

## ارتباط میزان پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا با حوادث قلبی داخل بیمارستانی در بیماران مبتلا به آنژین صدری ناپایدار

دکتر هاشم کازرانی\*، دکتر علیرضا رای\*

دریافت: ۸۵/۱۰/۱۹، پذیرش: ۸۶/۳/۲۱

### چکیده:

**مقدمه و هدف:** مطالعات متعددی بر اثبات و علیه ارتباط میزان پروتئین واکنشگر C (High Sensitive C Reactive Protein (h.s.CRP)) با پیش آگهی بیماران با سندرم حاد کرونری وجود دارد، هدف از انجام این مطالعه تعیین ارتباط بین میزان پروتئین واکنشگر C با پیش آگهی و حوادث قلبی عروقی داخل بیمارستانی در بیمارانی است که با آنژین ناپایدار در بیمارستان بستری گردیده اند.

**روش کار:** این مطالعه بصورت توصیفی تحلیلی از شهریور ماه ۸۳ لغایت بهمن ماه ۸۴ در مرکز آموزشی درمانی شهید دکتر بهشتی کرمانشاه صورت گرفته است. در این مطالعه ۲۵۰ بیمار با آنژین ناپایدار مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران با علائم انفارکتوس با و بدون صعود قطعه ST، با سابقه عفونت اخیر و تروما و سطح سرمی پروتئین واکنشگر C بیشتر از ۱۰ میلی گرم در لیتر از مطالعه حذف شدند. ۲۴ ساعت پس از بستری، سطح سرمی پروتئین واکنشگر C اندازه گیری شد. بیماران به دو گروه تقسیم شدند، گروه اول بیمارانی که سطح سرمی پروتئین واکنشگر C زیر ۳ میلی گرم در لیتر داشتند و گروه دوم بیمارانی که میزان پروتئین واکنشگر C آنها بین ۱۰-۳ میلی گرم در لیتر بود. تمام این بیماران در طول بستری از نظر تنگی نفس، میزان عود درد قفسه صدری، نیاز به بستری در CCU، انفارکتوس میوکارد و مرگ و میر مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج حاصله با آزمونهای  $\chi^2$  و t-test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**نتایج:** از مجموع ۲۵۰ بیمار ۱۰۵ نفر مرد (۴۲٪) و ۱۴۵ نفر زن (۵۸٪) بودند. میانگین سنی این افراد در گروه اول  $57.2 \pm 10.8$  سال و در گروه دوم  $58.1 \pm 11.5$  سال بود. میزان انفارکتوس میوکارد، میزان عود درد قفسه صدری و نیاز به بستری در CCU در گروه اول بصورت معنی داری از نظر آماری کمتر از گروه دوم بود. ( $P < 0.001$ )

**نتیجه نهایی:** باتوجه به رابطه معنی دار بین وقوع انفارکتوس میوکارد و میزان عود درد قفسه صدری و میزان بستری در CCU با میزان کمی پروتئین واکنشگر C میتوان از این مارکر بیوشیمیایی برای مشخص کردن بیماران با آنژین ناپایدار که در ریسک بالاتری قرار دارند استفاده نمود. این بیماران باید در CCU بستری شوند و مورد مراقبت بیشتری قرار بگیرند.

C / / :

### مقدمه:

سالیانه با تشخیص سندرم حاد قلبی در بیمارستانهای آمریکا بستری میشوند که یک چهارم آنها با تشخیص انفارکتوس حاد با صعود قطعه ST و سه چهارم با انفارکتوس حاد بدون صعود ST و با آنژین ناپایدار بستری میشوند (۱/۴ میلیون نفر) (۲).

