Archive of SID

مجله دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران
دوره ۶۳، شماره ۶، صفحات ۴۵۳ تا ۴۶۲، (سال ۱۳۸۴)

بررسی رابطه سطح سرمی آنتی‌نوکلئار آنتی‌بادی با تنگی عروق کرونر

دکتر اعظم کوه‌کن (پزشک عمومی)، دکتر مصطفی معین (استاد)*، دکتر مرجان میرزاطاهری (پزشک عمومی) ، دکتر زهرا پورپاک (دانشیار)، دکتر انوشیروان کاظم‌نژاد ***(Ph.D)، دکتر صدیقه شمس (Ph.D)****، دکتر رضا آقانوری (پزشک عمومی) ، دکتر سیدعلی متینی (متخصص)*****

* متخصص کودکان، فوق تخصص ایمونولوژی بالینی، آلرژی، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران
** پزشک و Ph.D ایمونولوژی، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران
*** گروه آمار، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس
**** گروه بیوشیمی، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران
***** مرکز تحقیقات قلب و عروق، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: بیماریهای قلبی- عروقی بخصوص بیماری ایسکمیک قلبی ازشایعترین علل مرگ و میر و ناتوانی در جهان می‌باشد. علاوه بر عوامل خطر ساز شناخته شده، امروزه به نقش سیستم ایمنی توجه شده است و آنتی‌نوکلئار آنتی‌بادی (**ANA**) به عنوان یک عامل خطر سازبرای مطرح بیماری‌های قلبی- عروقی مطرح شده است .مطالعه حاضر به هدف بررسی ارتباط ANA با تنگی عروق کرونر انجام شده است .

مواد وروشها: در این پژوهش ۳۰ بیمار مبتلا به تنگی عروق کرونر (با تنگی بیش از ۵۰٪ در حداقل یکی از ۳ رگ اصلی به عنوان CADمثبت تلقی شدند) شامل۱۴ مرد و ۱۶ زن انتخاب گردیدند و با گروه شاهد (افرادی که براساس آنژیوگرافی تنگی عروق کرونر نداشتند به عنوان CAD منفی تلقی شدند) از نظر سن و جنس تطبیق داده شدند. برای هر فرد یک پرسشنامه شامل اطلاعات دموگرافیک و سوابق بالینی تکمیل گردید معاینات بالینی شامل اندازه‌گیری فشارخون سیستولی، دیاستولی انجام شد و نمونه‌گیری خون ناشتا جهت انجام آزمایش‌های FBS، TG، HDL، LDL، توتال کلسترول و ANA (با روش الایز) انجام شد.ANA طبق دستورالعمل کیت مربوطه با مقدار ۱/۲ و بالاتر به عنوان مثبت تلقی شد. داده‌ها مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت .

یافته‌ها: در گروه بیمار ۲ نفر (۶/۷ ٪) دارای تیتر مثبت و در گروه کنترل یک نفر (۳/۳٪) دارای تیتر مثبت ANA بودند که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. از سایر متغیرها اختلاف میانگین معنی دار در مورد توتال کلسترول(P= 0.009)با Ejection Fraction (P=0.026) و فشار خون سیستولی (P>0.000) و فشار خون دیاستولی (P=0.015) دیده شد. تیتر مثبتANA ارتباطی با سیگار کشیدن و دیابت نداشت ولی با سابقه فامیلی مثبت CAD ارتباط نشان داد.

نتیجه گیری و توصیه ها:سطح سرمی ANA که شاخص بیماریهای اتوایمیون بخصوص لوپوس اریتماتوس (SLE) است ارتباطی با پیدایش پلاک اترواسکلروز نشان نداد،اما سطح سرمی آن در گروه بیمار بالاتر از کنترل بود. با توجه به نتایج متناقض دیگر مطالعات و نیز اینکه همواره در مطالعات مشابه به سطح سرمی ANA در افراد گروه بیمار بیش از گروه کنترل بوده است لزوم مطالعه‌ای با حجم نمونه بیشتر لازم است .همچنین بررسی ارتباط سایر اجزا سیستم ایمنی با بیماریهای قلبی عروقی توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: آنتی‌نوکلئار آنتی‌بادی، تنگی عروق کرونر، توتال کلسترول

