

## نقش پروتئین فاز حاد و سلول‌های سفید خون محیطی در پیش‌گویی حوادث عروق کرونر در مبتلایان به آنژین صدری ناپایدار

دکتر علی اسماعیلی ندیمی<sup>۱</sup>، دکتر حسین نوق<sup>۱</sup>، دکتر جعفر احمدی<sup>۲</sup>

نویسنده مسئول: تهران - بیمارستان دکتر شریعتی dr\_nadimi@yahoo.com

دریافت ۸۳/۵/۲۰، پذیرش ۸۳/۸/۱۸

### خلاصه

**سابقه و هدف:** آنژین صدری ناپایدار یک مرحله‌ی حاد و مهم در بیماری‌های عروق کرونر است که علایم و پیش‌آگهی آن بسیار متغیر است. در سال‌های اخیر اهمیت پاتوفیزیولوژی فعال شدن پلاکت‌ها و شاخص‌های التهابی در آنژین صدری ناپایدار روشن شده است. هدف این مطالعه تعیین نقش پروتئین فاز حاد و شمارش سلول‌های نوتروفیل خون با بروز حوادث عروق کرونر در یک پی‌گیری شش ماهه است که در سال ۱۳۸۱ در رفسنجان انجام گردید.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه با طراحی هم‌گروهی روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به آنژین صدری ناپایدار کلاس IIB طبقه بندی براون والد انجام شد. در هنگام بستری نمونه‌ی خون تهیه و پروتئین فاز حاد و هم‌چنین سلول‌های سفید اندازه‌گیری شد. بیماران به مدت شش ماه پی‌گیری شدند. حوادث کرونر شامل نیاز به بستری مجدد، انفارکتوس حاد قلبی، آنژیوگرافی کرونر و نیاز به باز کردن عروق در طول پی‌گیری مورد بررسی قرار گرفتند. جهت تعیین رابطه‌ی بین مواجهه و پی‌آمد از خطر نسبی استفاده گردید نتایج با آزمون کای دو و تی مورد قضاوت آماری قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** از بیماران مورد مطالعه ۵۰ درصد مرد و ۵۰ درصد زن بودند. ۲۰ درصد بیماران بستری مجدد داشتند، انفارکتوس قلبی در ۴ درصد، آنژیوگرافی کرونر در ۲۸ درصد، نیاز به باز کردن عروق در ۲۳ درصد و مرگ در ۴ درصد موارد رخ داد. ارتباط معنی‌داری بین مثبت بودن پروتئین فاز حاد و حوادث عروق کرونر وجود داشت ( $RR=1/8$  و  $P=0/009$ ). در بیماران که تعداد نوتروفیل‌های خون آن‌ها بیش از ۷۰ درصد بود، حوادث عروق کرونر به طور قابل توجهی بالاتر بود ( $RR=1/95$  و  $P=0/007$ ).

**نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** بین مثبت بودن پروتئین فاز حاد و سلول‌های سفید با حوادث عروق کرونر در بیماران مبتلا به آنژین صدری ناپایدار ارتباط مثبت معنی‌داری وجود دارد. بر این اساس می‌توان از آن‌ها به عنوان شاخص‌های پیش‌گویی کننده‌ی خطر استفاده کرد. انجام مطالعات بیشتر توصیه می‌گردد.

**واژگان کلیدی:** آنژین صدری ناپایدار، حوادث عروق کرونر، پروتئین فاز حاد (CRP)، سلول‌های سفید

### مقدمه

پلاک آترواسکلروتیک است (۲،۳). هر چند بر نقش کلسترول در بیماری آترواسکلروز تاکید می‌شود ولی پیشرفت‌های اخیر حکایت از آن دارد که التهاب در تمامی مراحل آترواسکلروز از شروع تا پیشرفت عوارض ترمبوتیک این بیماری و ایجاد سندرم‌های حاد عروق کرونر همانند آنژین صدری ناپایدار نقش دارد (۴).

