

## Vitronectin, Serum Hs-CRP Levels and its association with the Extent and Severity of Coronary Artery Disease in Non-Smokers

Fatemeh Khaki-Khatibi\*, Sakhavat Abolhassani

Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 4 Oct, 2014 Accepted: 23 Nov, 2014

### Abstract

**Background and Objectives:** Coronary Artery Disease (CAD) Occurs as a result of atherosclerosis. There are several factors which are closely associated with CAD. Cell adhesion molecules such as Vitronectin (VN), could play an important role. The aim of the present study was to evaluate the VN and hs-CRP levels in a group of Non-Smokers with CAD and correlation with extent and Severity of CAD.

**Material and Methods:** In this study 200 person included: (160 patient and 40 controls). Patients were divided based on angiographic findings in to 4 groups including: 40 individuals with no vessel disease, 40 individuals with single vessel disease, 40 individuals with double vessel disease and 40 individuals with triple vessel disease. The control group had no history of heart disease. Exclusion criteria were factors such as liver, kidney and lung diseases and malignancies. Serum levels of VN were determined by (ELISA) method (Glory Science) and serum concentration of hs-CRP was measured by Immunoturbidometric method.

**Results:** The mean age of patient and controls were ( $58 \pm 7$  years and  $56 \pm 8$ ). There was no significant difference between the two groups in their age and sex. Serum VN and hs-CRP levels in patient groups were significantly higher than control groups ( $p < 0.05$  for all). Moreover, serum levels of VN in patients with triple-vessel and one-vessel disease were significantly higher than control group ( $p < 0.05$  in all cases). Serum levels of hs-CRP in patient groups were significantly higher than controls ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Serum levels of Vitronectin and hs-CRP were significantly higher in Non-Smoker CAD patients as in comparison with controls. Their association with the extent and severity of the lesion was present also.

**Keywords:** Vitronectin, Hs-CRP, Coronary Artery Disease, The extent and severity of disease, Non-Smoker

\*Corresponding author:

E-mail: fatemeh.khakikhatibi@yahoo.com

## مقاله پژوهشی

# بررسی سطوح سرمی ویترونتین، hs-CRP و ارتباط آن با وسعت و شدت بیماری عروق کرونر قلبی در افراد غیرسیگاری

فاطمه خاکی خطیبی\*، سخاوت ابوالحسنی

گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۳/۷/۱۲ پذیرش: ۹۳/۹/۲

## چکیده

**زمینه و اهداف:** بیماری عروق کرونر [Coronary artery disease (CAD)] در اثر آترواسکلروزیس به وجود می آید. مطالعات نشان می دهد چندین فاکتور متعدد وجود دارد که ارتباط تنگاتنگی با ایجاد و پیشرفت CAD دارد. مولکول های اتصالمانند ویترونتین (VN)، ممکن است نقش مهمی داشته باشند. هدف از مطالعه حاضر، بررسی سطوح سرمی hs-CRP و VN در بیماران عروق کرونر غیرسیگاری و ارتباط این پارامترهای مهم بیوشیمیایی با وسعت و شدت بیماری CAD می باشد.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه ۲۰۰ نفر شامل ۱۶۰ نفر به عنوان گروه بیمار و ۴۰ نفر به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. بیماران بر اساس نتایج آنژیوگرافی به چهار دسته شامل ۴۰ نفر از بیماران با آنژیوگرافی طبیعی بعنوان گروه نرمال (بدون گرفتگی رگ)، ۴۰ نفر از گروه بیماران با گرفتگی یک رگ (VD1)، ۴۰ نفر با گرفتگی دو رگ (2VD) و ۴۰ نفر با گرفتگی سه رگ (3VD) تقسیم شدند. گروه شاهد نیز از افرادی انتخاب شد که هیچگونه سابقه بیماری قلبی نداشتند. فاکتورهای چون بیماری کبد، کلیه، ریه، بدخیمی ها و همچنین سیگار ملاک خروج از مطالعه بودند. سطوح سرمی VN با کیت الایزای ویترونتین انسانی شرکت Glory science و سطوح hs-CRP توسط روش ایمنونوتوریدومتیک مورد ارزیابی قرار گرفت.

**یافته ها:** میانگین سن در گروه بیمار  $58 \pm 7$  سال و در گروه شاهد  $56 \pm 8$  سال بود. اختلاف معنی داری بین دو گروه در سن، جنس وجود نداشت. سطوح سرمی VN و hs-CRP در گروه بیمار در مقایسه با گروه شاهد بطور معنی داری افزایش یافته بود ( $p < 0.05$  در تمام موردها). همچنین سطوح سرمی VN در بین گروه نرمال با گرفتگی یک و سه رگ و بین دو رگ با سه رگ در مقایسه با گروه شاهد بطور معنی داری افزایش یافته بود ( $p < 0.05$  در تمام موردها). سطوح سرمی hs-CRP در گروه بیمار در مقایسه با گروه شاهد بطور معنی داری افزایش داشت ( $p < 0.05$ ).