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

بیماریهای عروق قلبی (Coronary Artery Disease) بخصوص بیماری ایسکمیک قلبی ازشایعترین علل مرگ و میر و ناتوانی در جهان می‌باشد (۲،۱). برطبق آمار سازمان جهانی بهداشت، بیماریهای قلبی عروقی علت مرگ ۱۴/۷ میلیون نفر در سال ۱۹۹۰ و ۱۷ میلیون نفر در سال ۱۹۹۹گزارش شده است (۳). باگسترش شهرنشینی ،کاهش بیماریهای واگیردار ، تغییرهرم سنی و تغییر شیوه های زندگی در کشورهای در حال توسعه (منجمله ایران) موجب افزایش بیماری عروق کرونر دراین کشورها نیز شده است. نه تنها شیوع بالا و در حال افزایش بیماری عروق کرونر بلکه هزینه‌ها و میزان بالای مرگ و میر و نا توانی ناشی از آن توجه جدی محققان را به خود جلب نموده است. عامل ایجاد ایسکمی میوکارد تنگی ارگانیک شرائین کرونر ثانوی به اترواسکلروز است. آترواسکلروز یک روند هیستوپاتولوژیک پیچیده و پیشرونده می‌باشد که به عنوان مهمترین مرحله مستعد کننده در ایجاد ناتوانی و مرگ و میر ناشی از بیماریهای عروق کرونر د رنظر گرفته می‌شود (٤). در سالهای اخیر علاوه بر عوامل خطر ساز اصلی و سنتی شناخته شده (سیگار، دیابت، پرفشاری خون،چربی خون بالا، سابقه خانوادگی بیماری عروق کرونر) (۵-۸)، فاکتورهای دیگری همچون عفونتها، التهاب و فاکتورهای اتوایمون به عنوان عوامل خطر ساز مطرح شده است (۹) و هر ٤ شرطی که برای ایجاد وضعیت اتوایمون در بدن تعریف شده است و نیز همه بازوهای سیستم ایمنی شامل اجزا سلولار، اتوآنتی ژنها و اتوآنتی بادی‌ها نقشی در آترواسکلروز ایفا می‌کنند. یکی از سؤالاتی که در زمینه آترواسکلروز مطرح می‌باشد این است که آترواسکلروز به عنوان یکی از وضعیتهای اتوایمیون عمدتاً یک بیماری اتوایمیون هومورال است یا سلولار؟ در آترواسکلروز همانند بسیاری از بیماریهای اتوایمیون ممکن است هر دو جزء ایمنی سلولار و هومورال در پاتوژنز نقش داشته باشد (۱۰).

آنتی‌نوکلئار آنتی‌بادی (ANA) گروهی از پادتن‌ها هستند که مشخصه بیماری لوپوس می‌باشد و همچنین در بیماری‌های اتوایمون یافت می‌شود. ANAدر بیماران مبتلا به SLE، آرتریت روماتوئید، اسکلرودرمی، JRA، هپاتیت مزمن فعال، مصرف بعضی داروها، بعضی بدخیمی‌ها و عفونتها و سالمندی مشاهده می‌شود (۱۱-۱۴).

آترواسکلروز تشدید یافته در بیماران با لوپوس اریتماتوزو سندرم آنتی فسفولیپید ممکن است ناشی از شیوع بالای ریسک فاکتورهای سنتی در این بیماران و همچنین ناشی از وجود آنتی کاردیولیپین و anti-ß$_2$GPI antibodies باشد (۱۵). ANA ممکن است در تشدید آتروسکلروز در بیماریهای قلبی- عروقی نقش داشته باشد. ارتبا ط ANA با آترواسکلروز این احتمال را مطرح می‌کند که این آنتی بادی در اتروژنز یا آترو اسکلروز همانند سایر بیماریهای اتوایمیون و التهابی مانند واسکولیت نقش دارد. Grainger and Bethell شواهدی مبنی بر افزایش سطح ANA در بیماران با آترواسکلروز پیشرفته را گزارش کرده‌اند (۱٦). باتوجه به این که مطالعات در این زمینه زیاد نمی‌باشد ونیز نتایج متناقض می‌باشد، مطالعه حاضر با هدف بررسی رابطه سطح سرمی آنتی‌نوکلئار آنتی‌بادی (ANA) با تنگی عروق کرونرطراحی شده است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از افراد مبتلا به تنگی عروق کرونر مراجعه کننده به بخش آنژیوگرافی بیمارستان امام خمینی که واجد معیار پذیرش (زنان و مردان < ۳۰ سال، نمونه‌های گروه مورد باید براساس یافته‌های آنژیوگرافی CAD مثبت باشند، نمونه‌های گروه شاهد باید براساس یافته‌های آنژیوگرافی CAD منفی باشند) و فاقد معیارهای عدم پذیرش در مطالعه (مصرف داروهای پروکائین آمید، هیدرالازین، OCP و داروهای ضد تشنج در ۳ ماه اخیر، بیماران با پیوند اعضاء، سابقه بیماری اتوایمیون در بستگان درجه اول، سابقه MIدر سه ماهه اخیر و سابقه ابتلا به بیماریهای روماتیسمی ونارسائی کلیوی و کبدی در٦ ماه گذشته) بودند به روش غیراحتمالی و توالی آسان نمونه‌گیری به عمل آمد.جمع اوری اطلاعات

