

بررسی رابطه شدت گرفتاری عروق کرونر و C-Reactive Protein در بیماران مبتلا به آنژین پایدار

دکتر علی نصر^{***}، دکتر معصومه صادقی^{**}، دکتر جمشید نجفیان^{**}،
دکتر الهام کلانتری^{**}، دکتر حمیدرضا روح افزا^{**}

چکیده مقاله

مقدمه. مطالعات متعدد نقش اساسی التهاب در بیماری کرونر را نشان داده‌اند. ارزش پروگنوستیک CRP در انفارکتوس میوکارد نشان داده شده، اما در مورد ارتباط CRP با وسعت و شدت درگیری عروق کرونر در مبتلایان به آنژین پایدار بررسی چندانی صورت نگرفته است. در این مطالعه هدف بررسی ارتباط CRP با میزان گرفتاری اناتومیک عروق کرونر می‌باشد.

روشها. این مطالعه مقطعی (cross sectional) است که در تابستان ۱۳۸۲ در بیمارستان قلب چمران اصفهان بر روی ۱۳۰ بیمار مبتلا به آنژین پایدار انجام شده است. نمونه سرم جهت بررسی CRP در صبح روز انجام آنژیوگرافی گرفته شد بعد از انجام آنژیوگرافی تعداد و سگمان و درجه تنگی عروق توسط متخصص قلب مشخص شد سپس تحت بررسی آماری قرار گرفت. در این مطالعه جهت بررسی رابطه بین شدت گرفتاری عروق کرونر و میزان CRP از تست رگرسیون خطی (linear regression) استفاده شده است.

نتایج. میانگین سنی افراد مورد مطالعه $57/72 \pm 10/65$ بدست آمد. ۵۴٪ از بیماران مذکر و ۴۶٪ آنها مؤنث بودند. میانگین CRP در کل بیماران $1/72 \pm 1/50$ mg/l بدست آمد. در تست رگرسیون خطی ارتباط معنی‌داری بین CRP و تعداد عروق، تعداد سگمان و شدت درگیری بدست نیامد. در گروه خانمها بین CRP و تعداد سگمان و شدت درگیری عروق کرونر ارتباط معنی‌دار بود ($P < 0/05$).

بحث. در این مطالعه بین شدت گرفتاری عروق کرونر و بالا بودن CRP در بیماران مبتلا به آنژین پایدار ارتباط مستقیمی بدست نیامد، ولی با در نظر گرفتن تعداد بیماران این مطالعه و وجود ارتباط خطی در زیر گروه زنان، می‌توان انتظار داشت که اگر مطالعاتی مشابه با این مطالعه، در جمعیتی به مراتب بزرگتر انجام شود نتایج متفاوتی بدست آید.

واژه‌های کلیدی. CRP، آنژین پایدار، آنژیوگرافی

مقدمه

رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوکمیکال مشخص گردیده که رسوب CRP در دیواره شریانه‌ها در ضایعات آترواسکلروتیک به دو صورت بیشتر دیده می‌شود (۲).

۱. فرم منتشر: در لایه فیبروالاستیک عمقی و در لایه فیبروماسکولار مدیا بطور منتشر رسوب می‌کند.
۲. به صورت موضعی: CRP در تعدادی از سلولهای Foam در زیر آندوتلیوم به صورت موضعی رسوب می‌کند.

یافته‌های فوق نشان می‌دهد که افزایش CRP می‌تواند سبب پیشرفت ضایعات آترواسکلروتیک یا فعال شدن سیستم کمپلمان گردد (۲).

سندرمهای کلینیکی بیماریهای عروق کرونر در اکثر موارد از آترواسکلروز ناشی می‌شوند. در پاتوژنز آترواسکلروز عوامل متعددی دخالت دارند. این عوامل را می‌توان به دو دسته قابل پیشگیری و غیرقابل پیشگیری تقسیم کرد. در سیر آترواسکلروز آسیب به آندوتلیوم عروقی یکی از مهمترین عوامل شروع کننده این پدیده است (۱). در ابتدا لیوپروتئین‌های با چگالی کم (LDL) و مونوسیت‌های خون به لایه زیر انتیمای دیواره عروق نفوذ می‌کنند. سپس قسمتی از این مواد اکسیده می‌شوند و توسط ماکروفاژها بلعیده شده و باعث تبدیل این سلولها به Foam cell می‌شوند. این زودرس‌ترین ضایعه قابل رویت در آترواسکلروز می‌باشد.

در فرآیندهای التهابی CRP در مسیرهای متعددی نقش دارد. به لیوپروتئین‌ها باند می‌شود و کمپلمان را از مسیر کلاسیک فعال می‌کند. در بررسیهای ضایعات آترواسکلروتیک شریان کرونر با

* استادیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
** استادیار مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
*** پزشک عمومی

۱. از نظر تعداد عروق درگیر برای هر مورد نمره بین ۳-۱ در نظر گرفته می‌شد.

