

بررسی سطح سرمی hsCRP با شدت درگیری عروق کرونر

محمد اسد پور پیرانفر^{۱*}، محمدرضا بیرانوند^۱، سمانه فرتوک زاده^۱، ناصر ولایی^۲

^۱ گروه قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۲ عضو هیأت علمی، مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به شیوع و روند رو به افزایش بیماری درگیری عروق کرونر و عوارض شناخته شده ابتلا به آن و اهمیت اتیولوژیک آن و گزارشات متناقض از همبستگی بین hsCRP با شدت درگیری عروق کرونر و عدم گزارش از تجربه آن در کشور و به منظور تعیین سطح سرمی hsCRP با شدت درگیری عروق کرونر این تحقیق در بیمارستان طالقانی سال ۱۳۸۹ انجام گرفت.

روش بررسی: این تحقیق به روش مقطعی (cross-sectional) انجام گرفت. کلیه بیمارانی که کاندید آنژیوگرافی بوده و معیارهای خروجی را نداشتند مورد مطالعه قرار گرفتند. یافته‌های آنژیوگرافی بر اساس تقسیم بندی Gensini Score، برحسب شدت بیماری ضعیف کمتر از ۱۰، متوسط ۱۰-۵۰ و شدید بالای پنجاه اسکار گروه بندی شدند. از هر نفر ۱ سی سی خون محیطی اخذ و پس از لخته شدن به آزمایشگاه منتقل و پس از سانتریفیوژ با کیت ساخت کارخانه DBC-Canada کانادا، میزان hsCRP آنها اندازه گیری و در سه سطح کمتر از یک، یک تا ۳ و بیشتر از سه میلی گرم در لیتر طبقه بندی و ارتباط آنها با شدت تنگی عروق کرونر بوسیله آزمون کای دو مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: این تحقیق روی ۸۵ بیمار انجام گرفت که ۶۴/۷٪ آنها مرد و سن آنها ۵۵/۷±۷/۰۶ سال بود. شدت بیماری در ۳۴/۱ درصد خفیف، ۳۷/۷ درصد متوسط، ۲۸/۲ درصد شدید بود و سطح سرمی hsCRP در ۲۸/۲ درصد کمتر از یک، ۲۷/۱ درصد متوسط بین یک تا سه، و در ۴۴/۷ درصد سه یا بیش از سه میلی گرم در لیتر بود. با توجه به یافته‌های این تحقیق میزان hsCRP در بیماران با تنگی متوسط و شدید بطور معنی دار بیشتر از بیماران با تنگی خفیف بود ($P < .01$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد بین hsCRP سرم با شدت درگیری عروق کرونر ارتباط خوبی وجود داشته باشد. در این مورد انجام یک تحقیق تحلیلی توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: Gensini Score، شدت درگیری عروق کرونر، hsCRP

مقدمه

می‌کنند. سالانه تقریباً ۶ میلیون نفر از مراجعین به بخش‌های اورژانس در ایالات متحده را درد قفسه سینه تشکیل می‌دهد. عواملی از قبیل سن بالا، پروفایل چربی، بیماری دیابت، کشیدن سیگار، سن، جنس و ارث به عنوان ریسک فاکتور برای بیماری عروق کرونر معرفی شده‌اند (۱). اما اگر همه ریسک فاکتورها و مارکرها شناخته نشوند، طبعاً درمان علامتی شاید موثر نباشد و سرانجام این بیماران به مرگ منتهی شود (۲، ۳). یکی از مارکرها که گفته شده با شدت درگیری عروق کرونر همراه می‌باشد، hsCRP است (۴) و متعاقب آن در تحقیقاتی نشان داده‌اند این

شدت درگیری عروق کرونر (Severity of coronary atherosclerosis) از جمله علل مراجعه بیماران به کلینیک‌ها و بیمارستان‌های تخصصی می‌باشد و گزارش شده که ۹۰ درصد بیماران اورژانسی با شکایت درد قفسه سینه به اورژانس مراجعه