www.SID.ir

Archive of SID

بالینی بر اساس یک پروتکل مشترک و پرسش نامه کدبندی شده انجام گرفت.. برای هر فرد پس از ورود به مطالعه یک پرسشنامه که شامل مشخصات دموگرافیک (سن و جنس) و سوابق پزشکی (وضعیت سیگار کشیدن، داروهای مصرفی، سابقه MI، دیابت، پرفشاری خون) توسط پزشک همکار طرح تکمیل گردید عادت سیگار کشیدن به ۳ گروه طبقه‌بندی شد: کسانی که در طول یک ماه قبل از مطالعه هر روز یک یا بیش از یک نخ سیگار کشیده‌اند (Active smoking)، کسانی که قبلا سیگاری بوده و از حداقل یک ماه قبل از آنژیو گرافی کشیدن سیگار را ترک کرده‌اند (Ex- smoking) و کسانی که هرگز به طور مرتب روزی یک نخ، سیگار نکشیده‌اند غیر سیگاری (Never smoking) نامیده شدند. معاینات بالینی شامل اندازه‌گیری فشارخون دیاستولی و سیستولی انجام شد و از هر فرد قبل از انجام آنژیوگرافی و تزریق هر گونه ماده حاجب یا هپارین یک نمونه خون پس از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی برای انجام آزمایشات شامل قند خون ناشتا (FBS)، تری گلیسیرید (TG)، کلسترول تام(T-Chol)، LDL-C، HDL-C و ANA گرفته شد سرم‌ها پس از جمع آوری در یخچال C° ۷۰- نگهداری شد. آنژیوگرافی توسط همکار متخصص قلب و عروق و بر اساس پروتکل Gensini Score انجام شد (۱۷)ومیزان تنگی عروق کرونر تعیین گردید. افراد با تنگی بیش از ۵۰٪ در حداقل یکی از ۳ رگ اصلی به عنوانCAD مثبت تلقی شدند. سپس این افراد از نظر سن و جنس با گروه شاهد (افرادی که براساس آنژیوگرافی تنگی عروق کرونر نداشتند CAD منفی تلقی می‌شدند) تطبیق داده شدند. اندازه گیری تیتر ANA در آزمایشگاه مرکز تحقیقات ایمونولوژی آسم و آلرژی با کیت ORGENTEC Diagnostic GmbH و به روش الیزا طبق دستور العمل دفترچه راهنمای کیت مزکور انجام شد و نتایج بصورت کمی (گزارش تیتر) ثبت شد سپس طبق راهنمای دفترچه مقادیر گزارش شده وبا فرمول زیر به صورت کیفی (مثبت ـ حدواسط ـ منفی) نیز گزارش شد.

۱. تیترهای ANA که زیر مقدار ۱بودند منفی گزارش می‌شدند.

۲. تیترهای ANA که بین ۱/۲-۱باشند حد واسط گزارش می‌شدند.

۳. تیترهای ANA که مقدار ۱/۲و بالاتر داشتند مثبت گزارش می‌شدند.

تحلیل اطلاعات فوق که از پرسش نامه‌ها و انجام آزمایشات بیوشیمیایی و انجام آزمایش تعیین تیتر ANA بدست آمده بود در کد شیت‌ها ثبت و سپس توسط متخصص آمار و توسط نرم افزار SPSS انجام شد. متغیرهای کمی به صورت (انحراف معیار ± میانگین) و نتایج متغیرهای کیفی به صورت درصد بیان شد. برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه مورد و شاهد از آزمون آماریt -test و بین درجات مختلف درگیری عروق (برحسب تعداد رگ درگیر) آزمون ANOVA استفاده شد سطح معنی دار آماری P< 0.05 در نظر گرفت شد.

یافته‌ها

در این مطالعه تعداد ۳۰ بیمار مبتلا به CAD (شامل ۱۴ مرد و ۱۸ زن) که بطریق آنژیوگرافی و به روش Genisini Score ثابت شده بودند انتخاب شدند و با ۳۰ نمونه از گروه کنترل که از نظر سن و جنس تطبیق داده شده بودند مورد مقایسه قرار گرفتند طیف سنی گروه بیمار از ۳۵ تا ۶۷ با میانگین سنی ۸/۱۱ ±۵۴/۵ وطیف سنی گروه کنترل از ۳۵ تا ۷۲ با میانگین سنی ۶/۸۶± ۵۵/۸ بودند. آزمون آماری t نشان داد که هر دو گروه در یک طیف سنی مشابه قرار داشتند (P=0.49)

جدول ۱ نشان می‌دهد که اختلاف معنی داری بین موارد مثبت تیتر ANA بین دوگروه مورد وشاهد وجود ندارد.

همانگونه که آزمون آماری t در جدول ۲ نشان می‌دهد، اختلاف معنی داری در میانگین تیتر ANA بین دو گروه بیمار وکنترل وجود ندارد(p=0.5) در حالی که اختلاف معنی دار در میانگین T-Chol(P=0.009) و نیز فشار خون سیستولی (P = 0.000) وفشار خون دیاستولی (P=0.015) ونیز در(P=0.026) EF (Ejection Fraction) بین دو گروه مشاهده شد.

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱- مقایسه موارد مثبت تیتر ANA بین دو گروه کنترل و بیمار

گروه ANA	گروه مورد	گروه کنترل	نتایج
مثبت	۲ (٪۶/۷)	۱(٪۳/۳)	۳ (٪۵)
منفی	۲۸ (٪۹۳/۳)	۲۹ (٪۹۶/۷)	۵۷ (٪۹۵)
نتایج	۳۰ (٪۱۰۰)	۳۰ (٪۱۰۰)	۶۰ (٪۱۰۰)

جدول ۳ نشان می‌دهد که اختلاف معنی داری در میانگین تیتر ANA در گروه بیمار و به تفکیک تعداد رگ درگیر وجود ندارد(P=0.49) ونیز اختلاف معنی دار در میانگین سایر متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی دیده نمیشود.

همچنین اختلاف معنی داری در میانگین تیتر ANA بین دو گروه کنترل و سه رگ درگیر وجود ندارد.(P=0.63) در مورد سایر متغیرها تنها اختلاف معنی دار در میانگین T-Chol با (P =0.03) و EF با(P =0.03) و فشار خون سیتولی با (P =0.01) دیده می‌شود (جدول ٤).

