتر از 7 mg/dl بودند. ارتباط بین سن و سطح اسید اوریک سرم در بیماران مبتلا به PHT از نظر آماری معنادار نبود (نمودار ۱). مقاومت عروق ریوی به سیستمیک

2. Mean

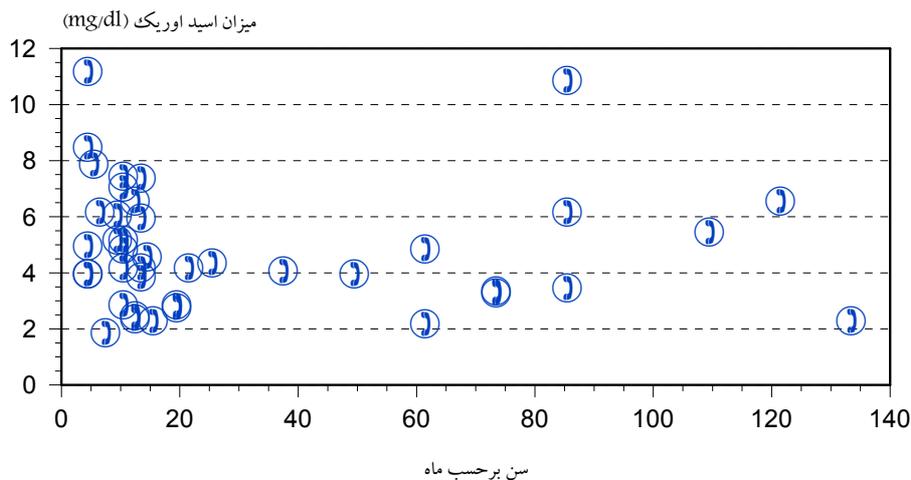
با دستگاه اتوآنالیزر (N.M.C.I) اندازه گیری شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها پس از گردآوری از آزمون‌های t و همبستگی و جداول توزیع فراوانی استفاده گردید.

یافته‌ها:

در این پژوهش در گروه مورد، ۲۴ پسر ($57/15\%$) و ۱۸ دختر ($42/85\%$) و در گروه شاهد ۳۳ پسر (60%) و ۲۲ دختر (40%) وجود داشتند. میانگین سنی کل افراد $48/90$ ماه، در گروه مورد $37/47$ ماه و در گروه شاهد $57/21$ ماه بود. در کل، محدوده سنی بین ۳ ماه تا ۱۵ سال بود. در گروه مورد، میانگین فشار متوسط شریان ریوی $42/83 \pm 13/08$ میلی متر جیوه و در

جدول ۱- توزیع میزان اسید اوریک سرم، فشار شریان ریوی و مقاومت عروق ریوی در دو گروه مورد شاهد.

شاهد			مورد			متغیرها
حداکثر	حداقل	$X \pm SD$	حداکثر	حداقل	$X \pm SD$	
۸	۱/۳۰	$4/46 \pm 1/59$	۱۱/۳	۱/۲	$4/86 \pm 2/27$	اسید اوریک سرم (mg/dl)
۲۴	۱۰	$14/89 \pm 3/52$	۸۰	۲۶	$42/83 \pm 13/08$	فشار شریان ریوی (mm/Hg)
۰/۱۷	۰/۰۱	$0/1 \pm 0/04$	۱	۰/۱۶	$0/36 \pm 0/18$	مقاومت عروق ریوی به سیستمیک



نمودار ۱- ارتباط بین میزان اسید اوریک سرم بیماران مبتلا به PHT با سن آن‌ها.

AVSD^۲، PDA^۳ و VSD^۴) با افزایش سطح اسید اوریک سرم ارتباطی وجود نداشت. در پژوهش Oya و همکاران در سال ۲۰۰۰ نیز بین نوع نقص مادرزادی قلب و سطح اسید اوریک سرم ارتباطی وجود نداشت که با این تحقیق همخوانی دارد (۴).

محدوده سنی بیماران مورد مطالعه ما از ۳ ماه تا ۱۵ سال متغیر بود. میانگین سنی در گروه مبتلا به PHT پایین‌تر از گروه دارای NPAP بود که دلیل آن شاید بد حال‌تر بودن و عارضه‌دار بودن بیماران مبتلا به PHT باشد که منجر به مراجعه زودتر به پزشک شده است. در مطالعه‌ای که توسط Hayabuchi و همکاران در سال ۱۹۹۳ تحت عنوان هیپراوریسمی مبتلایان به بیماری مادرزادی قلبی سیانوتیک انجام گرفت، محدوده سنی از یک ماه تا ۳۰ سال بود (۱۰). در مطالعه ما بین فشار شریان ریوی با سطح اسید اوریک ارتباط معنادار آماری وجود نداشت، ولی در دو مطالعه جداگانه‌ای که در شهر Osaka ژاپن در مبتلایان به هیپرتانسیون ریوی اولیه (PPH)^۵ و سندرم ایزنمنگر انجام گرفت، افزایش سطح اسید اوریک ارتباطی مستقیم با فشار متوسط شریان ریوی و

در گروه مبتلا به فشار شریان ریوی 0.36 ± 0.18 بود، اما در گروه با فشار شریان ریوی نرمال، میانگین مقاومت عروق ریوی به سیستمیک 0.1 ± 0.04 بود. (جدول ۱). همچنین آزمون همبستگی بین میانگین سطح اسید اوریک و مقاومت عروق ریوی در بیماران مبتلا به فشار شریان ریوی ارتباط مستقیم و معناداری را نشان داد ($r=0.04$ و $P<0.009$).