دلایل بسیاری وجود دارد که شاخص‌های التهابی نظیر

در حال حاضر بیش از ۶۰ درصد بیماران بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه قلبی را موارد آنژین صدری ناپایدار و سکت‌های قلبی بدون بالا رفتن قطعه‌ی ST تشکیل می‌دهند (۱). مکانیسم‌های اصلی ایجاد این دسته از بیماری‌های حاد عروق کرونر پیدایش ترمبوز ناشی از لخته و پلاکت‌ها بر روی زخم یا شکاف ایجاد شده بر روی یک

<sup>۱</sup>متخصص قلب و عروق، استادیار دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

<sup>۲</sup>پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

شمارش لکوسیت‌های خون محیطی گرفته می‌شد. اندازه‌گیری پروتئین فاز حاد به صورت نیمه کمی<sup>۱</sup> (اندازه‌گیری مثبت یا منفی بودن آن و اندازه‌گیری تیتراژ آن در صورت مثبت بودن) بود و اساس آزمایش تعیین مقدار پروتئین فاز حاد به روش آگلوتیناسیون لاتکس بود. در این روش ابتدا سرم بیمار در حرارت ۵۶ درجه برای مدت ۳۰ دقیقه غیر فعال گردید و جهت حذف مقدار طبیعی پروتئین فاز حاد سرم بیمار، بیست بار رقیق و سپس با استفاده از سرم فیزیولوژی رقت‌های دوبله‌ی سری تهیه شد. در نهایت بالاترین رقتی که باعث آگلوتیناسیون شده به صورت تیتراژ گزارش شد. شمارش لکوسیتی در دو نوبت یک بار به وسیله دستگاه شمارش گر کولتر T890 و یک نوبت نیز از طریق لام خون طبیعی که توسط کارشناس آزمایشگاه تهیه شده بود، به وسیله‌ی متخصص پاتولوژی بررسی شد.

بیمارانی که وارد طرح شده بودند به مدت ۶ ماه از نظر بروز حوادث عروق کرونر پی‌گیری شدند. این حوادث شامل نیاز به بستری مجدد، وقوع انفارکتوس میوکارد، نیاز به آنژیوگرافی عروق کرونر، آنژیوپلاستی یا جراحی عروق کرونر و مرگ و میر بودند. اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از نرم افزار Spss، آزمون کای دو و تی مستقل تجزیه و تحلیل شدند. برای مشخص نمودن رابطه‌ی بین مواجهه و پی‌آمد از خطر نسبی<sup>۲</sup> استفاده شد. سطح معنی‌دار آماری  $\alpha \leq 0.05$  در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

از ۱۰۰ بیمار مورد مطالعه ۵۰ نفر زن و ۵۰ نفر مرد بودند. سن بیماران  $11/9 \pm 55/9$  سال بود. طی مدت پی‌گیری در ۵۲ بیمار، حوادث عروق کرونر بروز نکرد و در ۴۸ بیمار طول ۶ ماه پی‌گیری دچار حداقل یکی از حوادث عروق کرونر شدند

پروتئین فاز حاد و سلول‌های سفید خون می‌توانند با پیش‌آگهی بد در بیماران با آنژین صدری ناپایدار همراه بوده و احتمال حوادث قلبی را در این گروه از بیماران افزایش دهند (۵،۶). بالا بودن پروتئین فاز حاد در بیماران با آنژین صدری ناپایدار باعث ادامه‌ی ناپایداری در این بیماران پس از ترخیص از بیمارستان می‌شود (۷). از طرف دیگر ممکن است اقدامات درمانی جهت کاهش پدیده‌های التهابی باعث کم شدن خطرات احتمالی در این بیماران شود (۸). افزایش تعداد سلول‌های سفید (شامل نوتروفیل‌ها) با افزایش احتمال سکته‌ی قلبی در بیماران مبتلا به آنژین صدری همراه می‌باشند (۹). بنابراین سلول‌های سفید خون می‌توانند به عنوان یک شاخص مفید در تعیین احتمال خطر بیماران مورد استفاده قرار گیرند (۱۰،۱۱).

با توجه به موارد پیش‌گفت و نظر به اهمیت تعیین عوامل مرتبط با بروز حوادث عروق کرونر در بیماران مبتلا به آنژین صدری ناپایدار، این مطالعه به منظور تعیین نقش پروتئین فاز حاد و سلول‌های سفید خون در پی‌گیری شش ماهه‌ی بیماران مبتلا به آنژین صدری ناپایدار در دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان در سال ۱۳۸۲ طراحی و اجرا شد.