۲. تعیین سگمان درگیر بر اساس محل درگیری (ابتداء، وسط، انتها) نمره بین ۳-۱ در نظر گرفته می‌شد.

۳. میزان تنگی بر اساس سه درجه (کمتر از ۵۰، بین ۵۰-۷۵ و بیشتر از ۷۵٪) از نمره ۳-۱ تعیین می‌شد.

میزان شدت درگیری عروق کرونر بر اساس مجموع سه نمره فوق مشخص می‌شد. سپس اطلاعات بدست آمده با نرم‌افزار SPSS تحت بررسی آماری قرار گرفتند.

روش آماری. از بین روشهای آماری همبستگی متغیرها، آزمون رگرسیون خطی به روش step wise جهت بررسی ارتباط بین متغیرها بکار رفت.

نتایج

در این تحقیق ۱۳۰ بیمار شرکت کردند که ۵۴٪ آنها را آقایان و ۴۶٪ آنها را خانمها تشکیل می‌دادند. میانگین سن افراد مذکر ۵۶/۹۱ ± ۱۱/۰۹ سال و میانگین سن افراد مؤنث ۵۸/۶۳ ± ۱۰/۱۰ سال و میانگین سن کل بیماران ۵۷/۷۲ ± ۱۰/۶۵ سال می‌باشد. از بیماران فوق ۲۳٪ مبتلا به دیابت و ۵۰/۵۰٪ مبتلا به فشار خون و ۵۱/۷۰٪ مبتلا به هیپرلیپیدمی بودند.

یافته‌های آنژیوگرافی در جدول ۱ آماده است. بطوری که مشاهده می‌شود Score شدت گرفتاری کرونر در آقایان بیش از خانمها می‌باشد.

در جدول ۲ فراوانی نسبی عروق کرونر درگیر در جمعیت مورد مطالعه دیده می‌شود. بطوری که مشاهده می‌شود در هر دو جنس بیشترین گرفتاری مربوط به شریان Left Anterior Descending می‌باشد.

در مورد CRP میانگین این پروتئین در کل جمعیت ۱/۷۲ ± ۱/۵۰ mg/l می‌باشد. میانگین CRP در آقایان (۱/۸۶ ± ۱/۷۴) بیشتر از خانمها (۱/۵۶ ± ۱/۱۹) می‌باشد ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد.

در جدول ۳ نتایج تست رگرسیون خطی دیده می‌شود. بطوری که دیده می‌شود بین میزان CRP و شدت گرفتاری عروق کرونر در آقایان

اندازه‌گیری CRP در بیماران مراجعه کننده به اورژانس مشکوک به سندرمهای حاد کرونری به عنوان مارکر این سندرم در تشخیص کمک کننده است (۳).

سطح CRP در سکنه حاد قلبی بالا می‌رود و در بیماران که داروی ترومبولیتیک مصرف نکرده‌اند، میزان بالا رفتن این پروتئین با وسعت ناحیه انفارکته رابطه مستقیم دارد (۴).

در طی چند سال اخیر مطالعات وسیعی در مورد CRP توانایی آن در پیشگویی حوادث کرونری در مردان و زنان سالم را نشان داده‌اند (۵، ۶).

بر اساس بعضی از مطالعات میزان CRP در کسانی که از نظر کلینیکی دچار بیماری قلبی عروقی می‌باشند بالا می‌باشد (۷، ۸). با توجه به آنچه گفته شد بر آن شدیم تا ارتباط بین میزان CRP و تعداد عروق کرونر درگیر و شدت درگیری عروق کرونر را در بیماران مبتلا به آنژین پایدار بررسی کنیم.

روشها

این مطالعه از نوع تحلیلی و مقطعی می‌باشد که در تابستان سال ۱۳۸۲ در بخش آنژیوگرافی بیمارستان چمران اصفهان انجام شده است. جمعیت مورد مطالعه بیماران بودند که جهت آنژیوگرافی به این مرکز مراجعه کرده بودند. روش نمونه‌گیری به صورت غیرتصادفی آسان بود. نمونه‌ها شامل بیماران می‌شدند که به دلیل درد قلبی تیبیک در محل رترواسترنال جهت آنژیوگرافی بستری شده بودند. کلیه کسانی که دچار بیماری مزمن التهابی دیگری بودند از مطالعه خارج می‌شدند. ابتدا اطلاعات دموگرافیک بیماران و سپس اطلاعات مربوط به سایر فاکتورهای خطر قلبی جمع‌آوری می‌شد. سپس نمونه‌گیریهای لازم انجام می‌شد.