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشیار قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و مرکز تحقیقات

قلب و عروق، محمداسد پور پیرانفر (e-mail: drpIranfar@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۷/۱۶

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۲/۳۰

نفر (۲۷/۱ درصد) بین ۳-۱ و بالاخره در ۳۸ نفر (۴۶/۷ درصد) ۳ یا بیشتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر بود. تنگی عروق کرونر از نظر آنژیوگرافی در ۲۹ نفر (۳۴/۱ درصد) خفیف، در ۳۲ نفر (۳۷/۷ درصد) متوسط و بالاخره در ۲۴ نفر (۲۸/۲ درصد) شدید بود.

توزیع بیماران مورد بررسی برحسب شدت درگیری عروق کرونر به تفکیک میزان hsCRP در جدول ۱ ارائه شده است و نشان می‌دهد که بیمارانی که hsCRP کمتر از یک میلی‌گرم در لیتر داشتند، ۱ نفر (۱/۲ درصد) آنها بیماری عروق کرونری شدید داشتند و در آنهایی که hsCRP بین ۱ تا ۳ میلی‌گرم در لیتر داشتند ۷ نفر (۸ درصد) بیماری شدید و بالاخره بیمارانی که hsCRP ۳ یا بیش از ۳ میلی‌گرم در لیتر داشتند در ۱۶ نفر (۱۸/۴ درصد) بیماری شدید داشتند. آزمون کای‌دو نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار است ($P < 0.01$).

بحث

تحقیق نشان داد که با افزایش hsCRP شدت درگیری عروق کرونر افزایش می‌یابد. در یک مطالعه که توسط Masood A و همکاران وی در دپارتمان کاردیولوژی بیمارستان جینا لاهور در سال ۲۰۱۱ و بر روی ۸۰ بیمار با هدف بررسی ارتباط سطح سرمی hsCRP و شدت درگیری‌های عروق کرونری صورت گرفت نیز بین افزایش سرمی hsCRP در بیماران و Gensini score ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت (۸). یافته تحقیق ما مشابه یافته فوق بوده است، اگرچه به Full Text مقاله دسترسی پیدا نکردیم، ولی در چکیده آن گزارش نشده است که آیا پایایی (Reliability) شاخص و شدت بیماری وجود داشته یا نه، افت نمونه داشته است یا نه؟ ولی وجود این مقاله در روزهای تنظیم این پژوهش نشان دهنده جدید بودن موضوع این تحقیق است، ولی از آنچه که از عنوان برآورد می‌گردد انتظار یک مقاله آنالیتیک را داشتیم، در حالی که یک تحقیق مقطعی انجام شده است و به کارگیری واژه‌هایی که نشان از تحلیلی بودن آن بوده است به لحاظ علمی مقبولیت ندارد.

LuoJG و همکاران وی در دپارتمان کاردیولوژی بیمارستان هن در چین در سال ۲۰۱۰ بر روی ۱۰۰ بیمار، ارتباط سطوح سرمی hsCRP و TNF α و شدت درگیری عروق کرونر را بررسی کردند. آنها بین سطح سرمی هر سه شاخص مذکور و Gensini score ارتباط مثبت و موثری را یافتند (۱۲). این تحقیق نیز مشابه یافته ما بود و همبستگی بین اینها را نشان داده است.

همبستگی وجود دارد (۳ و ۵ و ۷) و آخرین مقاله ای که ارتباط آن را گزارش کرد آقای Massod در سال ۲۰۱۱ در کشور هند بوده است. در این تحقیقات کاستی‌هایی وجود داشت و به علاوه مربوط به تجربه کشورهای دیگر می‌باشد (۸) و از طرف دیگر در بعضی تحقیقات ارتباط بین این مارکر با شدت درگیری عروق کرونر دیده نشده است (۹). با توجه به شیوع و روند رو به افزایش تنگی عروق کرونر و اهمیت اطلاع از مارکهای دیگر و به منظور تعیین ارتباط سطح سرمی hsCRP با شدت درگیری عروق کرونر این تحقیق روی مراجعین بیمارستان طالقانی در سال ۱۳۸۹ انجام گرفت.