#### مواد و روش‌ها

این مطالعه‌ی تحلیلی (کوهورت) بر روی ۱۰۰ بیمار قلبی که برای اولین بار با تشخیص آنژین صدری ناپایدار با کلاس IIIB (بر اساس طبقه‌بندی براون و والد) بستری شده بودند، انجام شد. بیمارانی که سابقه‌ی عفونت اخیر (۷۲ ساعت قبل)، نارسایی کلیوی، جراحی و ترومای اخیر (۷۲ ساعت قبل)، سابقه‌ی انفارکتوس میوکارد، بدخیمی شناخته شده، بیماری دریچه‌ای، نارسایی قلبی شدید و مصرف کورتیکواستروئیدها را داشتند، از مطالعه خارج شدند. نمونه‌گیری به صورت متوالی بود و حدود ۵ ماه طول کشید. از هر بیمار در موقع پذیرش پرسش‌نامه‌ی حاوی اطلاعات فردی تکمیل می‌شد و سپس نمونه‌ی خون برای اندازه‌گیری پروتئین فاز حاد و

<sup>۱</sup> Semi quantitative

<sup>۲</sup> Relative Risk

جدول ۲ - مقایسه میزان بروز حوادث عروق کرونر در بیماران بر حسب وضعیت پروتئین فاز حاد

بروز حوادث عروق کرونر	بیماری	
	مثبت	منفی
مثبت	۱۶	۶
منفی	۳۲	۴۶

خطر نسبی این ارتباط  $1/8$  (با حدود اطمینان ۹۵ درصد بین  $1/2$  تا  $2/6$ ) بود. یعنی وقوع حوادث عروق کرونر در بیماران با پروتئین فاز حاد مثبت  $1/8$  برابر افراد با پروتئین فاز حاد منفی بود. بین افزایش سطح پروتئین فاز حاد و وقوع حوادث عروق کرونر ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت ( $P=0/05$ ).

از بیمارانی که نوتروفیل بالای  $70$  درصد داشتند،  $69$  درصد دچار حوادث عروق کرونر شدند. در حالی که  $39/4$  درصد از بیماران دارای PMN کمتر از  $70$  درصد، دچار حوادث عروق کرونر شدند، که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P=0/001$ ). خطر نسبی این ارتباط برابر  $1/95$  (با حدود اطمینان ۹۵ درصد حداقل  $1/2$  تا  $3/5$ ) برآورد گردید.

میزان گلبول‌های سفید و نوتروفیل‌ها در افراد دچار حوادث عروق کرونر به ترتیب  $3601 \pm 9454$  و  $3512 \pm 6608$  و در افراد بدون حوادث عروق کرونر به ترتیب  $2169 \pm 7959$  و  $4757 \pm 1907$  بود که هر دو شاخص مذکور در افراد دچار حوادث عروق کرونر به طور معنی‌داری بالاتر از افراد بدون حوادث عروق کرونر بود (به ترتیب  $P=0/01$  و  $P=0/001$ ).

#### بحث

نتایج تحقیق نشان داد که در گروهی از بیماران مبتلا به آنژین صدری ناپایدار که هنگام بستری پروتئین فاز حاد مثبت داشتند احتمال وقوع حوادث عروق کرونر به طور قابل توجهی بیشتر از بیماران با پروتئین فاز حاد منفی بود. در مطالعه‌ای نتایج نشان داد که بالا بودن پروتئین فاز حاد باعث

که انواع آن‌ها در جدول شماره (۱) ارایه گردیده و نشان می‌دهد که در این میان بیشترین حادثه، نیاز به آنژیوگرافی عروق کرونر (۲۸ درصد) بود.

جدول ۱ - توزیع مبتلایان به آنژین صدری ناپایدار بر حسب بروز حوادث کرونر طی ۶ ماه پی‌گیری، زنجان ۱۳۸۲

بروز حوادث عروق کرونر	درصد
آنژیوگرافی عروق کرونر	۲۸
جراحی عروق کرونر	۲۳
بستری مجدد	۲۰
انفارکتوس میوکارد	۴
مرگ و میر	۴

$22$  درصد بیماران دارای پروتئین فاز حاد مثبت بودند از این میان  $4$  درصد دارای تیترا  $1/2$ ،  $8$  درصد دارای تیترا  $1/4$  و  $10$  درصد دارای تیترا  $1/8$  بودند. از نظر شمارش سلول‌های سفید،  $29$  درصد بیماران دارای سلول‌های سفید چند هسته‌ای (PMN)<sup>۲</sup> بالای  $70$  درصد بودند. این شاخص‌ها بین دو جنس تفاوت معنی‌داری نداشتند و از طرفی ارتباطی بین جنس و وقوع حوادث عروق کرونر وجود نداشت، بنابراین جنس در این مطالعه عامل مخدوش‌کننده نبود.