آنژین صدری ناپایدار به درد سینه ای اطلاق میگردد

بیماری انسدادی عروق کرونر قلب اکثراً ناشی از انسداد بوسیله پلاک آترواسکروز می باشد اما علل غیر آترواسکلروز نیز مطرح می باشد از جمله فشرده شدن عروق کرونر در هنگام انقباض عضله قلب (Muscle bridge) و التهاب عروق کرونر (۱) در حال حاضر ۱/۷ میلیون نفر

\* استادیار گروه قلب و عروق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه (HKAZERANI@msn.com)

در مورد پروتئین واکنشگر C این ارتباط مشخص نگردید (۹). اما انجمن قلب آمریکا و مرکز کنترل بیماریها بر اساس نتایج اکثریت مطالعات انجام شده اخیراً راهکاری برای استفاده عملی از پروتئین واکنشگر C ارائه داده اند که میزان کمتر از ۱ میلی گرم در لیتر را باریسک پایین و ۳-۱ را ریسک متوسط و بیش از ۳ را با ریسک بالا معرفی کرده است. موارد بیش از ۱۰ را به بیماریهای عفونی و یا علل دیگر ارتباط داده اند (۳). افزایش مارکرهای التهابی از جمله پروتئین واکنشگر C در هنگام بستری بیمار با آنژین صدری میتواند با احتمال بیشتر پارگی پلاک آترواسکلروز همراه باشد (۱۰).

این مطالعه به منظور ارزیابی ارتباط سطح سرمی پروتئین واکنشگر C با پیش آگهی کوتاه مدت بیماران با آنژین ناپایدار که از شهریور ۸۳ لغایت بهمن ۸۴ در بیمارستان شهید بهشتی کرمانشاه بستری شده اند به اجرا درآمد.

### روش کار:

این مطالعه بصورت توصیفی - تحلیلی و با نمونه گیری در دسترس انجام پذیرفت. در این مطالعه ۲۵۰ نفر از بین بیماران که با تشخیص سندرم حاد کرونری در بیمارستان بستری شده بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند. بیماران توسط متخصص قلب و عروق معاینه شده و افراد با تشخیص آنژین ناپایدار جهت بررسی انتخاب شدند. این موارد از مطالعه حذف شدند: ۱- مشاهده علائمی دال بر انفارکتوس حاد قلبی با یا بدون صعود قطعه ST ۲- افزایش آنزیمهای مارکر نکروز قلبی ۳- بیماران با سابقه بیماری عفونی اخیر و یا سطح پروتئین واکنشگر C بیشتر از ۱۰ میلی گرم در لیتر ۴- مصرف قرص ضد بارداری. ۲۴ ساعت پس از بستری در صورت عدم افزایش آنزیمهای قلبی، نمونه خون بیماران برای تعیین سطح سرمی پروتئین واکنشگر C گرفته شد. سرم خون جدا شده ودر یخچال نگهداری شد ودر پایان هر هفته نمونه ها به آزمایشگاه مرجع ارسال و سطح پروتئین واکنشگر C با روش نفولومتری اندازه گیری و ارسال گردید. این بیماران به دو گروه بامشخصات زیر تقسیم گردیدند: گروه اول شامل افرادی که میزان پروتئین واکنشگر C آنها زیر ۳ میلی گرم در لیتر بود که مجموعاً ۱۲۴ نفر بودند. گروه دوم شامل افرادی که میزان

