

## بررسی ارزش پیش بینی کنندگی سطوح سرمی پروتئین واکنشگر C در بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار

دکتر محسن قراخانی\*، دکتر مهدی مرادی\*

دریافت: ۹۰/۸/۷، پذیرش: ۹۰/۱۱/۱۸

### چکیده:

**مقدمه و هدف:** پروتئین واکنشگر C (C-Reactive Protein; CRP) نقش ویژه‌ای را در غالب التهابات سیستمیک بدن ایفا می‌کند. نقش این مارکر در بیماری‌های قلبی جهت تشخیص حوادث قلبی دارای اهمیت بسیار است. در این مطالعه ارزش پیش‌بینی کنندگی hs-CRP در بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار مطالعه و ارتباط آن با بروز سکته قلبی، مرگ و نیاز به جراحی در زمان بستری و یک ماه بعد از ترخیص بررسی شده است.

**روش کار:** در یک مطالعه همگروهی تعداد ۱۸۰ بیمار مبتلا به آنژین ناپایدار بستری در بیمارستان اکباتان همدان مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران بر اساس سطوح hs-CRP به دو گروه مواجهه با سطوح بالای CRP و گروه کنترل با سطوح پائین CRP تقسیم و بعد از پایان دوره بستری و ۳۰ روز بعد از آن پیگیری و از نظر رسیدن به مرگ، نیاز به مداخله جراحی و بروز سکته قلبی (Myocardial Infarction; MI) بررسی شدند. اطلاعات توسط چک لیست استخراج و با نرم افزار SPSS و آزمونهای آماری Chi square و t-test مورد مقایسه قرار گرفتند.

**نتایج:** تفاوت آماری مشخصی بین اطلاعات دموگرافیک دو گروه مشاهده نشد. در زمان بستری تفاوت معنی داری بین دو گروه از لحاظ رسیدن به عوارض مرگ، نیاز به مداخله جراحی و MI مشاهده نگردید ( $P>0.05$ ) اما در پیگیری به عمل آمده یک ماه بعد از بستری، مشاهده شد که میزان بروز عوارض در گروه دارای مقادیر بالای CRP بیشتر و از نظر آماری معنی دار است ( $P=0.045$ ). تعداد بروز عوارض در دو گروه دارای مقادیر بالای CRP و مقادیر پائین آن به ترتیب در ۱۹ و ۱۰ بیمار در زمان بستری و ۲۹ و ۱۹ بیمار در یک ماه بعد از بستری بود.

**نتیجه‌نهایی:** مقادیر بالای hs-CRP توان پیش‌بینی بروز عوارض قلبی در بیماران را یک ماه بعد از ترخیص از بیمارستان دارد.

**کلید واژه ها:** آنژین قفسه صدی / آنفارکتوس میوکارد / پروتئین واکنشگر C

### مقدمه:

کشور ما نیز از جمله کشورهای در حال توسعه است که به شدت با افزایش بیماری‌های قلبی - عروقی روبرو است. با این حال بررسی‌های اندکی در رابطه با عوامل تاثیرگذار بر شناسایی زود هنگام این دسته از بیماران انجام شده است.

دانستن این نکته که شدت درگیری عروق کرونر به چه میزان است و امکان بروز ناکارآمدی در بیمار، همچنین احتمال وقوع حوادثی مانند مرگ ناگهانی و آنفارکتوس میوکارد در بیماران مبتلا به سندرم

بیماری‌های قلبی - عروقی از اصلی‌ترین علل مرگ و میر در تمامی جهان محسوب می‌شوند. به عنوان مثال در ایالات متحده تخمین زده می‌شود ۱۲/۲ میلیون نفر به آن مبتلا هستند و اولین علت مرگ و میر را در این کشور به خود اختصاص داده است. همچنین در کشورهای در حال توسعه نیز با تغییر عادات غذایی و ترویج سبک زندگی بی‌تحرك (Sedentary) به مرور به یکی از شایعترین علل مرگ و میر تبدیل می‌گردد (۱).

\* استادیار گروه قلب و عروق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان (mohsen@gharakhani.net)

با پیش‌آگهی بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار را تعیین نماید.