جدول ۵ نشان میدهد اختلاف معنی داری در موارد مثبت تیتر ANA بین دو گروه کنترل و سه رگ درگیر دیده نمی‌شود (P =0.54). لکن هر دو مورد مثبت ANA در گروه بیمار متعلق به گروه ۳ رگ درگیر مشاهده شد به عبارتی در افرادیکه بیماری ایسکمیک قلبی شدید دارند.

بین دو گروه بیمارو کنترل تفاوتی از لحاظ سیگار کشیدن وجود نداشت (P=0.428).

بین دوگروه بیمار وکنترل تفاوتی از لحاظ داشتن سابقه دیابت در دو گروه بیمارو کنترل دیده نمی‌شود (P=0.141).

ارتباط معنی‌داری در رابطه با سابقه فامیلی مثبت بیماریهای ایسکمیک قلبی در بین دو گروه وجود داشت (P> 0.05).

جدول ۲- مقایسه متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی بین دو گروه کنترل و بیمار

گروه Variable	مورد Mean±Sd	کنترل Mean±Sd	P- value
ANA	۰/۷۹۵±۰/۲۹	۰/۷۴۷±۰/۲۶	۰/۵
Age(year)	۵۴/۵۰±۸/۱۱	۵۵/۸۳±۶/۸۶	۰/۴۹۵
Number of vessels(No)	۳/۰۹۷±۲/۴۴	۰/۰±۰/۰	۰/۰۰
Genisini Score	۴۲/۹۳±۳۶/۳۶	۰/۰±۰/۰	۰/۰۰
TG(mmol/l)	۲۲۲/۸۷±۱۴۸/۶۴	۲۰۲/۹±۱۱۹/۲۵	۰/۵۷
T-Chol(mmol/l)	۲۵۴/۲۷±۵۶/۶۲	۲۰۹/۹±۴۳/۵۶	۰/۰۰۹
HDL(mmol/l)	۴۶/۶±۱۱/۵	۴۷/۹۴±۱۳/۱۷۵	۰/۳۰۶
LDL(mmol/l)	۱۱۷/۸±۴۵/۲	۱۰۶/۳±۴۱/۵	۰/۳۰۵
FBS(mg/dl)	۱۱۵/۷۱±۸۲/۸۴	۱۲۳/۳±۴۳/۹۶	۰/۶۶
Systolic BP(mmHg)	۱۳۶/۴۳±۱۷/۸۹	۱۱۶/۶۷±۱۷/۸۷۵	۰/۰۰۰
Diastolic BP(mmHg)	۸۲/۸۶±۱۳/۰۱	۷۵/۳۳±۹/۷۳	۰/۰۱۵
EF	۴۸/۰۴±۱۲/۸۶	۶۲/۰±۴/۴۷	۰/۰۲۶
Number of cigarettes per day (No)	۵/۲۷±۱۲/۷۷	۴/۵۰±۸/۱۳	۰/۷۸۶

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۳- مقایسه متغیر های بالینی و آزمایشگاهی بین دو گروه کنترل و بیمار به تفکیک تعداد رگ درگیر

P_value	One-vessel Mean±Sd	Two-vessel Mean±Sd	Three-vessel Mean±Sd	Group Variable
۰/۴۹	۰/۶۵±۰/۲۱	۰/۸۶±۰/۰۱	۰/۷۹±۰/۳۶	ANA
۰/۳	۵۴/۷۵±۱/۵	۵۱±۸/۸۹	۵۵/۸۲±۸/۳۳	Age(year)
۰/۰۵	۵/۶۲۵±۶/۹۴	۲۷/۶۱±۳۹/۲۹	۵۹/۸۲±۳۵/۶۹	Genisini score
۰/۶۳	۱۶۴/۵±۷۸/۰۴	۲۵۱/۵۶±۲۲۶/۶۹	۲۲۱/۴۱±۱۰۹/۰۶	TG (mmol/l)
۰/۷۲	۲۲۹/۷۵±۹/۵	۲۵۶/۶۷±۶۶/۷۵	۲۴۲/۸۸±۵۸/۵۳	T-Chol (mmol/l)
۰/۹۱	۱۰۰±۱۰/۶۱	۱۱۴/۷۸±۳۹±۲۹	۱۲۰/۴۷±۱۱۰/۶۵	FBS (mg/dl)
۰/۳۷	۱۳۰/۰±۸/۱۶۵	۱۴۳/۷۵±۲۶/۱۵	۱۳۴/۳۷۵±۱۴/۱۳	Systolic BP (mmHg)
۰/۲۴	۸۵±۱۲/۹۱	۸۸/۷±۱۵/۵۳	۷۹/۳۸±۱۱/۲۴	Diastolic BP (mmHg)
۰/۷۲	۵۳/۳۳±۱۶/۰۷	۴۸/۵۷±۸/۱	۴۶/۵۴±۱۴/۴۹	EF
۰/۵۲	۵/۳۴±۹/۷	۹/۵۷±۲۲/۳۹	۴/۸۳±۷/۵	Number of cigarettes per day(No)

جدول ۴- مقایسه متغیر های بالینی و آزمایشگاهی بین گروه سه رگ در گیر و بیشتر با گروه کنترل