در صورتی که بیماری حاضر به همکاری نمی‌شد یا اگر آنژیوگرافی انجام شده به راحتی قابل تفسیر نبود از مطالعه حذف می‌شد. اندازه‌گیری CRP در آزمایشگاه مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان به صورت کمی و به روش اسپکتروفتومتری انجام می‌شد. آنژیوگرافی به روش JUDKINS بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی انجام می‌شد. فیلمهای آنژیوگرافی توسط سه متخصص قلب خوانده می‌شدند و تعداد و شدت و سگمانهای درگیر عروق کرونر بر اساس معیارهای زیر مشخص می‌شدند.

جدول ۱. یافته‌های آنژیوگرافی

میانگین تعداد عروق کرونر درگیر	میانگین تعداد سگمان درگیر	میانگین score شدت تنگی
۲/۱۹ ± ۰/۹۳	۲/۵۲ ± ۱/۴۰	۱۱/۰۲ ± ۵/۷۰
۱/۹۵ ± ۱/۱۷	۱/۹۵ ± ۱/۴۴	۸/۲۱ ± ۶/۱۰
۱/۹۵ ± ۱/۰۷	۲/۲۵ ± ۱/۴۵	۹/۷۰ ± ۶/۰۶

Archive of SID

جدول ۲. فراوانی نسبی عروق کرونر درگیر

RCA	LCX	LAD	
٪۶۳	٪۶۵	٪۸۹	مرد
٪۵۸	٪۴۶	٪۷۷	زن
٪۶۰	٪۵۶	٪۸۰	کل جمعیت

جدول ۳. نتایج تست رگرسیون خطی

مؤنث		مذکر		
P value	β	P value	β^*	
۰/۷۳۷	۰/۱۷۸	۰/۴۶۴	۰/۰۹۸	تعداد عروق کرونر درگیر
۰/۰۰۱	۰/۳۸۰	۰/۱۰۶	۰/۲۱۲	تعداد سگمان درگیر
۰/۷۳۷	-۰/۵۵۵	۰/۲۲۸	۰/۱۶۳	شدت تنگی
۰/۰۱۸	-۰/۹۵۳	۰/۲۰۱	۰/۱۷۱	SCORE درگیری عروق
۰/۰۳۸	-۰/۳۰۲	۰/۰۳۲	۰/۲۹۰	سن
۰/۰۹۵	-۰/۲۱۸	۰/۳۴۲	۰/۱۲۸	دیابت
۰/۷۶۱	-۰/۰۴۸	۰/۵۷۵	-۰/۰۷۷	اختلال لیپیدها
۰/۱۵۴	-۰/۱۹۷	۰/۰۰۳	-۰/۴۰۸	فشارخون

ارتباط CRP با تعداد عروق، تعداد سگمان و شدت درگیری عروق کرونر در جمعیت مورد مطالعه در گروه آقایان و خانمها

* ضریب رگرسیون خطی

در این مطالعه فقط در خانمها بین تعداد سگمان گرفتار از کرونرها و CRP رابطه مستقیم وجود داشته است ($P < 0/05$). در تحقیقی که Azar Rabin R و همکارانش بر روی بیماران مبتلا به آنژین پایدار داشته‌اند بین میزان CRP و شدت درگیری کرونر هیچ رابطه‌ای پیدا نکرده‌اند (۱۲).

همچنین در مطالعه دیگری که Joseph Veselka و همکارانش بر روی ۲۰۰ بیمار مبتلا به آنژین پایدار انجام داده بودند رابطه‌ای بین شدت آنژیواسکلروز عروق کرونر و CRP بدست نیاورده بودند (۱۳). مطالعه مشابهی هم توسط J. Auer بر روی ۱۰۰ بیمار این رابطه را تأیید نکرد (۱۴).

Hunt و همکارانش بوسیله Electron beam CT میزان کلسیفیکاسیون عروق کرونر را اندازه‌گیری کرده و رابطه آن را با CRP بررسی کردند و در آن مطالعه هم رابطه معنی‌داری بدست نیامد (۱۵). Folsom و همکارانش نیز در تحقیقی دیگر رابطه CRP و شدت گرفتاری آنژیواسکلروتیک عروق کاروتید (را که بوسیله اولتراسیون اندازه‌گیری کرده بودند) بررسی کرده و رابطه معنی‌داری بدست نیاورده بودند (۱۶).

با توجه به موارد مذکور و نتایج این مطالعه می‌توان این موضوع را مطرح کرد که CRP ممکن است مستقیماً در پاتوژنز آنژیواسکلروز دخالت نداشته باشد بلکه به عنوان یک مارکر التهاب در مواردی که

رابطه‌ای دیده نمی‌شود، ولی در خانمها این رابطه معنی‌دار می‌باشد ($P < 0/05$).