که با یکی از شرایط زیر همراه باشد: ۱- درد در استراحت رخ دهد و بیش از ۲۰ دقیقه طول بکشد ۲- درد شدیدی که در یکماه اخیر شروع شده باشد ۳- درد سینه که از نظر شدت، مدت و دفعات بیشتر شده باشد (۳). برای تشخیص سندرم حاد کرونری از مارکرهای مختلفی استفاده میشود پروتئین واکنشگر C (CRP) یکی از مارکرهایی است که در سندرمهای حاد کرونری افزایش می یابد و همچنین می تواند پرگنوز بیماران را تعیین کند (۴). پروتئین واکنشگر C عضوی از خانواده پنتراکسین هاست که نقش مهمی در پاسخ ذاتی ایمنی دارد اگر چه این ماده در کبد تولید میشود ولی تحقیقات جدید نشان داده است که در لایه انتیمای عروق مبتلا به آترواسکلروز هم ساخته میشود. ولذا پروتئین واکنشگر C جدای از نقش یک مارکر التهابی می تواند با مکانیسمهای مختلف باعث تخریب رگ شود از جمله کاهش تولید NO، افزایش چسبندگی مولکولها، و تغییر جذب LDL توسط ماکروفاژها (۵). بالا رفتن پروتئین واکنشگر C با افزایش احتمال مرگ، سکته قلبی و مغزی و نیاز به پیوند عروقی اورژانسی همراه می باشد (۶، ۳). پروتئین واکنشگر C وقتی با روش جدید High Sensitivity assay اندازه گیری شود، فاکتوری مستقل و قوی برای پیشگویی خطر انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی، بیماری عروق پریفرال و مرگ ناگهانی حتی در بین افراد به ظاهر سالم می باشد (۷).

پروتئین واکنشگر C برخلاف هموسیستئین، فیبریژن و لیپوپروتئین a اطلاعات پریگنوستیک مهمی را به ارزیابی کلی ریسک می افزاید. هنوز مطالعه ای نشان نداده است که پایین آوردن آن ریسک را کاهش بدهد لیکن دیده شده قطع سیگار و کاهش وزن و ورزش باعث کاهش پروتئین واکنشگر C میشود (۳). میزان پروتئین واکنشگر C در هنگام ترخیص از بیمارستان می تواند نشانگر پرگنوز بیمار در طی ۳ تا ۱۲ ماه آینده باشد (۸) البته ارتباط بین میزان این پروتئین و حوادث عروق کرونر در تمام مطالعات به اثبات نرسیده است از جمله در مطالعه بنامر و همکاران، ارتباط بین میزان تروپونین I و پروتئین واکنشگر C در بیماران با آنژین ناپایدار بررسی شد که میزان تروپونین پس از ۲۴ ساعت از پذیرش بیماران، پیشگویی کننده مناسبی در مورد وقوع حوادث قلبی در طول بستری بوده است. اما

جدول ۱: فراوانی حوادث قلبی - عروقی در بیماران به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