**نتیجه گیری:** سطوح سرمی ویترونتین و hs-CRP در بیماران عروق کرونر افراد غیرسیگاری افزایش معنی داری در مقایسه با گروه شاهد داشت. این پارامترها همچنین با وسعت و شدت بیماری ارتباط داشت.

**کلید واژه ها:** ویترونتین، hs-CRP، بیماری عروق کرونر قلبی، شدت و وسعت بیماری، غیرسیگاری

ایمیل نویسنده رابط: fatemeh.khakhatabi@yahoo.com

## مقدمه

آید. آترواسکلروزیس منجر به گرفتگی عروق می شود و علل مختلفی دارد (۲). رویداد اولیه در فرایند بیماری آترواسکلروز اختلال در عملکرد آندوتلیال می باشد که موجب یک عده فرایندهای متوالی و توسعه پلاک میگردد. این فرایندها شامل انقباض عروقی، ترومبوز، التهاب، اکسیداسیون و پرولیفراسیون می

بیماری عروق کرونر [Coronary artery disease (CAD)] علت مهمی از مرگ و میر انسانها در کشورهای پیشرفته می باشد (۱). پیشگیری از CAD و کاهش میزان مرگ و میر ناشی از آن در کشورهای در حال توسعه نیز به عنوان یک مشکل اساسی مطرح است. بیماری عروق کرونر در اثر آترواسکلروزیس به وجود می

افزار Medical استفاده شد. افرادی به این مطالعه وارد شدند که علائم بیماری قلبی را داشته و بیماری آنها توسط آنژیوگرافی تایید شده بود. بیماران بر اساس نتایج آنژیوگرافی به چهار دسته شامل ۴۰ نفر از بیماران با آنژیوگرافی طبیعی بعنوان گروه نرمال (بدون گرفتگی رگ)، ۴۰ نفر از گروه بیماران با گرفتگی یک رگ، ۴۰ نفر با گرفتگی دو رگ و ۴۰ نفر با گرفتگی سه رگ تقسیم گردیدند. اطلاعات مربوط به فشار خون، وزن، قد، سابقه فامیلی، هیپرلیپدمی، سن و جنس افراد بیمار از طریق پرسشنامه‌های مربوطه جمع آوری گردید. همچنین افرادی که فاقد سابقه بیماری قلبی بودند به عنوان گروه شاهد انتخاب شد. این بیماران سابقه مصرف سیگار نداشتند. همانطوریکه مشهود است سیگار یکی از ریسک فاکتورهای مهم قلبی عروقی می باشد.

از تمام افراد مورد مطالعه ۱۰ میلی‌لیتر خون در حالت ناشتا گرفته شد. در عرض یک ساعت سرم نمونه‌ها از قسمت لخته جدا گردید و سرم‌ها در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایش نگهداری شد.

جهت اندازه‌گیری hs-CRP در این آزمایش که با روش ایمونوتوربیدومتری تقویت شده برای اندازه‌گیری دو نقطه‌ای با فترت انجام گردید، CRP موجود در نمونه بیمار با آنتی‌بادی پلی‌کلونال بر علیه CRP انسانی که بر روی ذرات لاتکس وصل شده است، تشکیل کمپلکس داده و ایجاد کدورت می‌نماید. مقدار کدورت ایجاد شده با مقدار CRP موجود در نمونه بیمار رابطه مستقیم دارد. اندازه‌گیری hs-CRP نمونه‌های مورد مطالعه با بهره‌گیری از اتوانالایزور (Abbott, model Alcyon 300 USA) با کیت hs-CRP کارخانه پارس آزمون انجام گردید.

اندازه‌گیری VN با روش الایزا (ELISA) و کیت VN انسانی شرکت Glory science با Catalog No: 11668 انجام گرفت.