مواد و روشها

این مطالعه به روش مقطعی (Cross-sectional) انجام گرفت. کلیه بیمارانی که به هر دلیل اندیکاسیون آنژیوگرافی داشتند و در زمان بررسی به بیمارستان مراجعه نموده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران با کراتی‌نین بالای ۱/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، سندرم کرونری حاد اخیر، بیماری حاد یا مزمن کبدی، بیماری عفونی و یا التهابی غیرکرونری و نارسایی قلبی علامت‌دار از مطالعه خارج شدند. بیماران با روش استاندارد تحت آنژیوگرافی کرونری قرار گرفتند (۱۰) و شدت درگیری عروق کرونری آنها بر اساس Gensini score در سه سطح خفیف، متوسط و شدید تعیین شد. به این ترتیب که کمتر از ۱۰ نمره خفیف، ۱۰ تا ۵۰ نمره متوسط و بیش از ۵۰ نمره تنگی شدید عروق کرونر داشتند (۱۱).

خصوصیات سن و جنس آنها بررسی و با نتایج آنژیوگرافی در یک فرم اطلاعاتی ثبت گردید. پس از توجیه طرح و جلب همکاری از کلیه بیماران ۱ میلی‌لیتر خون سیاه‌رگی اخذ و پس از لخته شدن به آزمایشگاه منتقل و پس از سانتیفریوژ با کیت DBC-canada ساخت کانادا میزان hsCRP آنها اندازه گیری و در سه سطح کمتر از یک، یک تا سه و ۳ یا بیش از ۳ میلی‌گرم در لیتر طبقه‌بندی و ارتباط آنها با شدت تنگی عروق کرونری به وسیله آزمون کای‌دو مورد قضاوت آماری قرار گرفت و نتایج آنها در فرم اطلاعاتی بیماران ثبت شد.

یافته‌ها

تحقیق روی تعداد ۸۵ بیمار کاندید آنژیوگرافی کرونر انجام گرفت. تعداد ۵۵ نفر مرد (۶۴/۷ درصد) و تعداد ۳۰ نفر زن (۳۵/۳ درصد) بودند. سن آنها 55.7 ± 7.06 سال بود. سطح سرمی hsCRP در ۲۴ نفر (۲۸/۲ درصد) کمتر از یک و در ۲۳

جدول ۱- توزیع بیماران مورد بررسی برحسب شدت بیماری و به تفکیک hsCRP

شدت بیماری در آنژیوگرافی	خفیف کمتر از ۱۰ اسکار	متوسط بین ۱۰ تا ۵۰ اسکار	شدید بیشتر از ۵۰ اسکار	جمع
کمتر از ۱ میلی گرم در لیتر	۱۵ (۱۷/۶)	۸ (۹/۴)	۱ (۱/۲)	۲۴ (۲۸/۲)
۱-۳ میلی گرم در لیتر	۱۴ (۱۶/۵)	۲ (۲/۴)	۷ (۸/۲)	۲۳ (۲۷/۱)
۳ و بیشتر میلی گرم در لیتر	۰	۲۲ (۲۵/۹)	۱۶ (۱۸/۸)	۳۸ (۴۴/۷)
جمع	۲۹ (۳۴/۱)	۳۲ (۳۷/۷)	۲۴ (۲۸/۲)	۸۵ (۱۰۰)

بر مبنای مشاهده فیلم آنژیوگرافی انجام می‌گیرد، خطاهای احتمالی مشاهده‌گر به عنوان عاملی محدود کننده در این مطالعه می‌تواند محسوب شود. لذا برای اجتناب از آن خطاها فیلم باید توسط چند آنژیوگرافیست باتجربه خوانده شود و از طرفی دیگر به لحاظ جمع‌آوری در سطح یک بیمارستان آموزشی بیماران وارد شده به طرح عمدتاً شامل بیماران با وضع اقتصادی و سبک زندگی متوسط رو به پایین بوده‌اند که این عامل می‌تواند به عنوان شاخص محدود کننده برای نتایج این تحقیق ما باشد.