کل بیماران	گروه اول	گروه دوم	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	ارزش P
تنگی نفس						
ندارد	۱۴۳ (۵۷/۲)	۸۶ (۴۵/۲)	۵۷ (<۰/۰۰۱)	۱۰۷ (۴۲/۸)	۳۸ (۵۴/۸)	
دارد	۱۰۷ (۴۲/۸)	۳۸ (۵۴/۸)	۶۹ (<۰/۰۰۱)	۲۸ (۳۰/۶)	۱۰۷ (۴۲/۸)	
درد بیش از ۴۸ ساعت						
ندارد	۱۷۸ (۷۱/۲)	۱۰۷ (۸۶/۲)	۷۱ (<۰/۰۰۱)	۷۲ (۲۸/۸)	۱۷ (۱۳/۸)	
دارد	۷۲ (۲۸/۸)	۱۷ (۱۳/۸)	۵۵ (<۰/۰۰۱)	۲۸ (۳۰/۶)	۱۰۷ (۴۲/۸)	
درد قفسه صدری مداوم						
ندارد	۱۳۸ (۵۵/۲)	۹۳ (۷۴/۲)	۴۶ (<۰/۰۰۱)	۱۱۲ (۴۴/۸)	۳۲ (۴۳/۵)	
دارد	۱۱۲ (۴۴/۸)	۳۲ (۴۳/۵)	۸۰ (<۰/۰۰۱)	۲۲ (۲۵/۸)	۱۱۲ (۴۴/۸)	
نیاز به بستری در CCU						
ندارد	۱۷۶ (۷۰/۴)	۸۳ (۸۳)	۷۳ (<۰/۰۰۱)	۷۴ (۲۹/۶)	۲۱ (۱۷)	
دارد	۷۴ (۲۹/۶)	۲۱ (۱۷)	۵۳ (<۰/۰۰۱)	۲۱ (۱۷)	۲۱ (۱۷)	
انفارکتوس میوکارد						
ندارد	۲۲۲ (۸۸/۸)	۱۱۵ (۹۲/۷)	۱۰۷ (۸۴/۹)	۲۸ (۱۱/۲)	۹ (۷/۳)	
دارد	۲۸ (۱۱/۲)	۹ (۷/۳)	۱۹ (۰/۰۳)	۲۸ (۱۱/۲)	۹ (۷/۳)	
طپش قلب						
ندارد	۱۸۷ (۷۴/۸)	۸۳ (۸۳/۱)	۸۴ (۰/۰۲)	۶۳ (۲۵/۲)	۲۱ (۱۶/۹)	
دارد	۶۳ (۲۵/۲)	۲۱ (۱۶/۹)	۴۲ (۰/۰۲)	۶۳ (۲۵/۲)	۲۱ (۱۶/۹)	
رال ریوی						
ندارد	۲۲۸ (۹۱/۲)	۱۱۲ (۹۰/۳)	۱۱۶ (۰/۶۱۳)	۲۲ (۸/۸)	۱۲ (۹/۷)	
دارد	۲۲ (۸/۸)	۱۲ (۹/۷)	۱۰ (۰/۶۱۳)	۲۲ (۸/۸)	۱۲ (۹/۷)	
S <sub>3</sub> یا S <sub>4</sub>						
ندارد	۲۳۷ (۹۴/۸)	۱۱۹ (۹۵/۹)	۱۱۸ (۰/۴۱۸)	۱۳ (۵/۳)	۵ (۴/۱)	
دارد	۱۳ (۵/۳)	۵ (۴/۱)	۸ (۰/۴۱۸)	۱۳ (۵/۳)	۵ (۴/۱)	
ادم ریوی						
ندارد	۲۴۱ (۹۶/۴)	۱۲۲ (۹۸/۳)	۱۱۹ (۰/۰۹۷)	۹ (۳/۶)	۲ (۱/۷)	
دارد	۹ (۳/۶)	۲ (۱/۷)	۷ (۰/۰۹۷)	۹ (۳/۶)	۲ (۱/۷)	
شوک قلبی						
ندارد	۲۴۱ (۹۶/۴)	۱۲۲ (۹۸/۳)	۱۱۹ (۰/۵۷۶)	۹ (۳/۶)	۲ (۱/۷)	
دارد	۹ (۳/۶)	۲ (۱/۷)	۷ (۰/۵۷۶)	۹ (۳/۶)	۲ (۱/۷)	
آریتمی						
ندارد	۲۲۰ (۸۸)	۱۱۳ (۹۲/۷)	۱۰۷ (۰/۰۵۳)	۳۰ (۱۲)	۱۱ (۸/۸)	
دارد	۳۰ (۱۲)	۱۱ (۸/۸)	۱۹ (۰/۰۵۳)	۳۰ (۱۲)	۱۱ (۸/۸)	

### بحث:

پروتئین واکنشگر C یکی از بهترین مارک‌های التهابی در فاز حاد حوادث کرونری می باشد. در این مطالعه بین بروز

پروتئین واکنشگر C آنها بین ۱۰-۳ میلی گرم در لیتر بود که مجموعاً ۱۲۶ نفر بودند. بیماران از نظر مرگ و میر داخل بیمارستانی و عوارض قلبی مثل تنگ نفس، طپش قلب، درد قفسه صدری، نیاز به بستری در CCU، انفارکتوس میوکارد، ادم ریه، شوک کاردیوژنیک و آریتمی قلبی مورد مطالعه قرار گرفتند. نتایج حاصله با آزمونهای  $\chi^2$  و t-test توسط متخصص آمار مورد تحلیل قرار گرفت.