P- value	Control Mean ± Sd	Three-vessel Mean ± Sd	Group Variable
۰/۶۳	۰/۷۴۷±۰/۲۶	۰/۷۹۵±۰/۲۹	ANA
۰/۹۹۷	۵۵/۸۳±۶/۸۶	۵۴/۵۰±۸/۱۱	Age(year)
۰/۰	۰/۰	۳/۰۹۷±۲/۴۴	Number(No)
۰/۰	۰/۰	۴۲/۹۳±۳۶/۳۶	Genisini score
۰/۶	۲۰۲/۹±۱۱۹/۲۵	۲۲۲/۸۷±۱۴۸/۶۴	TG(mmol/l)
۰/۰۳	۲۰۹/۹±۴۳/۵۶	۲۵۴/۲۷±۵۶/۶۲	T-Chol(mmol/l)
۰/۹	۱۲۳/۳±۴۳/۹۶	۱۱۵/۷۱±۸۲/۸۴	FBS(mg/dl)
۰/۰۱	۱۱۶/۶۷±۱۷/۸۷۵	۱۳۶/۴۳±۱۷/۸۹	Systolic BP(mmHg)
۰/۲۱	۷۵/۳۳±۹/۷۳	۸۲/۸۶±۱۳/۰۱	Diastolic BP(mmHg0
۰/۰۳	۶۲/۰±۴/۴۷	۴۸/۰۴±۱۲/۸۶۰	EF
۰/۹۶	۴/۵۰±۸/۱۳	۵/۲۷±۱۲/۷۷	Number of cigarettes per day (No)

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۵- مقایسه موارد مثبت تیتر ANAدر گروه بیمار به تفکیک رگ درگیروگروه کنترل

گروه ANA	Three-vessel	کنترل	نتایج
مثبت	۲ (٪۱۱/۸)	۱ (٪۳/۳)	۳ (٪۶/۴۵)
منفی	۱۵ (٪۸۸/۲)	۲۹ (٪۹۶/۷)	۴۴ (٪۹۳/۶)
نتایج	۱۷ (٪۱۰۰)	۳۰ (٪۱۰۰)	۴۷ (٪۱۰۰)

بحث

مطالعاتی که به امر بررسی نقش احتمالی ANA در ایجاد بیماری ایسکمیک قلبی پرداخته‌اند محدود وحتی با نتایج متناقض همراه بوده است که شاید بخشی از این تفاوتها ناشی از شرایط مختلف حاکم بر مطالعات انجام شده باشد. لذا مطالعه حاضر به نحوی طراحی شد که ضمن احراز شرایط لازم جهت یک پروژه تحقیقاتی و مشابهت با طرح های قبلی نواقص مطالعات پیشین را بپوشاند. مطالعهBrusca و همکارانش بعلت انتخاب ناهمگون گروه مورد از افرادی با سابقه Myocardial Infarction (MI) , Ischemic Stroke (IS) و نیزTransient Ischemic Attack (TIA)و نیز انتخاب گروه شاهد و اساس معیارهای بالینی و نه آنژیوگرافی دارای ابهاماتی بوده است (۱۸).

از طرفی مطالعه Grainger و همکارانش که سعی در انتخاب افراد گروه بیمار و کنترل بر اساس یافته های آنژیوگرافی داشتند تا با استفاده از یک روش تشخیصی (که بطور مستقیم و مشخص پلاک اترواسکلروز را می نماید) احتمال هر گونه تداخل افراد در گروه شاهد و مورد را منتفی کنند. لکن بعلت انتخاب نمونه‌ها به صورت consecutive امکان مشابه سازی سن وجنس را در دو گروه مورد و شاهد از دست داده‌اند (۱۶).

Brusca و همکارانش گزارش کردند که موارد مثبت ANA در گروه بیمار از گروه کنترل اختلاف معنی‌داری ندارد. عنایت به نحوه گزینش گروه کنترل این انتقاد را به این مطالعه وارد کرده است که شاید درصدی از موارد مثبت تیتر ANA در گروه کنترل، در واقع افرادی باشند که اگر آنژیوگرافی می شدند دارای پلاک اترواسکلروز بوده و بالطبع در گروه بیمار قرار می گرفتند و باکاسته شدن از موارد مثبت تیتر ANA در گروه کنترل و افزوده شدن این موارد مثبت به گروه بیمار اختلاف آماری تیتر مثبتANA در دو گروه بیمار و کنترل معنی‌دار می‌شد.

لازم به ذکر است که روند اترواسکلروز یک پروسه مزمن است که می تواند درافراد حتی قبل از بروز علائم بالینی وجود داشته باشد. امروزه تنها روش تشخیصی حساس ومطمئن بخصوص در افرادی که هیچ گونه علائم بالینی دال بربیماریهای ایسکمیک قلبی ندارندانجام آنژیوگرافی است که میتواند بطور مستقیم ساختمان پلاک انسدادی اترواسکلروز را بنماید.

در مطالعه Grainger نیز بعلت انتخاب نمونه به فرم Consecutive سبب شده تا نمونه‌ها ی دو گروه از لحاظ تعداد، سن وجنس مشابه نباشند لذا ۴۰ نفر گروه بیمار با میانگین سنی بیشتر نسبت به ۳۰ نفر از گروه کنترل وارد مطالعه شده‌اند . هر چند، Grainger استدلال کرده که علیرغم این تفاوت سنی (که خود می تواند عامل تعداد موارد مثبت بیشتر در گروه بیمار باشد) میزان شیوع مثبت ANA درگروه بیمار مشابه میزان شیوع مثبت ANA درسایر بیماریهای اتوایمیون است و از طرفی میزان شیوع مثبتANA در گروه کنترل مشابه میزان شیوع مثبت ANA در افراد سالم جامعه در همان رده سنی است. به این ترتیب وی خطای اندازه‌گیری خود را توجیه میکند.