سن بیماران دچار حوادث عروق کرونر  $56/7 \pm 11$  سال و بیماران بدون حوادث عروق کرونر  $55/1 \pm 12/7$  سال بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. میزان بروز حوادث عروق کرونر بر حسب وضعیت پروتئین فاز حاد در جدول (۲) ارایه شده و نشان می‌دهد از بیماران دارای پروتئین فاز حاد مثبت  $72/7$  درصد و از بیماران با پروتئین فاز حاد منفی  $41$  درصد دچار حوادث عروق کرونر شدند که آزمون‌های آماری این تفاوت را معنی‌دار نشان دادند ( $P=0/001$ ).

<sup>۲</sup> Poly Morpho Nuclear

نوتروفیل‌ها در افزایش مرگ و میر بیماری عروق کرونر تاکید شده است (۱۷، ۱۸). مطالعه‌ی دیگری به کاهش تعداد لنفوسیت‌های خون محیطی به عنوان یک عامل پیش‌گویی کننده‌ی مرگ و ادامه‌ی ناپایداری در بیماران مبتلا به آنژین صدری اشاره کرده است (۹). سلول‌های سفید خون و زیر رده‌های آن یک شاخص التهابی مهم هستند که به راحتی در دسترس می‌باشند و از طرفی به طور معمول برای هر بیماری که در بیمارستان بستری می‌شود، این شاخص‌ها اندازه‌گیری می‌شوند. بنابراین، آزمایش‌های فوق، آزمایش‌های تعیین خطر قوی و ارزانی هستند که باید به نحو شایسته‌ای از آن‌ها برای تعیین خطر حوادث کرونر استفاده شود. همان‌گونه که مشاهده کردید نتایج مطالعه‌ی ما در بررسی ارتباط پروتئین فاز حاد و سلول‌های سفید نوتروفیل خون با حوادث کرونر به طور نسبی با نتایج مطالعات کوتاه مدت و میان مدت قبلی انطباق دارد. یافتن ارتباط بین عوامل التهاب با افزایش خطر در بیماران مبتلا به آنژین صدری ناپایدار باعث افزایش دانش ما از پاتوفیزیولوژی بیماری‌های حاد عروق کرونر شده است. از طرفی افزایش دانش ما در این زمینه ممکن است جهت‌گیری درمان‌های آینده را متحول کند. استفاده از داروهایی با خصوصیت ضد التهابی همانند آسپرین با دوز بالاتر و استاتین‌ها (دسته دارویی کاهنده‌ی کلسترول که نقش ضد التهابی نیز برای آن‌ها قائلند) در این جهت معنی پیدا می‌کند. از سوی دیگر، اهمیت شناخت نقش عوامل التهابی در این گروه از بیماری‌ها، تشخیص افراد پرخطر است تا در این گروه از بیماران درمان تهاجمی سریع‌تری مد نظر قرار گیرد. انجام آزمایش‌های ساده و ارزان قیمت مثل ششمارش سلول‌های سفید خون و پروتئین فاز حاد در مقایسه با روش‌های پر هزینه‌ی تعیین خطر از دید هزینه - فایده بسیار منطقی به نظر می‌رسد. در نهایت پیشنهاد می‌شود برای همه‌ی بیماران مبتلا به آنژین صدری ناپایدار