ولی از طرفی دیگر از جنبه‌های مهم این تحقیق این بوده است که با توجه به تازگی موضوع و نیز مورد بحث بودن آن در محافل عمومی و همچنین تاثیر فاکتورهای منطقه‌ای از نظر شرایط زندگی و با توجه به اینکه بررسی منابع داخلی حاکی از عدم انجام طرحی با شرایط مشابه در سطح ایران می‌باشد که یا انجام نگرفته است یا حداقل در دسترس ما قرار نگرفته است.

لذا مطالعه حاضر می‌تواند گامی مثبت در این زمینه تلقی گردد. سوال این است که چرا بین شدت بیماری با این سطح سرمی همبستگی وجود دارد.

به طور کلی hsCRP با دو فرایند التهابی مرتبط با بیماری قلبی و عروق می‌باشد:

۱. تولید hsCRP توسط بافت آتروماتوز یا عضلات جداره عروق کرونر ۲. تولید سایتوکین‌های محرک hsCRP توسط بافت چربی از سوی دیگر hsCRP تولید شده قادر به فعال نمودن لکوسیت‌های محیطی بوده که نتیجه آن تولید و ترشح مدیاتورهای تثبیت کننده پلاک آترومی از قبیل ماتریکس متاپروتئیناز (MMP-9)، پروتئین محرک شیمیایی منوسیت‌ها (MCP-1) و اروکیناز محرک پلاسمینوژن می‌باشد. hsCRP قادر است که فعالیت نیتریک اسید را در سلول‌های اندوتلیایی کاهش دهد که نتیجه آن اختلال در وازودیلاتاسیون عروق می‌باشد. در کتاب‌های مرجع گفته شده است که hsCRP با

اما اینکه پایایی (Reliability) هر کدام از آنها چقدر بوده است نامشخص است و به علاوه سوال این است که آیا در جامعه ما این ارتباط یا همبستگی وجود دارد یا خیر؟

در مطالعه دیگر توسط Mahajan و مرکز تحقیقاتی جاندرای هند در سال ۲۰۰۹ بر روی ۱۴۰ بیمار، ارتباط سطح سرمی مارکر التهابی و شدت درگیری عروق کرونر بین افراد غیردیابتیک و درگیری عروق کرونر زودرس صورت گرفت. این بررسی نیز وجود ارتباط مثبت و موثری را تایید کرد (۱۳). در این مقاله جامعه خیلی محدود شده است و تعمیم پذیری ندارد. فقط افراد غیردیابتی که درگیری عروق کرونر زودرس داشتند، مورد بررسی قرار گرفتند سوال این است که آیا در بین افراد جامعه ما این ارتباط صحت دارد یا نه؟

مطالعه‌ای توسط Ulucay در دانشکده پزشکی ترکیه در سال ۲۰۰۸ بر روی ۵۱ بیمار با هدف بررسی ارتباط سطح سرمی hsCRP و شدت درگیری عروق کرونر صورت گرفت. در این مطالعه، بین افزایش سطح سرمی hsCRP در بیماران با تنگی کرونر بر اساس شدت تنگی ارتباط معنی‌داری وجود نداشت (۹) که یافته‌های آن مغایر یافته تحقیق ما است. این نتیجه شاید به علت تعداد کم باشد. در ضمن بحث‌های Reliability و اندازه‌گیری‌ها می‌تواند روی نتیجه تحقیق تاثیرگذار باشد، ممکن است در مشاهده فیلم آنژیوگرافی توسط دانشجویان و افراد غیر ماهر خوانده شده باشد.