به هر حال در هر دو مطالعه جهت اندازه گیری ANA از روش Immunoflurosent in HPE-2000 Cell استفاده شد که روشی است که انجام آن نیاز به تجهیزات وتبحر فرد انجام دهنده دارد و ممکن است نتایج مختلف توسط افراد مختلف به صورت مختلف گزارش شود. حتی گروه Grainger با عنایت به این امر اندازه گیری را توسط ۲فرد بطور جداگانه انجام داده و مواردی نیز اختلاف نتایج را داشته لذا به نظر نمیرسد اندازه گیری ANA به روش فوق علیرغم حساسیت بالا در سطح وسیعی از جامعه کاربرد بالینی مقبولی بیابد.

www.SID.ir

Archive of SID

عنایت به نواقص فوق ما رابر آن داشت تا خود مطالعه مشابه ولی با شرایط جدید طراحی نمائیم دراین مطالعه اولا" تمامی افراد گروه بیمار و کنترل می بایست بر اساس معیارهای آنژیوگرافی انتخاب شوند تا تداخل نمونه های گروه بیمار به کنترل به فرم کاذب کاملا" منتفی باشد. نیز هر دو گروه از لحاظ سنی وجنسی مطابقت داده شدند.به نحوی که در هر گروه ۱٤ مرد و۱۸ زن وجود داشت ومیانگین سنی گروه مورد ٥٤/٥٠ و گروه شاهد ٥٥/٨٣ بود لذا تفاوت معنی داری از لحاظ سن و جنس بین دو گروه مشاهده نمی‌شود (جدول۱ و ۳).

از طرفی بجای استفاده از روش Immunoflurosent s in HEP -2000 cell از روش الیزا با کیت Orgentec Diagnostic GmbH استفاده شد که ضمن داشتن حساسیت بالا در سطح وسیعی از نمونه‌ها قابل انجام بوده و نتایج توسط افراد مختلف بطور مشابه گزارش می شود.لذا نتایج این تحقیق می توانست مسئله تناقضات در امر وجود نتایج مطالعات قبلی را مرتفع کند.

درقسمت نتایج و تحلیل داده‌ها دیدیم که هر چند درصد تیتر مثبت ANA در گروه بیمار٦/٠٪ و در گروه کنترل۳/۳٪ بود لکن تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت در عین حال لازم به ذکر است تاکنون در دو مطالعه که به اندازه گیری سطح ANA درافراد سالم و مبتلا به IHD پرداخته‌اند، که هر چند در هردو مطالعه تفاوت آماری معنی داری از لحاظ تیتر مثبت ANA در بین دو گروه مشاهده نشد. لکن همواره موارد مثبت تیتر ANA در گروه بیمار از گروه کنترل بیشتر بوده است. برای مثال درمطالعه Potocka- Plazak و همکارانش ANA در ٤٢/١٪ موارد در گروه IHD و در مقایسه با ٥/٣٪ موارد مثبت در گروه افراد سالم گزارش شده است (۱۹).

نیز در مطالعه Bruscaوهمکارانش ANAدر ۳۲٪ موارد گروه بیمار و در ۲٦٪ در گروه کنترل مثبت بوده است. یعنی همواره میانگین تیتر مثبت ANA درگروه بیمار از کنترل بیشتربوده است، هر چند این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نباشد (۱۸).

مطالعه حاضر نیز به لحاظ بیشتر مثبت بودن تعداد موارد ANA در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل حائز اهمیت است. هر چند متاسفانه آمار میزان مثبت بودن ANA در سطح افراد سالم جامعه و نیز درافراد مبتلا به بیماریهای اتوایمیون در ایران در دسترس نمی‌باشد، طبق گزارش‌های دیگر کشورها درصد مثبت شدن ANA از رقم ۳/۳٪ (که درصد مثبت شدن تیتر ANA در گروه کنترل این مطالعه بوده بیشتر می است. برای مثال در بیماریهای اتوایمیون شیوع ANA در افراد مسن (۳۷-۱۰ درصد) در مقایسه با افراد جوان (٦-۰ درصد) به طور معنی داری بیشتر است (۲۰).

مطالعه Grainger و همکارانش تنها مطالعه‌ای است که تاکنون توانسته به نتایج متفاوت حاکی از اختلاف معنی دار آماری در موارد مثبت ANA در دو گروه کنترل و بیمار دست یابد . لکن توجه به این نکته ضروری است که در این مطالعه افراد گروه بیمار حتما" دچار بیماریهای ایسکمی قلبی شدید یعنی حتما" دارای ۳ رگ درگیر بوده‌اند ولی در مطالعه حاضر بیماران با تنگی در ۱و۲و۳ رگ بررسی شده‌اند که تمام موارد مثبت ANA در گروه سه رگ درگیر مشاهده شد که این نتیجه می‌تواندمشابه نتایج Graiger باشد و نیاز به بررسی بیشتر می‌باشد که با افزایش حجم نمونه در گروه ۳ رگ درگیر شاید بتوان به نتایج مشابه دست یافت.