### نتایج:

از کل بیماران مورد مطالعه تعداد ۱۰۵ نفر مرد (۴۲٪) و ۱۴۵ نفر زن (۵۸٪) بودند. ۶۲ نفر مجرد (۲۴/۸٪)، ۱۸۸ نفر متأهل (۷۵/۲٪) بودند و ۱۰۷ نفر (۴۲/۸٪) دارای سابقه فشارخون بالا و ۳۳ نفر (۱۳/۲٪) دیابتیک و ۷۶ نفر (۳۰/۴٪) سابقه چربی خون بالا داشتند. مدت زمان بستری در بیمارستان در گروه اول ۶/۷±۲/۵ روز و میانگین بستری در بیمارستان گروه دوم ۸/۶±۲/۷ روز بود که اختلاف معنی داری را نشان میدهد ( $P < ۰/۰۰۱$ ). اگر چه تنگی نفس سمپتوم غیراختصاصی است ولی در گروه اول ۳۸ نفر (۳۰/۶ درصد) دچار تنگی نفس گردیدند که این تعداد در گروه دوم ۶۹ نفر (۵۴/۸ درصد) بود که از لحاظ آماری دارای اهمیت می باشد ( $P < ۰/۰۰۱$ ). ۳۲ نفر از افراد گروه اول (۲۵/۸ درصد) در طول بستری دچار درد سینه عود کننده گردیدند که این تعداد در گروه دوم ۸۰ نفر (۶۳/۵٪) بود که از نظر آماری دارای اهمیت می باشد ( $P < ۰/۰۰۱$ ). ۲۱ نفر از افراد گروه اول (۱۷ درصد) در CCU بستری گردیدند که این تعداد در گروه دوم ۵۳ نفر (۴۲/۱ درصد) بود که از نظر آماری با اهمیت می باشد ( $P < ۰/۰۰۱$ ). ۹ نفر (۷/۳ درصد) از افراد گروه اول در طول بستری دچار انفارکتوس میوکارد گردیدند که این تعداد در گروه دوم ۱۹ نفر (۱۵/۱ درصد) بود که از نظر آماری با اهمیت می باشد ( $P = ۰/۰۳$ ). نتایج نشان داد که رابطه بین طپش قلب، رال ریوی، S<sub>3</sub> و S<sub>4</sub> شوک قلبی و آریتمی قلبی فاقد ارزش آماری مهم بود (جدول ۱).

وضعیت تاهل، سابقه بیماری قلبی، فشارخون بالا و دیابت بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. ضمناً در هر دو گروه در طی زمان بستری مرگ و میر مشاهده نگردید.

**سپاسگزاری :**

با تشکر از همکاری آقایان دکتر منصور رضایی ، دکتر منصور گرگانی ، دکتر یاشار محرم زاده ، خانم دکتر گودرزی ، پزشکان و کارکنان محترم اورژانس و CCU بیمارستان شهید دکتر بهشتی کرمانشاه.

**منابع :**

1. Maser A. Ischemic heart disease in rational basis for clinical practice and clinical research. New York : Churchill Livingstone, 1995.
2. Cannon CP, Weintrub WS, Demopoulos LA. comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor N. Engl J med 2001; 344:1879.
3. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's heart disease, A textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders , 2005:1243-1251.
4. Liuzzo G. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. N Engl J Med 1994; 331(7):1230.
5. Culabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated CRP production by human coronary artery smooth muscle cells. Circulation 2003;108:1930.
6. Ridker PM , Rifai N, Rose L. comparison of C reactive protein and LDL cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 2002;34(7):1557.
7. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE. Inflammatory biomarkers , hormone replacement therapy , and incidental coronary heart disease. JAMA 2002;288: 980.
8. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL. Elevated levels of CRP at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. Circulation 1999; 99:855.
9. Benamer H. Comparison of prognostic value of C reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. Am J cardiol 1998;82(7):845-50.
10. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A. markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC study Group. N Engl J Med 2000;343:1139.
11. David D, Walter S. Diagnosis and management of patients with unstable angina , in : HURST, S the heart. 10th ed. New York: McGraw- Hill, 2004; 1237-1248 .
- 12- Marrow DA, Rifai N, Antman EM. C-reactive protein is a potent predictor of mor-