### روش کار:

در این بررسی ۲۱۰ بیمار که سندرم کرونری حاد (Acute Coronary Syndrome; ASC) برای آنها توسط متخصص قلب تشخیص داده شده بود (آن گروهی که شواهد الکترو کاردیوگرام و آزمایشگاهی دال بر نکروز عضله قلب در آنان مشاهده نشده بود) و در بخش قلب بیمارستان اکباتان همدان بستری بودند بصورت تصادفی ساده وارد مطالعه شدند. در این مطالعه که به صورت هم‌گروهی (Cohort) انجام گردید، بیماران فوق بر اساس سطوح hs-CRP به دو گروه مورد با سطوح بالای CRP (کوهورت مواجهه) و گروه شاهد (کوهورت مشاهده) با سطوح پائین CRP تقسیم گردیدند. بعد از پایان دوره بستری و بعد از ۳۰ روز پیگیری بیماران از نظر وقوع مرگ، نیاز به مداخله جراحی و آنفارکتوس میوکارد مورد بررسی قرار گرفتند، ۳۰ نفر از بیماران به دلایل زیر از مطالعه خارج شدند و نهایتاً ۱۸۰ نفر (در هر گروه ۹۰ نفر) مورد بررسی قرار گرفتند.

- بیماران که مبتلا به ACS بوده ولی سابقه سکته قلبی (Myocardial Infarction; MI) قبلی داشتند.

- بیماران دارای بیماری التهابی که سبب افزایش میزان CRP شود (همانند بیماری‌های بافت همبند، عفونتهای همزمان، بدخیمی و...).

- عدم رضایت بیمار

- عدم دسترسی به بیمار جهت پیگیری های یک ماهه و عدم امکان کسب اطلاع از وضعیت بیمار بعد از ترخیص.

ملاک تقسیم بندی مقادیر CRP بود بدین صورت که مقادیر کمتر از ۳ mg/L در گروه شاهد و مقادیر بیش از آن در گروه مورد قرار گرفتند (۹،۱۰). لازم به ذکر است در ابتدای مطالعه میزان ۱ mg/L جهت افتراق بین دو گروه انتخاب گردیده بود که بنابر استانداردهای ارائه شده از طرف سازنده کیت و همچنین گزارشات دیگر در این خصوص (۱۰) میزان ۳ mg/L انتخاب گردید.

از این افراد پس از بستری شدن در بیمارستان نمونه خون گرفته می شد. نمونه‌های خون بلافاصله در لوله‌های پلاستیکی محتوی سیترات ریخته می‌شد و لوله‌ها فوراً به مدت ۱۰ دقیقه و در دمای °C ۴ سانتریفیوژ می‌شدند و

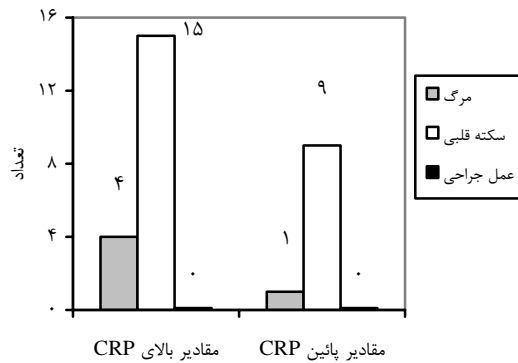
کرونری حاد چه میزان است؛ همیشه از سوالات مهم در پیش روی پزشکان در بالین چنین بیمارانی بوده است. در این راه مارکرهای گوناگونی شامل Lipid and non lipid biomarker مورد استفاده قرار گرفته است (۲،۳) که در این میان بیومارکرها دارای جایگاه مخصوصی هستند. مقدار چربی‌های خون یکی از این بیومارکرها می باشد. دیده شده است که احتمال بروز حوادث عروق کرونر در بیمارانی که دچار هایپرلیپیدمی هستند واضحاً بیشتر است (۴).

نکته قابل تامل آن است که بیش از نیمی از بیمارانی که به آنفارکتوس میوکارد مبتلا می‌گردند دارای سطوح افزایش یافته چربی‌های خون نبوده‌اند. به همین دلیل یافتن مارکری که بتواند جهت شناسایی این بیماران کمک بیشتری نماید بسیار ضروری به نظر می‌رسد (۵).