این که تیتر مثبت ANA همواره در گروه بیمار از کنترل بیشتر است (هر چند اختلاف آماری معنی‌داری ندارد) مؤید نقش انکارناپذیر سیستم ایمنی در بروز پدیده اترواسکلروز است و می‌تواند فرضیه ماهیت اتوایمیون بودن اترواسکلروز را تقویت کند. اما این که ANA و یا پدیده های خود ایمن سبب شروع واکنش های اولیه می شوند؟ یعنی با ایجادآسیب عروقی مکانیزم‌های پیچیده مرتبطی (را که قبلا" از آن‌ها یاد کردیم) فرا می‌خوانند که سبب پیش راندن پروسه تشکیل پلاک اترواسکلروز می‌شود. یا این که پدیده اتوایمیون نقش کمکی واضافی در کنار سایرمکانیزم‌ها ایفا می‌کنند هنوز مشخص نشده است.

اگر فرض کنیم تحریک واسطه های التهابی و حضور رد پای عوامل پروسه های خود ایمنی در جریان بیماریهای ایسکمیک قلبی ناشی از آسیب اولیه عروقی با علتی غیر از مکانیزم های ایمنی است که سبب expose شدن آنتی ژنهای نهفته جدار عروق به سیستم ایمنی تحت عنوان نئوآنتی ژن

www.SID.ir

Archive of SID

می‌شوند باید درسابقه افرادگروه بیمار که تیتر ANA مثبت داشته اند، بطور معنی داری سابقه MI بیشتر یافت شود. درمطالعه حاضر مشاهده شد که هیچکدام از دو مورد مثبت گروه مورد، سابقه MI راذکر نکرده بودند.

در مطالعه Grainger نیز به یافته مشابه دست یافته بودند یعنی سابقه وجود انفارکتوس حاد با مثبت شدن ANA در افراد ارتباط آماری معنی‌داری نداشته است.

Grainger وهمکارانش این طور توجیه می کنند که شاید ایسکمی‌های راجعه وخفیف که علائم بالینی ایجاد نمی‌کنند توانایی ایجاد آسیب عروقی ونمایان کردن آنتی ژنهای خودی و راه‌اندازی فرایندهای خودایمنی را داشته باشند.

همچنین مقایسه تیتر مثبت ANA در گروه بیمار به تفکیک تعداد رگ درگیر انجام شد. میانگین تیتر ANA در گروه دو رگ درگیر بیشتر از گروه سه رگ درگیر یا بیشتر بود و دراین گروه نیز میانگین تیتر مثبت ANA از گروه یک رگ درگیر بیشتر بود ولی تفاوت آماری معنی‌داری دیده نشد (P>۰/۴۹). نتایج فوق میتواند به این معنا باشد حوادث ایسکمیک راجعه تحت بالینی در عرضه آنتی‌ژن‌های مخفی سیستم قلبی عروقی به دستگاه ایمنی موفق‌تر از نکروز حاد میوکارد عمل میکنند و شاید علت آن پر سر و صدا بودن انفارکتوس حاد میوکارد و جلب درمانهای مختلف از جمله درمانهائی که بطور مستقیم یا غیرمستقیم اثر ضد التهابی دارند باشد.

مطالعات حاکی از آن می باشند که مصرف سیگار قادر به مثبت کردن ANA در افرادبدون حضور بیماریهای اتوایمیون زمینه ای می‌باشد (۲۱). هر دو مورد مثبت ANA در گروه بیمار هرگز سیگار نمی کشیده اند و یک نفر مثبت گروه کنترل نیز قبلاً سیگاری بوده، لذا به هیچ وجه مثبت بودن ANA در افراد گروه بیمار بعلت سیگار نبوده واین یافته می تواند در جهت تعمیم ارتباط تیتر مثبت ANA و وجود ارتباط خود ایمنی با بیماری ایسکمی قلبی بکار گرفته شود.

مقایسه سایر پارامترهای بالینی و ازمایشگاهی حاضر با نتایج مطالعه Grainger حاکی است که تفاوت اماری معنی‌دار تنها در مورد HDL و TG دیده می‌شود و این تفاوتها در مورد T-chol و فشار خون سیستولی و فشار خون دیاستولی (مقادیری که تفاوت انها در مطالعه ما معنی‌دار بود) دیده نمی شود. از طرفی در این مطالعه تفاوت موارد مثبت ANA دردو گروه کنترل و بیمار مثبت بود، لذا می‌توان این طور نتیجه گرفت عوامل تاثیر گذار مختلف در ایجاد پلاک اترواسکلروز در دو نژاد ایرانی و انگلیسی متفاوت است و شاید این به تفاوت‌های ژنتیکی که بعضا کنترل سیستم ایمنی را بر عهده دارند مربوط شود یعنی شاید بتوان قضاوت کرد که زمینه‌های ایمونولوژیک قویتر بر حسب تفاوتهای نژادی که از طریق ژن‌ها اعمال می‌شوند در ایجاد اترو اسکلروز نقش داشته باشد این می‌تواند به نفع پدیده علتی بودن Causative سیستم ایمنی در ایجاد آترواسکلروز باشد.