افزایش حملات ایسکمی می‌شود (۱۲). هم‌چنین برخی از محققان دریافته‌اند که سطوح بالای پروتئین فاز حاد با مرگ و میر بیشتر در ۱۴ روز پس از بستری همراه بوده است (۱۳). پروتئین فاز حاد باعث کاهش تولید اکسید نیتر، کاهش ظرفیت فیبرینولیتیک و افزایش تولید اندوتلین ۱ می‌شود و از طرفی اکسید نیتر یکی از گشاد کننده‌های مهم عروقی می‌باشد که باعث اکسیداسیون لیوپروتئین با دانسیته‌ی کم و مهار تکثیر سلول‌های عضلانی می‌شود (۱۴). نشان داده شده است که مقادیر پایه‌ی پروتئین فاز حاد وقتی با روشی که دارای حساسیت بالایی است، اندازه‌گیری شود یک پیش‌گویی کننده‌ی قوی خطر حوادث قلبی عروقی حتی در افرادی است که از هر نظر سالم هستند (۱۵). بر اساس روش‌های مرسوم، نشانه‌های نکرول سلول‌های عضلانی قلب که با اندازه‌گیری تروپونین مشخص می‌شود وسیله‌ی اساسی پیش‌گویی عود حوادث عروقی در بیماران با سندرم‌های حاد کرونر هستند، ولی اطلاعات اپیدمیولوژیک و آزمایشگاهی نشان می‌دهد که پروتئین فاز حاد ممکن است پیش‌گویی کننده‌ی قوی خطرات قلبی عروقی در این بیماران باشد (۱۴). بالا بودن پروتئین فاز حاد در بیماران مبتلا به آنژین صدری ناپایدار، پیش‌گویی کننده‌ی مرگ، انفارکتوس حاد قلبی و ضرورت به باز کردن عروق می‌باشد (۱۲). تحقیقات نشان داده‌اند که اندازه‌گیری هم زمان تروپونین و پروتئین فاز حاد پیش‌گویی کننده‌ی قوی حوادث عود کننده‌ی مهم قلبی در شش ماه می‌باشند (۱۶). از طرفی ما دریافتیم در آن دسته از بیماران که تعداد نوتروفیل‌های آن بالاتر از ۷۰ درصد تعداد کل سلول‌های سفید بود، نیز حوادث کرونر به طور قابل توجهی بالا بود. در مطالعه‌ی افزایش تعداد سلول‌های سفید باعث افزایش مرگ و میر در پی‌گیری یک ماهه و هم‌چنین پیش‌آگهی بد در پی‌گیری ۱۰ ماهه شد، محققان نتیجه‌ی گیری کردند که سلول‌های سفید خون هر چند که نمایان‌گر پدیده‌ی التهابی غیر اختصاصی هستند ولی یک پیش‌گویی کننده‌ی قوی مرگ و میر و سایر حوادث کرونر می‌باشند (۱۱). در مطالعات منتشر شده‌ی قبلی بر نقش

## تشکر و قدردانی

از زحمات فراوان خانم‌ها دکتر طاهره کهنوجی و دکتر طیبه پورعلی و پرسنل زحمتکش آزمایشگاه بیمارستان علی بن ابیطالب (ع) تقدیر به عمل می‌آید.

شاخص‌های التهابی مذکور اندازه‌گیری و نتایج در پرونده‌ی آنان ثبت شود و با توجه به نتایج این شاخص‌ها بیماران به دو گروه پر خطر و کم خطر تقسیم شده و درمان و پی‌گیری آن‌ها بر این اساس انجام شود.

## منابع

- 1- Abrams J. Medical therapy of unstable angina and non-q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 86 (suppl): 24j-34j.
- 2- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
- 3- Davies JM, Thomas AS. Thrombosis and acute coronary artery lesion in sudden cardiac ischemia death. *N Engl J Med* 1984; 310:1137-40.
- 4- Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.1.
- 5- Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999; 100: 1958-63.
- 6- Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand factor, and leukocyte count) and statin therapy to long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 89(8): 901-8.
- 7- Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-Reactive protein at discharge in Patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855-60.
- 8- Cera F, Biasucci LM, Buffon A, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80(5A):10E-16E.
- 9- Zouridakis EG, Gracia-Moll X, Kaski JC. Usefulness of the blood lymphocyte count in predicting recurrent instability and death in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000; 86:449-51.
- 10- Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 trial) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(10): 1761-8.
- 11- Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, Braunwald E. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001;87:636-8.
- 12- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.
- 13- Morrow DA, Rifai N, Antman AN, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently or in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11 substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1460-5.
- 14- Torres JL, Ridker PM. Clinical use of high sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events. *Curr Opin Cardiol* 2003;18(6) :471-8.
- 15- Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.

- 16- Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE investigators. Chimeric c7E3 antiplatelet therapy in unstable angina refractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1535-42.
- 17- Prentice RL, Szatrowski TP, Fujikura T, Kato H, Mason MW, Hamilton HH. Leukocyte count and coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1982; 116:495-509.
- 18- Hiroshi K, Tsukasa M. Band neutrophil count and the presence and severity of coronary atherosclerosis. *AM Heart J* 1996 ;132:9-12.