در یک مطالعه همگروهی روی ۲۷۹۳۹ زن سالم در سال ۲۰۰۴ ریدکر و همکاران دریافتند که: ۱- hs-CRP فاکتور پیشگویی کننده بهتری نسبت به LDL در بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد است. ۲- hs-CRP میتواند فاکتور مهمی در پیشگویی خطر بیماری‌های عروق کرونر در افرادی باشد که هایپرلیپیدمی واضحی ندارند (۶).

در خصوص رابطه CRP در بیمارستان و پیش‌گویی حوادث قلبی و عروقی در سه ماه بعد از مرخصی بیماران از بیمارستان فریروس و همکاران مشاهده نمودند که رابطه‌ی معنی داری در این خصوص در بین بیمارانی که دارای سطوح بالا و پائین CRP در حین بستری هستند وجود دارد (۷). هنوز اختلاف نظر هایی پیرامون استفاده کاربردی از hs-CRP در کلینیک وجود دارد انجمن قلب آمریکا اخیراً در مورد ارزیابی کرایتریای مؤثر در بیماریهای کاردیوواسکولار بر اهمیت CRP تأکید کرده است (۸).

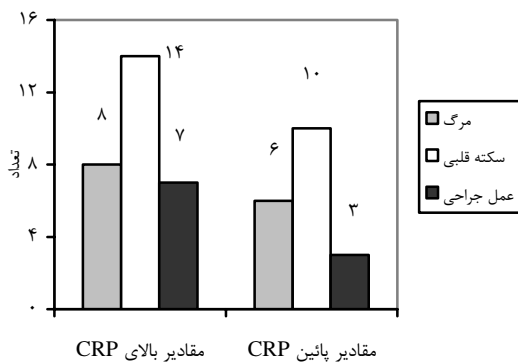
با توجه به اینکه سندرم کرونری حاد طیفی از علائم بالینی از آنژین صدری ناپایدار تا آنفارکتوس های میوکارد را شامل می‌شود و نیز اینکه تاکنون مطالعات مشابهی در خصوص بررسی ارزش پیش‌گویی کنندگی این مارکر در بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد در بیماران ایرانی توسط محققین مشاهده نگردیده است، این مطالعه برآن است تا رابطه پیش‌بینی کنندگی، بین سطوح کمی پروتئین واکنشگر C (C-Reactive Protein; CRP)



نمودار ۱: فراوانی مرگ و انفارکتوس میوکارد و نیاز به مداخله جراحی در بیماران مبتلا به آنزیم ناپایدار در دو گروه دارای سطوح بالا و پائین CRP در زمان بستری

جدول ۱: میزان بروز عوارض قلبی (وقوع مرگ، MI و نیاز به مداخله جراحی) در ۲ گروه مورد مطالعه یکماه پس از ترخیص

ارزش P	گروه CRP بالا	گروه CRP پائین	عوارض
۰/۰۴۵	۲۹	۱۹	دارد
	۴۲	۶۱	ندارد
	۷۱	۸۰	جمع



نمودار ۲: فراوانی مرگ، انفارکتوس میوکارد و نیاز به مداخله جراحی در بیماران مبتلا به آنزیم ناپایدار در دو گروه دارای سطوح بالا و پائین CRP یکماه بعد از ترخیص

### بحث:

در این مطالعه مشاهده شد که بین دو گروه در حین بستری از نظر آماری تفاوت معنی داری در خصوص رسیدن به عوارض وجود ندارد. با این حال بعد از یک ماه پیگیری در گروه دارای مقادیر بالای CRP میزان عوارض بیشتری مشاهده گردید. در هر دو مرحله زمانی دیده شد که عوارض یاد شده در گروه دارای مقادیر بالای CRP

پلاسمای خون ها در دمای  $40^{\circ}\text{C}$  تا زمانی که قرار بود مورد استفاده قرار بگیرند، نگه داشته می شدند.