بحث

در ایجاد سندرمهای حاد کرونری مثل MI و unstable angina نقش التهاب به عنوان عامل تشدید کننده مشخص شده است (۹). CRP و سایر مارکرهای التهاب در مبتلایان به آنژیواسکلروز عروق کرونر سطح بالایی دارند. سطح این مارکرها در بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار بیشتر از بیماران مبتلا به آنژین پایدار است (۱۰).

سطح CRP یکی از عوامل مؤثر در تعیین پیش آگهی بیماران مبتلا به بیماری حاد کرونر می‌باشد (۱۱).

طبق بعضی از تحقیقات انجام شده CRP می‌تواند در زنان و مردان به ظاهر سالم، پیشگو کننده عوارض مرگ و میر قلبی در آینده باشد (۱۱).

در این مطالعه نمره نهایی مربوط به شدت آنژیواسکلروز و میانگین شدت تنگی عروق کرونرها در آقایان بیشتر از خانمها بود و این ممکن است مربوط به تأثیر ریسک فاکتورهای مختلف در این گروه از بیماران باشد. آقایان شرکت کننده در این مطالعه همگی سیگاری بودند در صورتی که خانمها هیچکدام سیگاری نبودند. وجود این ریسک فاکتور مهم ممکن است علت این تفاوت باشد.

درگیری عروق در آترواسکلروز را یک رابطه مستقیم در نظر گرفت و احتمالاً در این میان عوامل واسطه‌ای وجود دارند که در آینده نقش آنها مشخص خواهد شد.

پلاک آترواسکلروز ناپایدار شده و یا به آندوتلیوم آسیب رسیده است، به صورت یک پدیده ثانوی افزایش یابد. به هر حال با مطالعات موجود نمی‌توان رابطه بین CRP و شدت

منابع

1. Carpenter, Griggs, Ioscalzo: Cecil Essential of medicine. Saunders. Fifth ed 2001; 79-99.
2. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Frohlich M, Koenig W, Waltenberger J, et al C-Reactive protein frequently colocalizes with atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998; 18: 1386-92.
3. Ridker PM, Cushman M, Stamper MJ, Tracy RP, Henne CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*, 1998; 97(5): 125-8.
4. Pictila K, Harnoinen A, Hermens W. serum C-reactive protein and infarct size in myocardial infarct patients with a closed versus an open infarct related coronary artery after thrombolytic therapy *Bur Heart J*. 1993; 14(7): 915-9.
5. Ridker PM, Buring IB, Shih J, Matius M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*, 1998; 98: 731-3.
6. Mendall MA, strachan DP, But land BK, Ballam L, Mouis I, sweetnam, PM, Mortality and cardiovascular risk factors in men. *Bur Heart. J* 2000; 21: 1584-90.
7. Rifai. Iourbran R. Ya H. Asmi M. Iouma M. Inflammatoiy markers in men with angiographically-documented coronary heart disease. *Clin Chem* 1999; 45: 1967-1973.
8. Abdelmouttaleb I, Danchin N, Ilardo C, Amion-Gastin LC-reactive Protein and coronary artery disease: additional evidance of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. *Am Heart J*, 1999; 137: 346-351.
9. Russ R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Eng J Med*, 1999; 340: 115-26.
10. Luzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL. Prognostic value of C-reactive protein and serum amiloid a protein in severe unstable angina. *N Eng J Med*, 1994; 331:417-24.
11. Koenin W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from MO: FloIIICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg cohort study, 1984 to 1992. *Circ* 1999; 99: 237-42.
12. Azar RR, Aoun G, Fram DB, Waters DD, Wu AHB, Kiernan FJ. Relation of C-reactive protein to extent and severity of coronary narrowing in patients with stable angina pectoris or abnormal exercise test. *AM J Cardiol*, 2000; 86: 205-207.
13. Veselka J, Prochazkova S, Duchonova R, Bolomova L, Urbanova T, Tesar D, Honek T. Relationship of C-reactive protein to presence and severity of coronary atherosclerosis in patients with stable angina pectoris or a pathological exercise test. *Coron Artery Dis*, 2002; 13: 151-154.
14. Auer J. ET a: Relation of C-reactive protein levels to presence, extent and severity of angiographic coronary artery disease. *Indian Heart J*. 2002; 43: 284.
15. Hunt ME, O'malley PG, Vernalis MN, Feuerstein IM, Taylor A. C-reactive protein is not associated with the presence or extent of calcified subclinical atherosclerosis. *AM Heart J*, 2001; 141: 206-210.
16. Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP, Arnett DK, Peacock JM, Hong Y, et al. Association of C-reactive protein with markers of prevalence atherosclerotic disease. *AMJ Cardiol* 2001; 88: 112-117.