اندازه‌گیری کمی VN انسانی می‌تواند در نمونه‌های سرم، پلاسما، بافت و سلول‌های کشت داده شده انجام گیرد. کیت VN بر اساس تکنولوژی الایزای ساندویچی استاندارد پایه‌گذاری و طراحی شده است. آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی VN در سطح چاهک‌ها پوشیده شده است. آنتی‌بادی اختصاصی VN انسانی بیوتینه (biotinyted) شده است. نمونه‌ها و آنتی‌بادی بیوتینه شده تشخیصی به چاهک‌ها اضافه می‌شود کمپلکس استرپتوآویدین- HRP نیز برای تشکیل کمپلکس ایمنی اضافه شده و کونژوگه‌های متصل نشده بوسیله شستشو با PBS یا TBS شسته می‌شود. سوبسترای مورد استفاده (TMB) کروموژن A,B است تا فعالیت آنزیم HRP قابل مشاهده شود. TMB بوسیله HRP کاتالیز می‌شود تا رنگ آبی تولید شود که در نهایت با اضافه کردن محلول متوقف‌کننده اسیدی (Stop solution) به رنگ زرد در آید. غلظت یا OD رنگ زرد نشان‌دهنده میزان VN است.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه شماره ۱۶ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. یافته‌ها بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار نشان داده شد. جهت مقایسه میانگین بین بیماران و گروه شاهد از آزمون t (student-t test) و بین خود گروه بیمار از آزمون

باشد. سلول‌های آندوتلیال، پلاکت‌های خون و پروتئین‌های انعقادی و سیستم فیبرینولیتیک در فرآیندهای هموستاتیک شرکت دارند. در اثنای فعال شدن هر کدام از مسیر انعقاد توسط هر فرایندی مارکرهای مولکولی گوناگون به مقادیر افزایش یافته‌ای در گردش خون یافت می‌شوند (۳). تغییرات در سیستم فیبرینولیتیک نقش مهمی در بیماری عروق کرونری بازی می‌کند (۳-۵).

ویتروکتین (VN) یک پروتئین پلاسمایی مهم می‌باشد که در پلاکت‌ها و ماتریکس خارج سلولی بسیاری از بافت‌ها نیز وجود دارد. VN به لیگاندهای متعددی شامل ایترگرین، پلاسمینوژن اکتیواتور اینهیستوریک (PAI-1)، رسپتور اوروکیناز، کلاژن، کمپلمان C5b-7 و هپارین متصل می‌شود. این میانکنش‌ها پیشنهاد می‌کنند که VN نقش مهمی در مراحل بیولوژیکی متعدد از قبیل چسبندگی سلولی، مهاجرت، هموستازیس و دفاع ایمنی ایفا می‌کند. بدین ترتیب VN اتصال تنظیمی بی‌نظیری ما بین چسبندگی سلول و پروتئولیز فیزیولوژیک ایجاد می‌کند (۶). همچنین VN ممکن است در پاکسازی رگ‌های لخته شده نقش داشته و آن را کنترل نماید. به این صورت که با PAI-1 باند شده و آنرا تثبیت می‌کند. PAI-1 به عنوان تنظیم‌کننده کلیدی فیبرینولیز می‌باشد (۷، ۸)، لازم به ذکر است که VN با گلیکوپروتئین‌های پلاکت‌ها (IIIa/IIb) و  $\alpha v \beta 5$  نیز باند می‌شود و ممکن است به عنوان یک ماده واسط در چسبندگی و تجمع پلاکت‌ها در محل‌های آسیب رگی شرکت نماید (۹).

ریسک فاکتورهای مربوط به CAD نیز ارتباط تنگاتنگی با اختلال عملکرد اندوتلیالی دارند (۱۲-۱۰). پراکسیداسیون لیپید و التهاب هر دو به صورت همکاری با هم نقش مهمی در پیشرفت آترواسکلروز دارند (۱۳)، مطالعات نشان می‌دهد علاوه بر ویتروکتین، hs-CRP نیز همانند سایر ریسک فاکتورهای دیگر در این فرآیند نقش دارند (۱۴، ۱۵).

اگر نتایج نشان دهد که بین ویتروکتین و hs-CRP با وسعت بیماری عروق کرونر قلبی ارتباط وجود داشته باشد اندازه‌گیری سطوح سرمی ویتروکتین و hs-CRP کمک خواهد نمود ابتلا افراد به CAD و شدت بیماری پیش‌بینی شود. بنابراین یکی از اهداف مهم مطالعه حاضر این است که بتواند کمک موثری در جلوگیری از ابتلا افراد به بیماری عروق کرونر قلبی باشد. جهت پی‌بردن به ارتباط پارامترهای مهم بیوشیمیایی با CAD و وسعت بیماری (تعداد رگ گرفته شده یعنی گرفتگی یک، دو و سه رگ)، سطوح سرمی ویتروکتین و hs-CRP در بیماران مبتلا به CAD غیرسیگاری و گروه شاهد اندازه‌گیری و با هم مقایسه گردید.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع توصیفی - مقایسه‌ای بوده و توسط کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تصویب گردیده است. در این مطالعه ۲۰۰ نفر از بیماران مبتلا به CAD مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید مدنی تبریز انتخاب شدند. ۱۶۰ نفر به عنوان گروه بیمار و ۴۰ نفر به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شد. جهت تعیین حجم نمونه از فرمول برآورد یک نسبت و از نرم

در گروه بیمار در مقایسه با گروه شاهد بطور معنی داری افزایش یافته بود (جدول ۲).

نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه نشان داد که تفاوت میانگین hs-CRP در گروه ها از لحاظ آماری معنی دار می باشد. میزان سرمی hs-CRP در بین گروه مقایسه شده و تفاوت معنی دار بین گروه های مورد مطالعه مشاهده گردید.

میانگین سطح VN در گروه بیمار  $324 \pm 89$  (ng/L) و در گروه شاهد  $228 \pm 56$  (ng/L) بود. بررسی نتایج آزمون t برای گروه های مستقل نشان داد که تفاوت میانگین VN در دو گروه از لحاظ آماری معنی دار می باشد ( $p < 0.001$ )، یعنی سطوح VN سرم در گروه بیمار در مقایسه با گروه شاهد بطور معنی داری افزایش یافته بود (جدول ۳).

همچنین نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه نشان داد که تفاوت میانگین VN در گروه ها از لحاظ آماری معنی دار می باشد. میزان سرمی VN در بین گروه مقایسه شد و تفاوت معنی داری بین گروه های مورد مطالعه طبق جدول ۴ مشاهده گردید.

تحلیل واریانس یکطرفه (ANOVA) استفاده گردید و  $P < 0.05$  از نظر آمار معنی دار در نظر گرفته شد.

## یافته ها

مطالعه حاضر بر روی ۲۰۰ نفر (۱۶۰ نفر بیمار و ۴۰ نفر شاهد) انجام گردید و یافته های حاصل در بیماران با یافته های افراد شاهد مقایسه گردید: میانگین سن در گروه بیمار  $58 \pm 7$  سال و در گروه شاهد  $56 \pm 8$  سال بود. نتایج آماری مربوط به گروه های بیمار و شاهد در جدول ۱-۴ موجود می باشد. اختلاف معنی داری بین دو گروه در سن، جنس وجود نداشت اما در فشار خون و سابقه فامیلی اختلاف معنی دار بین دو گروه مشاهده گردید (جدول ۱).

میانگین سطح hs-CRP در گروه بیمار بدون در نظر گرفتن تعداد عروق درگیر  $0.7 \pm 0.92$  (mg/L) و در گروه شاهد  $0.3 \pm 0.19$  (mg/L) بود. بررسی نتایج آزمون t برای گروه های مستقل نشان داد که تفاوت میانگین hs-CRP در دو گروه از لحاظ آماری معنی دار می باشد ( $p = 0.04$ )، یعنی سطوح hs-CRP سرم

جدول ۱: داده های بالینی گروه های بیمار و شاهد

| مقدار p | شاهد    | نرمال | 3VD   | 2VD   | 1VD   | مشخصات                                       |
|---------|---------|-------|-------|-------|-------|--|
| -       | ۲۰/۲۰   | ۲۰/۲۰ | ۲۰/۲۰ | ۲۰/۲۰ | ۲۰/۲۰ | جنس (مرد/زن) تعداد                           |
| ۰/۷     | ۵۶±۸    | ۵۷±۴  | ۵۷±۸  | ۵۹±۳  | ۶۰±۷  | سن، سال                                      |
| ۰/۰۰۱   | (۰/۲۰)۸ | ۲۱    | ۲۹    | ۲۷    | ۲۴    | سابقه فشار خون <sup>۱</sup> : تعداد درصد (%) |
| ۰/۰۴    | (۰/۱۲)۵ | ۱۵    | ۱۸    | ۱۹    | ۲۱    | سابقه فامیلی: تعداد درصد (%)                 |

۱. گروه بیمار با گرفتگی یک رگ. ۲. گروه بیمار با گرفتگی دورگ. ۳. گروه بیمار با گرفتگی سه رگ. ۴. واحد فشار خون = ۵ mmHg. ۵.  $p < 0.05$  معنی دار می باشد.

جدول ۲: میانگین سطح سرمی hs-CRP در گروه های مورد مطالعه

| مقدار p | شاهد    | بیماران |         |         | متغیرها                               |
|---------|---------|---------|---------|---------|---------------------------------------|
|         |         | نرمال   | 3VD     | 2VD     |                                       |
| ۰/۰۴    | ۱/۹±۰/۳ | ۴/۸±۰/۸ | ۵/۹±۰/۶ | ۷/۶±۰/۸ | hs-CRP (mg/L)<br>mean±SD <sup>۱</sup> |

۱. میانگین ± انحراف معیار. ۲. گروه بیمار با گرفتگی یک رگ. ۳. گروه بیمار با گرفتگی دورگ. ۴. گروه بیمار با گرفتگی سه رگ. ۵.  $p < 0.05$  معنی دار می باشد.