بحث :

این مطالعه نشان داد که بین میزان اسید اوریک سرم با فشار و مقاومت شریان ریوی در کودکان مبتلا به ناهنجاری‌های مادرزادی قلب رابطه معنادار مستقیمی وجود دارد. در مطالعه‌ای که توسط Oya و همکاران در سال ۲۰۰۰ انجام شده، سطح اسید اوریک سرم با متوسط فشار شریان ریوی و مقاومت عروق ریوی ارتباط مستقیم داشته است (۴). در مطالعه Nagaya و همکاران در سال ۱۹۹۹ افزایش اسید اوریک سرم با افزایش مقاومت عروق ریوی ارتباط معنادار و مستقیم داشته است که با مطالعه ما همخوانی دارد (۵). در این مطالعه بین نوع نقص مادرزادی قلب (ASD^۱،

از نظر ارتباط بین سن و سطح اسید اوریک در مطالعه ما در گروه مبتلا به PHT از نظر آماری معنادار نبود. همچنین در گروه دارای فشار شریان ریوی طبیعی نیز ارتباط معنادار آماری یافت نشد، که نشان‌دهنده عدم وجود ارتباط بین سن و اسیداوریک

مقاومت عروق ریوی داشت که با مطالعه ما همخوانی ندارد (۵۰۴). در مطالعه‌ای که توسط Voelkel در سال ۲۰۰۰ در کلورادو انجام شد، ارتباطی بین سطح اسیداوریک سرم و فشار متوسط شریان ریوی وجود نداشت که با مطالعه ما همخوانی دارد (۱۱).

1. Atrial Septal Defect

2. AtrioVentricular Septal Defect

5. Primary Pulmonary Hypertension

با توجه به یافته‌های ذکر شده می‌توان چنین پیشنهاد نمود که در مبتلایان به نقایص مادرزادی قلب که به سمت سندرم ایزنمنگر پیش می‌روند و نیز مقاومت عروق ریوی آن‌ها هم بالاست، می‌توان از اندازه‌گیری سطح اسیداوریک سرم به عنوان فاکتور پیشگویی‌کننده شدت بیماری استفاده نمود.

3. Patent Ductus Arteriosus

4. Ventricular Septal Defect

سرم در مطالعه ما می‌باشد. مطالعه‌ای که توسط Leyva در سال ۱۹۹۸ انجام گرفت نیز این نتیجه را تأیید می‌کند (۱۲)، ولی Hayabuchi در توکوشیمیای ژاپن به ارتباط مستقیم معناداری بین سن و سطح اسیداوریک سرم در مبتلایان به بیماری مادرزادی قلبی سیانوتیک دست یافت (۱۰).

References:

- Bernstein D. The cardiovascular system: In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000, pp. 1367- 1455.
- Barst RJ. Clinical Management of patients with pulmonary hypertension: In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, editors. Moss and Adams' heart disease in infants, children, and adolescents. 6th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2001, pp. 1347- 1361.
- Qureshi SA. Catheterization and angiocardiology: In: Anderson RH, Baker EJ, Macartney RF, Rigby ML, Shinebourne EA, Tynan M, editors. Pediatric cardiology. Vol 1, 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 2002, pp. 567-618.
- Oya H, Nagaya N, Satoh T, Sakamaki F, Kyotani S, Fujita M, et al. Hemodynamic correlates and prognostic significance of serum uric acid in adult patients with Eisenmenger syndrome. Heart 2002; 84(1):53-58.

5. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and mortality of primary pulmonary hypertension. *Am Respir Crit Care Med* 1999; 160(2): 487-492.
6. Anker SD, Leyva F, Poole-Wilson WJ, Kox JC, Stevenson A, Coats JS. Relation between serum uric acid and lower limb blood flow in patients with chronic heart failure. *Heart* 1997; 78(1): 39-43.
7. Hasday JD, Grum CM. Nocturnal increase of urinary uric acid: creatinine ratio: a biochemical correlate of sleep-associated hypoxia. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135(3): 534-538.
8. Elsayed NM, Nakashima JM, Postlethwait EM. Measurement of uric acid as a marker of oxygen tension in the lung. *Arch Biochem Biophys* 1993; 302(1): 228-232.
9. Tatsuno T, Saito Y. Hyperuricemia in hypertension. *Nippon Rinsho* 2001 ; 56(5): 967-720.
10. Hayabuchi Y, Matsuoka S, Akita H, Kuroda Y. Hyperuricemia in cyanotic congenital heart disease. *Eur J Pediatrics* 1993; 152(11): 873-876.
11. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 117(1): 19-24.
12. Leyra F, Anker S, Swan JW, Godsland IF, Wingrove CS, Chua TP, et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18(5): 858-865.