میزان سطح hs-CRP با تست ELISA (ساخت کشور آلمان) اندازه گیری می شد و سطوح پلاسمائی تری گلیسرید، کلسترول و سایر آزمایشات روتین بخش قلب و CCU نیز با تکنیک های استاندارد محاسبه می گردید.

نقطه پایان (End Point) در این مطالعه وقوع مرگ یا ضرورت انجام مداخله های اورژانسی جراحی مانند PTCA و CABG و MI بود. به عبارت دیگر موارد فوق پیش آگهی بد محسوب می گردید و زنده ماندن بیمار پیش آگهی خوب محسوب می شد.

در خاتمه نتایج با کمک آمار تحلیلی و آزمون آماری  $\chi^2$  و t-test مورد مقایسه قرار گرفتند. سطح معنی داری در این مطالعه مقادیر کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد و آنالیز نهائی به کمک نرم افزار SPSS 13 انجام شد.

### نتایج:

یافته های مطالعه نشان می دهد که میانگین سن گروه دارای سطح بالای CRP ( $64/49 \pm 12/61$  سال) از نظر آماری اختلاف معنی داری با گروه دارای سطح پائین CRP ( $62/29 \pm 10/83$  سال) ندارد و از این نظر هر دو گروه با هم یکسان می باشند ( $P > 0/05$ ).

از نظر جنسیت نیز بین گروه CRP بالا (۵۲ نفر مرد و ۳۸ نفر زن) و گروه دوم (۵۴ نفر مرد و ۳۶ نفر زن) اختلاف معنی دار آماری ملاحظه نگردید ( $P = 0/44$ ).

مقادیر کمی پروتئین واکنشگر C در دو گروه بیماران مورد مطالعه در بدو پذیرش بدین قرار بود: گروه CRP بالا  $8/26 \pm 2/38$  میلی گرم در لیتر و در گروه CRP پائین  $1/40 \pm 0/78$  میلی گرم در لیتر.

در زمان بستری از لحاظ وقوع مرگ، نیاز به مداخله جراحی و انفارکتوس تفاوت آماری معنی داری بین ۲ گروه مشاهده نگردید و هیچیک از بیماران به مداخله جراحی نیاز پیدا نکردند (نمودار ۱).

میزان بروز عوارض قلبی یکماه پس از ترخیص در گروه CRP بالا بیشتر بود و از نظر آماری تفاوت معنی داری را بین ۲ گروه نشان می داد (جدول ۱).

تعداد بروز عوارض قلبی یکماه پس از بستری در ۲ گروه دارای سطوح بالا و پائین CRP در نمودار ۲ مشاهده می شود.

نشاندهنده عدم افزایش فاکتورهای التهابی در حین بستری در مقایسه با گروه کنترل بود (۱۶) که در مطالعه حاضر نیز نتیجه مشابهی حاصل شده است.

### نتیجه نهایی:

مجموعه نتایج مطالعه حاضر ارتباط آماری معنی داری بین سطح CRP و احتمال بروز عوارض قلبی (MI)، مرگ و نیاز به مداخله جراحی) در بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار در یک ماه بعد از ترخیص را مشخص نمود.

### سپاسگزاری:

بدینوسیله از زحمات جناب آقای مهندس خسرو مانی کاشانی، سرکار خانم دکتر سیما ترابیان و جناب آقای دکتر محمدمهدی فضلیان که در جمع آوری اطلاعات این طرح تحقیقاتی همکاری داشته اند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

### منابع:

- Speidi WS, Graf S, Homykewycz S, Nikfardjam M, Niessner A. High-sensitivity C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 144:449-55.
- Arsenault BJ, Boekholdt SM, Kastelein JJ. Lipid parameters for measuring risk of cardiovascular. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8(4): 197-206.
- Aresnault BJ, Barter P, DeMicco DA, Bao W, Preston GM, LaRosa JC, et al. Prediction of cardiovascular events in statin-treated coronary patients by lipid and nonlipid biomarkers. *J Am Coll Cardiol* 2010; 57(1): 63-9.
- Blake GJ, Ridker PM. High sensitivity C-reactive protein for predicting cardiovascular disease: An inflammatory hypothesis. *Eur Heart J* 2001;22:349-52.
- Ridker PM. High-sensitivity C-Reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: From concept to clinical practice to clinical benefit. *Am Heart J* 2004; 148: 519-26.
- Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: Rationale for screening and primary prevention. *Am J Cardiol* 2003 ;92 (suppl):17K-22K
- Ferreiros ER, Boissonet CP, Pizarro R. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999;100:1958-63.
- Abd TT, Eapon DJ, Baipai A, Goyal A, Dollar A, Sperling L. The role of C reactive protein as a risk predictor of coronary atherosclerosis: implications from the JUPITER trial. *Curr Atheroscler Rep* 2011; 13(2): 154-61.
- Morrow DA. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in com-