جدول ۳: میانگین سطح سرمی VN در گروه های مورد مطالعه

| مقدار p | شاهد   | بیماران |        |        | متغیرها                           |
|---------|--------|---------|--------|--------|-----------------------------------|
|         |        | نرمال   | 3VD    | 2VD    |                                   |
| < 0.001 | ۲۲۸±۵۶ | ۲۴۰±۴۵  | ۴۳۰±۲۸ | ۳۰۰±۲۵ | VN (ng/L)<br>mean±SD <sup>۱</sup> |

۱. میانگین ± انحراف معیار. ۲. گروه بیمار با گرفتگی یک رگ. ۳. گروه بیمار با گرفتگی دورگ. ۴. گروه بیمار با گرفتگی سه رگ. ۵.  $p < 0.05$  معنی دار می باشد.

جدول ۴: مقایسه میانگین سطح سرمی ویتروکتین در گروه های مورد مطالعه

| مقدار p | سطح میانگین VN (ng/L) در گروه ها <sup>۱</sup> mean±SD | شاهد            |
|---------|---|-----------------|
| ۰/۰۰۹   | IVD <sup>۱</sup><br>۴۰۵±۳۰                            | شاهد<br>۲۲۸±۵۶  |
| ۰/۰۰۱   | 3VD<br>۴۳۰±۲۸   | شاهد<br>۲۲۸±۵۶  |
| ۰/۰۰۴   | VD <sub>1</sub><br>۴۰۵±۳۰                             | نرمال<br>۲۴۰±۴۵ |
| <۰/۰۰۱  | VD <sub>3</sub><br>۴۳۰±۲۸                             | نرمال<br>۲۴۰±۴۵ |
| ۰/۰۳    | VD <sub>3</sub><br>۴۳۰±۲۸                             | 2VD<br>۳۰۰±۲۵   |

۱. میانگین ± انحراف معیار. ۲. گروه بیمار با گرفتگی یک رگ. ۳. گروه بیمار با گرفتگی دو رگ. ۴. گروه بیمار با گرفتگی سه رگ. ۵.  $p < ۰/۰۵$  معنی دار می باشد.

## بحث

آترواسکلروزیس، توسعه یک لایه ضخیم انتیما که کمپلکس واکنشی بین اندوتلیوم و سایتوکائین های التهابی است که حاوی مونوسیت ها و لنفوسیت های T و سلول های عضلانی صاف که دارای تجمع لیپیدها و پروتئین های ماتریکس خارج سلولی به ویژه گلیکوپروتئین ها است (۱۶).

چندین مارکر بیولوژیکی با کاهش فیبرینولیز، عملکرد سلول اندوتلیال و افزایش فعالسازی آبخار انعقاد به وسیله پلاکت ها در تشکیل ترومبوز ارتباط دارد. پلاکت ها ارتباط نزدیک با بیماری قلبی عروقی دارند (۱۷). ویتروکتین یک پروتئین چند عملکردی گردش خون است که در هموستاز از طریق تنظیم انعقاد و فیبرینولیز نقش ایفا می کند. ویتروکتین به گلیکوپروتئین های پلاکت ها اتصال یافته و چسبندگی و تجمع پلاکت ها را در محل آسیب عروقی میانجیگری می کند (۱۸).

پلاکت ها حاوی اینتگرین های زیر خانواده  $\beta_1$  و  $\beta_3$  هستند پلاکت ها در نتیجه اتصال اینتگرین ها به مولکول های چسبنده ای که با آسیب یا التهاب اندوتلیوم بوجود آمده اند یا وقتی که در تماس با لایه زیر اندوتلیوم قرار می گیرند فعال می شوند. همچنین پلاکت های فعال شده اینتگرین  $\alpha_{IIb}\beta_3$  سنتز می کند که به پلاکت ها توانایی اتصال دوگانه به فیبرینوزن داده و از این طریق اتصال متقاطع پلاکت های دیگر را می دهد (۱۹). بنابراین پلاکت های فعال با چندین مسیر باعث تسریع تشکیل ترومبوز می شود که شامل ترشح فاز زیاد آگونیست و فاکتورهای لخته و تجمع پلاکت ها و تسریع تولید ترومبین می باشد. ویتروکتین با گلیکوپروتئین های پلاکت ها باند می شود و اثر آن در سطح پلاکت ها بر تجمع چسبندگی پلاکت ها شناخته شده است (۱۹). دریک مطالعه Asch و Podaok (۲۰)، نشان دادند که آنتی بادی آنتی ویتروکتین از تجمع پلاکت در محیط مصنوعی ممانعت به عمل می آورد. آنها پیشنهاد کردند که ویتروکتین در تجمع پلاکت ها در محل های آسیب عروقی نیز همکاری می کند. Reheman و همکارانش (۲۱)، گزارش کرده اند که ویتروکتین مشتق شده از پلاسمای تجمع پلاکت ها را مهار می کند در حالیکه ویتروکتین تولید شده از پلاکت ها تجمع پلاکت ها را افزایش می دهد. از طرفی، Mohri و