دیدیم تیتر مثبت ANA در گروه بیمار همواره از گروه کنترل بیشتر است (هر چند اختلاف همیشه معنی‌دار نمی‌باشد) اما نماینده رد پای سیستم ایمنی وپدیده های خود ایمن می باشد. نتایج متفاوت از مطالعات گوناگون و نیز عدم وجود مطالعه کوهورت با تعداد نمونه بیشتر که با قطعیت ارتباط و یا عدم ارتباط ANA را در بیماران قلبی بنماید و نیز عدم وجود مطالعه‌ای که به بررسی ارزش احتمالی پیش گوئی کننده ANAدر سندرم‌های کرونری پرداخته باشد نیاز به مطالعات تکمیلی بعدی را امری ضروری میسازد. اخذ نتیجه فوق مشوقی است جهت طراحی مطالعات مشابه و استفاده ازتجارب حاضر جهت پرهیز از مشکلات و نواقص و وصول به نتایج مستدل‌تر و پاسخگوتر وراهگشا در این امر.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از زحمات سرکار خانم دکتر ناهید نوربخش و خانم شیوا ثقفی در انجام آزمایشات وکلیه پرسنل مرکز تحقیقات و بیماران که در انجام این پژوهش نقش داشتند تشکر و قدر دانی می‌نمایند.

www.SID.ir

Archive of SID

منابع

1. Hauser ER, Mooser V, Crossman DC, Haines JL, Jones CH, Winkelmann BR, Schmidt S, Scott WK, Roses AD, Pericak-Vance MA, Granger CB, Kraus WE. Design of the Genetics of Early Onset Cardiovascular Disease (GENECARD) study. Am Heart J. 2003 Apr;145(4):602-13.

2. Okrainec K, Banerjee DK, Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing world. Am Heart J. 2004 Jul;148(1):7-15.

3. World Health Report. Mental Health: New Understanding, New Hope. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001; 144–14.

4. Atherosclerosis. Ann Rheum Dis. 2002 Feb;61(2):97-9.

5. Sherer Y, Shoenfeld Y. Bonow RO, Smaha LA, Smith SC Jr, Mensah GA, Lenfant C.World Heart Day 2002: the international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic. Circulation. 2002 Sep 24;106(13):1602-5.

6. Kannel WB.The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. J Gend Specif Med. 2002 Mar-Apr;5(2):27-37.

7. Fuentes R, Uusitalo T, Puska P, Tuomilehto J, Nissinen A. Blood cholesterol level and prevalence of hyper cholesterolemia in developing countries: a review of population-based studies carried out from 1979 to 2002. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2003 Dec;10(6):411-9.

8. Rao GH, White JG. Coronary artery disease: an overview of risk factors. Indian Heart J. 1993 May-Jun;45(3):143-53.

9. Shoenfeld Y, Sherer Y, Harats D. Atherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. Trends Immunol 2001;22:293–295.

10. Shoenfeld Y, Sherer Y, George J, Harats D. Auto antibodies associated with atherosclerosis. Ann Med. 2000 Dec;32 Suppl 1:37-40.

11. Griveas I, Sourgounis A, Visvardis G, Zarifis I, Kyriklidou P, Sakellariou G. Immunoadsorption in lupus myocarditis. Ther Apher. 2004 Aug;8(4):281-5.

12. Amoura Z, Koutouzov S, Chabre H, Cacoub P, Amoura I, Musset L, Bach JF, Piette JC. Presence of antinucleosome autoantibodies in a restricted set of connective tissue diseases: antinucleosome antibodies of the IgG3 subclass are markers of renal pathogenicity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2000 Jan;43(1):76-84.

13. Reiff A, Haubruck H, Amos MD. Evaluation of a recombinant antigen enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in the diagnostics of antinuclear antibodies (ANA) in children with rheumatic disorders. Clin Rheumatol. 2002 May;21(2):103-7.

14. Konikoff F, Isenberg DA, Barrison I, Theodor E, Shoenfeld Y. Antinuclear autoantibodies in chronic liver diseases. Hepatogastroenterology. 1989 Oct;36(5):341-5.

15. Sherer Y, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, and atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep. 2001 Jul;3(4):328-33.

16. Grainger DJ, Bethell HWL. High titres of serum antinuclear antibodies, mostly directed against nucleolar antigens, are associated with the presence of coronary atherosclerosis. Ann Rheum Dis 2002;61:110–14.

17. Gensini GG .A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. Am J Cardiol. 1983 Feb;51(3):606.

18. Brusca I, Sarullo FM, Fazio M. Presence of antinuclear antibodies and coronary heart disease. Ann Rheum Dis. 2002

www.SID.ir

Archive of SID

Nov;61(11):1038; author reply 1038. No abstract available.

19. Potocka-Plazak K, Pituch-Nowrolska A, Kocemba J.Prevalence of autoantibodies in the very elderly association with symptom of ischemic heart disorder.Aging.1995;7(4):218-220.

20. Moulias R, Proust J, Wang A, Congy F, Marescot MR, Deville Chabrolle A, Paris Hamelin A, Lesourd B.. Age related increase in autoantibodies. Lancet 1984;i:1128–9.

21. Pulera N, Petruzzelli S, Celi A, Puntoni R, Fornai E, Sawe U, Paoletti P, Giuntini C.Presence and persistence of serum anti-benzo [a] pyrene diolepoxide-DNA adduct antibodies in smokers: effects of smoking reduction and cessation.Int J Cancer. 1997 Jan 17;70(2):145-9.

www.SID.ir