محدودیت‌هایی که در این طرح مطرح بود این است که شاید بهتر بود ما تحقیق همبستگی و Cross-sectional انجام نمی‌دادیم و بهتر بود مطالعه آنالیتیک انجام می‌دادیم و گروه شاهد انتخاب می‌کردیم و این موضوعی است که انجام آن را به دیگران سفارش می‌کنیم و از طرفی دیگر سوال این است که این Cut Off ها در سطح کشورهای مختلف نباید ارزیابی شود. با توجه به وضعیت خاص سلامت و اقتصاد جامعه احتمالاً اینها تغییر پیدا خواهد کرد. در حالی که ما همان Cut Off ها را عیناً استفاده کردیم. با توجه به اینکه محاسبه Gensini Score

افزایش تعداد ریسک فاکتورها افزایش می‌یابد. اما اینکه با شدت درگیری عروق کرونر مرتبط باشد موضوعی بود که کماکان مطرح است و به گواهی این تحقیق نشان می‌دهد احتمالاً ما می‌توانیم بر اساس شاخص hsCRP پیش‌آگهی از شدت بیماری داشته باشیم و شاید بهتر باشد این شاخص بررسی شود، اما با توجه به محدودیت‌های این تحقیق به ویژه نداشتن گروه شاهد انجام یک تحقیق تحلیلی را توصیه می‌شود. انتشار مقاله در ۲۰۱۱ نشانگر مطرح بودن این موضوع است.

تشکر و قدردانی

این مقاله ناشی از طرح مصوب مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد و به خاطر تشخیص ضرورت اجرای آن و حمایت‌های مالی و کارشناسانه مرکز صمیمانه سپاسگزاری می‌نمایم و همین طور از بیمارانی که ما را در انجام این پژوهش یاری دادند، تشکر می‌کنیم.

REFERENCES

- Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Editors. Heart disease: a text book of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2008.
- Kilic T, Ural E, Oner G, Sahin T, Kilic M, Yavuz S, et al. Which cut-off value of high sensitivity C-reactivity protein is more valuable for determining longterm prognosis in patients with acute coronary syndrome? *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 280-89.
- Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Kaskic JC. Role of neopterin in cardiovascular medicine. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62:1341-42.
- Monteiro CMC, Pinheiro LF, Izar MC, Barros SW, Vasco MB, Fischer SM, et al. Highly sensitive C-reactive protein and male gender are independently related to the severity of coronary disease in patients with metabolic syndrome and an acute coronary event. *Braz J Med Biol Res* 2010; 43: 297-302.
- Koc M, Karaarslan O, Abali G, Batur MK. Variation in high-sensitivity C-reactive protein levels over 24 hours in patients with stable coronary artery disease. *Tex Heart Inst J* 2010; 37: 42-48.
- Zebrack JS, Muhlestein JB, Home BD, Anerson JL, Intermountain Heart Collaboration Study Group. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J AM Coll Cardiol* 2002; 39: 632-37.
- Erren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, Schulte H, Schurek JO, et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Base Biol* 1999; 19: 2355-63.
- Massod A, Jafar SS, Akram Z. Serum high sensitivity C-reactive protein levels and the severity of coronary atherosclerosis assessed by angiographic gensini score. *J Pak Med Assoc* 2011; 61: 325-27.
- Ulucay A, Demirbag R, Yilmaz R. The relationship between plasma C- reactive protein levels and presence and severity of coronary stenosis in patients with stable angina. *Angiology* 2008; 58: 65-72.
- Judkins MP. Selective coronary angiography. A percutaneous transfemoral technique. *Radiology* 1967; 89: 815-24.
- Gensini. Anatomical, functional, pathological and practical basis of present grading system. *Coronary Arteriography* 1975; 263-74.
- Luo JG. Relationship between serum IL-8 hsCRP, TNF- α and coronary lesions in CHD patients. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi* 2010; 26: 789-91. [In Chinese]
- Mahjan N, Malik N, Bahl A, Sharma Y, Dhawan V. Correlation among soluble markers and severity of disease in non-diabetic subjects with pre-mature coronary artery disease. *Mol Cell Biochem* 2009; 330: 201-209.