Okubo (۲۲) نشان دادند که ویتروکتین از طریق رقابت برای اتصال با گلیکوپروتئین  $pb/IIIa$  با فیبرینوزن و فاکتور فون ویلبراند از تجمع پلاکت ها جلوگیری می کند این یافته پیشنهاد می کند که ویتروکتین از ترومبوز وابسته به پلاکت جلوگیری می کند. مطالعه بر روی حیوانات نشان داد که ویتروکتین تشکیل لخته و بستن آسیب رگ را تثبیت می کند. علاوه بر آن تعامل ویتروکتین با پلاکت ممکن است پاسخ انعقاد به آسیب عروقی بوسیله تنظیم عملکرد ترومبین کنترل نماید (۲۳). ویتروکتین میتواند در دیواره عروق مخصوصا در ضایعات آترواسکلروتیک بیان و تولید شود و مهاجرت سلول های عضلانی به لایه انتیما که عامل اصلی در ضخیم شدن لایه انتیما در آسیب آترواسکلروز می باشد از طریق ویتروکتین وابسته به گیرنده  $\alpha_5\beta_1$  و  $\beta_3\alpha_3$  انجام می گیرد (۲۴). چندین مطالعه عملکرد تنظیمی ویتروکتین در پاسخ سوماتیک به آسیب عروقی را شناسایی کرده است. ویتروکتین همچنین نقش مهمی در مهاجرت سلولی ایفا میکند. به نظر می رسد پلاسمینوزن اکتیواتور اینهیپیتور PAI-I نقش کلیدی در محل آسیب عروقی برای هموستاز دارد. VN با PAI-I باند شده و ممکن است فعالیت آن را بوسیله تشکیل شکل فعال PAI-I تنظیم نماید. همچنین کلیرانس آن را تنظیم می کند. PAI-I به عنوان گلیکوپروتئین چند عملکردی که متعلق به فوق خانواده مهار کننده سرین پروتئیناز است که سیستم فیبرینولیتیک به وسیله تشکیل سریع شکل غیر فعال با جایگاه سرین پروتئیناز نوع بافتی (t-PA) و نوع اروکیناز پلاسمینون اکتیواتور (u-PA) را تنظیم می کند. نقص PAI-I در انسان با خونریزی غیرعادی همراه است که نشان دهنده نقش مهم PAI-I در متعادل کردن هموستاتیک انعقاد می باشد (۲۵). افزایش PAI-I پلاسمای با افزایش شیوع سندرم کرونری حاد شامل آنژین ناپایداری و ترومبوز سیهارگ عمقی و انفارکتوس میوکاردیال و انفارکتوس مجدد ارتباط دارد. ویتروکتین با هپارین برای اتصال به آنتی ترومبین III رقابت می کند بنابراین از غیرفعال شدن سریع ترومبین و فاکتور  $X_a$  بوسیله این مهارکننده پروتئیناز جلوگیری می کند (۲۵).

پاتوفیزیولوژی CAD می باشد و پیشنهاد شده است که التهاب شریانه‌ها در نتیجه افزایش سایتوکائین ها، بویژه IL6 و TNF $\alpha$  به وجود می آید. التهاب نه تنها شروع کننده مهم مکانیسم برای سندرم عروق کرونر است بلکه با تخریب پلاک و پیشرفت بیماری نیز ارتباط دارد. اکثر مطالعات انجام گرفته نشان می دهد که hs-CRP مارکر سیستماتیک حساس برای التهاب و یک نوع مارکر پیش آگهی مهمی برای خطر بیماریهای قلبی عروقی می باشد. تحقیقات اخیر بیان می کند که CRP می تواند داخل سلول های عضلانی صاف عروق کرونر مبتلا، تولید شود که این رویداد ممکن است بطور مستقیم منجر به بیان چندین میانجی ها، برای پیشرفت فرآیند آترواسکلروتیک شود (۲۹). مقالات متعددی ثابت می کند که افزایش CRP یک فاکتور پیشگویی کننده خوبی برای سکنه قلبی می باشد. مطالعات Thakur و همکاران (۳۰)، افزایش معنی داری در hs-CRP سرم بیماران CAD نسبت به گروه شاهد را گزارش نمودند. نتایج مطالعه حاضر نشان داد افزایش معنی داری بین غلظت سرمی hs-CRP در بیماران CAD نسبت به گروه شاهد وجود دارد.