بیشتر است. این امر بخصوص در یک ماه بعد از بستری واضح تر بود.

در این رابطه مطالعات گوناگونی جهت ارزیابی ارزش پیشگویی کنندگی CRP انجام گرفته است که غالباً به بررسی چندین ماهه بیماران پرداخته اند. لیوزو و همکارانش نشان داده‌اند که مقادیر سرمی بالاتر از ۳ میلی‌گرم در هر لیتر CRP می‌تواند پیش بینی کننده بروز حملات ایسکمی و انفارکتوس میوکارد در آینده باشد (۱۱).

همچنین در مطالعه ای که در بوستون ایالات متحده توسط مارو و همکاران در سال ۱۹۹۸ انجام شد روشن شد که افزایش hs-CRP در بیماران مبتلا به آنژین صدری با افزایش خطر مرگ ۱۴ روزه بیماران همراه بوده است، حتی اگر سنجش cardiac specific troponin T(cTnT) این بیماران منفی باشد (۹).

در این خصوص مطالعاتی نیز به روشهای توصیفی در ایران به چاپ رسیده است، نامداری و همکارانش با بررسی مقادیر سرمی CRP به روش کمی در دو گروه بیمار مبتلا به آنژین و سکتة قلبی به این نتیجه رسیده‌اند که مقادیر این مارکر در گروه مبتلا به سکتة بالاتر است (۱۲) همچنین ارتباط مثبتی بین وقایع بیمارستانی در طی ۱۴ روز بعد از بستری و سطح CRP گزارش گردیده است.

نکته قابل ملاحظه در چند مطالعه اخیر موید آن است که حتی در افراد سالم نیز مقادیر بالای CRP می‌تواند سبب افزایش احتمال ابتلا به بیماریهای قلبی عروقی در آینده شود (۱۵-۱۳).

در مطالعه‌ای که توسط هاورکیت صورت گرفته این نکته نشان داده شده است که بین سطوح کمی CRP و افزایش خطر انفارکتوس میوکارد و سکتة مرگ ناگهانی قلبی رابطه معنی داری وجود دارد. در این مطالعه دیده شده است که کاهش میزان CRP سبب کاهش ناپایداری پلاک می‌گردد به همین دلیل CRP را به عنوان یک شاخص ناپایداری پلاک می‌توان برشمرد (۱۰).

در مطالعه‌ای که در ایتالیا توسط جیانسانته و همکارانش انجام شد، چندین بیومارکر التهابی در بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونر بررسی و ارتباط آن با خروجی بالینی (outcome) در حین بستری بررسی شد و نتایج

- ination with troponin T in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5
10. Haverkate F, Thomason SG, Pyke SD. Production of C reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group. *Lancet* 1997; 349: 462-6
  11. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.
  12. Namdari M. [Evaluation of serum level of CRP in the prognosis of patients with acute coronary syndrome]. *Yafte* 2003; 5(2): 59-62. (Persian)
  13. Engström G, Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzan L, Lindgarde F. Effects of cholesterol and inflammation-sensitive plasma proteins on incidence of myocardial infarction and stroke in men. *Circulation* 2002;105:2632-7.
  14. Koenig W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. *Thromb Aemost* 2003; 89: 601-9.
  15. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stempfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002;105:2595-9.
  16. Giansante C, Fiotti N, Di Chiara A, Altamura N, Wasserman S, Fioretti P, et al. In-hospital outcome of patients with acute coronary syndrome: relationship with inflammation and remodeling markers. *Cardiovasc Med* 2007; 8: 602-7.