عود درد قفسه صدی و انفارکتوس میوکارد و افزایش مدت بستری در بیمارستان با میزان پروتئین واکنشگر C ارتباط آماری مهم نشان داده شد. لذا می توان با اندازه گیری پروتئین واکنشگر C در بیماران با آنژین صدی ناپایدارشانس بروز حوادث قلبی را پیش بینی نمود.

تاکنون مطالعات مختلفی در مورد نقش پروتئین واکنشگر C در تعیین پیش آگهی زودرس و دیررس بیماران با سندرم حاد کرونری به انجام رسیده و اکثریت آنها موید ارزش این پروتئین در تعیین پیش آگهی بیماران بوده است . سطح پروتئین واکنشگر C در آنژین ناپایدار ۵ برابر بیشتر از آنژین پایدار بوده است. در صورت منفی بودن تروپونین I و پروتئین واکنشگر C ، مرگ و میر ۰/۴ درصد بوده و در صورت افزایش هر دو مارکر مرگ و میر به ۹/۱ درصد رسیده است (۱۱). در مطالعه مورو (Marrow) بر روی ۱۱۰ بیمار با ایسکمی قلبی دیده شد که پروتئین واکنشگر C یک مارکر با ارزش در سندرمهای حاد کرونری باشد. در این مطالعه پروتئین واکنشگر C حتی در حضور تروپونین منفی با افزایش مرگ و میر ۱۴ روزه همراه بوده است (۱۲) . در مطالعه حاضر نیز مرگ و میر در گروه با پروتئین واکنشگر C بالا بیشتر بود. در مطالعه وینتر در هلند رابطه پروتئین واکنشگر C و تروپونین I برای پیشگیری عوارض قلبی ، مشاهده شد که در گروه با پروتئین واکنشگر C با لا عوارض ۹۳٪ و در گروه با پروتئین واکنشگر C پایین ۳۵٪ بوده است (۱۳). در مطالعه بودی و همکاران در اسپانیا در پی گیری ۱/۵ ماهه بیماران با آنژین ناپایدار ، میزان انفارکتوس قلبی و حوادث قلبی عروقی در گروه با پروتئین واکنشگر C بالا افزایش نشان داد (۱۴). در مطالعه حاضر نیز سطح بالاتر پروتئین واکنشگر C با تعداد بیشتر انفارکتوس میوکارد همراه بود. در مطالعه بازینو و همکاران نیز نتایج مشابهی بدست آمد و پروتئین واکنشگر C فاکتور با ارزشی برای پیش بینی حوادث قلبی ۶ ماهه بود (۱۵).

**نتیجه نهایی :**

اندازه گیری پروتئین واکنشگر C راه مناسبی برای مشخص کردن افراد باریسک بالای انفارکتوس میوکارد می باشد. این بیماران باید در CCU بستری شده و تحت مراقبت بیشتری قرار بگیرند.

- tality independently and in combination with troponin T in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(7):1460-5.
13. Winter RJ. Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1999; 42(1): 240-5.
  14. Bodi V. Independent role of C-reactive protein to predict major events at one-month and at one-year in acute coronary syndrome without ST elevation. *Med Clin (Barc)* 2004 ;122 (7):248-52.
  15. Bazzino O, ferreiros ER Pizarro R, CRP and the stress tests for the risk stratification of patients recovering from unstable angina pectoris. *AM J Cardiol* 2001;87: 1235-1239.