در یافته های مطالعه حاضر هیچ گونه ارتباطی بین ویتروکتین و hs-CRP با همدیگر مشاهده نشد، بنابراین هرکدام از این بیومارکرها میتواند به تنهایی ابزار تشخیصی و ارزیابی برای بیماران CAD غیرسیگاری همراه با وسعت و شدت بیماری باشد.

### نتیجه گیری

مارکر مهم بیوشیمیایی ویتروکتین و همچنین ریسک فاکتورهای دیگر قلبی از قبیل hs-CRP نقش های مهمی در CAD افراد غیرسیگاری دارند و می توان با اندازه گیری این پارامترها در سرم خون افراد به یک تشخیص خوبی در مورد ایجاد و پیشرفت بیماری عروق کرونر دست یافت و از این طریق می توان کمک موثری برای این بیماران انجام داد.

ویتروکتین در متراکم کردن پلاک های آترواسکلروتیک انسانی مشاهده شده و با رسپتورهای  $\alpha v\beta 3$  و  $\beta v\alpha 5$  در نیوانتیما آترواسکلروتیک قرار می گیرد. آسیب چسبندگی و انتشار سلول اندوتلیال در نتیجه گلیگوزیلاسیون ویتروکتین ممکن است همچنین باعث اختلال عملکرد اندوتلیال و باعث بیماری عروقی شود (۲۶).

در یک مطالعه Ekmekci و همکاران (۲۵)، در ۶۲ بیمار مبتلا به CAD افزایش معنی داری از VN در بیماران نسبت به گروه شاهد نشان داد و با وسعت بیماری ارتباط دارد. مطالعه derer و همکاران (۲۷)، نشان داد که افزایش ویتروکتین ممکن است در عود مجدد بیماری در بیماران با بیماری ایسکمی قلبی که تحت مداخله کرونری قرار گرفته باشد ارتباط داشته باشد.

مطالعه ما نیز نشان داد که سطح پلاسمایی ویتروکتین در بیماری عروق کرونر افزایش داشته و با وسعت بیماری نیز ارتباط دارد یعنی بیشترین افزایش سطح سرمی VN در بیماران با گرفتگی ۳ رگ (VD۳) بوده، که مطالعات همکاران نیز این موضوع را تأیید می نماید که این نشان دهنده نقش ویتروکتین در این بیماری می باشد. تحقیقات نشان داده که سلول های عضلات صاف عروق در لایه انتیما و مدیا در ناحیه پلاک آترواسکلروزیس انسانی در شریان های کاروتید ویتروکتین سنتز می کنند. و مطالعه stoop و همکاران (۲۸)، نشان داد که کمپلکس PAI-I با ویتروکتین بعنوان مهارکننده فیزیولوژیک برای ترومبین فعال در آترواسکلروتیک دیواره رگ عمل می نماید. همچنین افزایش سنتز ویتروکتین در پلاکتهای فعال شده با آسیب اندوتلیال و افزایش سنتز ویتروکتین در سلول های عضلانی صاف و سلول های اندوتلیال در در پلاک آترواسکلروزیس (۲۵)، می تواند عامل افزایش سطح ویتروکتین سرمی در بیماران با بیماری عروق کرونر قلبی باشد.

التهاب نقش مهمی در پیشرفت و ایجاد بیماری عروق کرونر دارد. یافته ها بیشتر روی این نکته تمرکز دارد که التهاب حاد بخشی از

### References

1. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanan F, et.al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet* 2004; **364**(9438): 937-952.
2. Leeson C, Hingorani A, Mullen M, Jeerooburkhan N, Kattenhorn M, Cole T, et.al. Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism interacts with environmental and dietary factors to influence endothelial function. *Circulation Research* 2002; **90**(11): 115.
3. Horlitz M, Sigwart U, Niebauer J. Fighting restenosis after coronary angioplasty: contemporary and future treatment options. *International journal of cardiology* 2002; **83**(3): 199-205.
4. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function a critical determinant in atherosclerosis?. *Circulation* 2004; 109 (21 suppl 1): II-27-II-33.
5. Anglade P, Vyas S, Javoy-Agid F, Herrero M, Michel P, Marquez J, et.al. Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson's disease. *Hypertension* 1997; **43**(5): 1176-1192.

6. Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature molecular and cellular mechanisms. *Hypertension* 2003; **42**(6): 1075-1081.
7. Kutuk O, Basaga H. Inflammation meets oxidation: NF- $\kappa$ B as a mediator of initial lesion development in atherosclerosis. *Trends in Molecular Medicine* 2003; **9**(12): 549-457.
8. Touyz R, Schiffrin E. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. *Histochemistry and Cell Biology* 2004; **122**(4): 339-352.
9. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *The American Journal of Cardiol* 2003; **91**(3): 7-11.
10. Cook S. Coronary artery disease, nitric oxide and oxidative stress: the "Yin-Yang" effect-a Chinese concept for a worldwide pandemic. *Swiss medical weekly* 2006; **136**(7/8): 103.
11. Kotur-Stevuljevic J, Memon L, Stefanovic A, Spasic S, Spasojevic-Kalimanovska V, Bogavac-Stanojevic N, et.al. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients. *Clinical Biochemistry* 2007; **40**(3):181-187.
12. Nasreen S, Nabika T, Shibata H, Moriyama H, Yamashita K, Masuda J, et.al. T-786C polymorphism in endothelial NO synthase gene affects cerebral circulation in smokers possible gene-environmental interaction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology* 2002; **22**(4): 605-610.
13. Andreoli TE, Benjamin I, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG. Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine. *Elsevier Health Sciences* 2010;
14. Fauci AS. Harrison's principles of internal medicine: McGraw-Hill Medical New York; 2008.
15. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et.al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; **9**: 375.
16. Campbell JH, Campbell GR. Cell biology of atherosclerosis. *Journal of hypertension Supplement: official journal of the International Society of Hypertension* 1994; **12**(10): 129-132.
17. Mutlu-Türkoğlu Ü, İlhan E, Öztezcan S, Kuru A, Aykaç-Toker G, Uysal M. Age-related increases in plasma malondialdehyde and protein carbonyl levels and lymphocyte DNA damage in elderly subjects. *Clinical biochemistry* 2003; **36**(5): 397-400.
18. Gawaz M. Role of platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischemic myocardium. *Cardiovascular Research* 2004; **61**(3): 498-511.
19. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *Journal of Clinical Investigation* 2005; **115**(12): 3378-3384.
20. Asch E, Podack E. Vitronectin binds to activated human platelets and plays a role in platelet aggregation. *Journal of Clinical Investigation* 1990; **85**(5): 1372.
21. Reheman A, Gross P, Yang H, Chen P, Allen D, Leytin V, et.al. Vitronectin stabilizes thrombi and vessel occlusion but plays a dual role in platelet aggregation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005; **3**(5): 875-883.
22. Mohri H, Ohkubo T. How vitronectin binds to activated glycoprotein IIb-IIIa complex and its function in platelet aggregation. *American Journal of Clinical Pathology* 1991; **96**(5): 605-609.
23. Ikeda Y, Handa M, Kawano K, Kamata T, Murata M, Araki Y, et.al. The role of von Willebrand factor and fibrinogen in platelet aggregation under varying shear stress. *Journal of Clinical Investigation* 1991; **87**(4): 1234.
24. Schroeter MR, Leifheit M, Sudholt P, Heida N-M, Dellas C, Rohm I, et.al. Leptin enhances the recruitment of endothelial progenitor cells into neointimal lesions after vascular injury by promoting integrin-mediated adhesion. *Circulation Research* 2008; **103**(5): 536-544.
25. Ekmekçi ÖB, Ekmekçi H. Vitronectin in atherosclerotic disease. *Clinica Chimica Acta* 2006; **368**(1): 77-83.
26. Ekmekci H, Sonmez H, Ekmekci OB, Ozturk Z, Domanic N, Kokoglu E. Plasma vitronectin levels in patients with coronary atherosclerosis are increased and correlate with extent of disease. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2002; **14**(3): 221-225.
27. Derer W, Barnathan ES, Safak E, Agarwal P, Heidecke H, Möckel M, et.al. Vitronectin concentrations predict risk in patients undergoing coronary stenting. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2009; **2**(1): 14-19.
28. Stoop AA, Lupu F, Pannekoek H. Colocalization of Thrombin, PAI-1, and Vitronectin in the Atherosclerotic Vessel Wall A Potential Regulatory Mechanism of Thrombin Activity by PAI-1/Vitronectin Complexes. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology* 2000; **20**(4): 1143-1149.

29. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et.al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *European Cytokine Network* 2006; **17**(1): 4-12.
30. Yaghoubi AR, Khaki-Khatibi F, Zarghami N, Rahbani-Nobar M. Evaluation of serum levels of MDA, Lipid Profiles and hs-CRP in Non-diabetic, Non-Smoker patients suffering from CAD. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences* 2012; **34**(5): 87-92.

Archive of SID