

## بررسی نقش پروتئین واکنشگر C بر روی حوادث قلبی عروقی در بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار مراجعه کننده به بیمارستان اکباتان همدان در طی چهارده روز پس از ترخیص در سال ۱۳۸۱

دکتر بهشاد نقش تبریزی\*، دکتر فرزاد امامی\*

دریافت: ۸۴/۱۱/۱۵، پذیرش: ۸۵/۵/۲

### چکیده:

**مقدمه و هدف:** آنژین ناپایدار در مرکز طبیفی از بیماریهاست که از آنژین پایدار مزمن شروع شده و به انفارکتوس میوکارد ختم می شود. از آنجا که پیش آگهی آینده این بیماری در نحوه درمان، تعداد روزهای بستری و نیز تصمیم گیری بموقع جهت انجام اقدامات مداخله ای (آنژیوگرافی و آنژیوپلاستی) از اهمیت خاصی برخوردار است، برآن شدیم طی مطالعه ای بر روی بیماران آنژین ناپایدار، ارزش پروتئین واکنشی C را که یک شاخص التهابی است، در پیشگویی حوادث قلبی-عروقی بعدی در طی پی گیری ۱۴ روزه این بیماران بسنجیم.

**روش کار:** این مطالعه مقطعی تحلیلی آینده نگر می باشد که طی آن، ۱۳۸ بیمار مبتلا به آنژین ناپایدار که در بخش قلب و CCU بیمارستان اکباتان همدان بستری شده بودند مورد مطالعه قرار گرفتند. نمونه خون جهت انجام آزمایش کمی پروتئین واکنشی C گرفته شده و پس از چهارده روز پیگیری و ثبت وضعیت بیمار، پرسشنامه تکمیل شده و با استفاده از نرم افزار آماری EPI6 و آزمونهای مناسب از جمله آزمون کیفی و کمی<sup>۱</sup> مستقل و  $\chi^2$ ، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**نتایج:** میانگین پروتئین واکنشی C در گروه دارای عوارض قلبی-عروقی ۱۱۶/۳ ng/ml و در گروه بدون عوارض ۱۲۴/۳ ng/ml گزارش شد. مجموعاً ۴۵٪ بیماران طی این مدت دچار عارضه شدند و در ۵۵٪ هیچگونه عارضه ای دیده نشد. عوارض شامل آنژین ناپایدار مجدد، انفارکتوس میوکارد و مرگ در گروه بیماران دارای پروتئین واکنشی C بالا نسبت به بیماران بدون پروتئین واکنشی C بالا بیشتر دیده شد.

**نتیجه نهایی:** عوارضی نظیر آنژین ناپایدار مجدد، انفارکتوس میوکارد و مرگ در گروه بیماران دارای پروتئین واکنشی C بالا نسبت به بیماران با پروتئین واکنشی C طبیعی بیشتر دیده شد اما نیاز به آنژیوگرافی در بیماران با پروتئین واکنشی C بالا کمتر بود. با توجه به اینکه نیاز به آنژیوگرافی در گروهی که پروتئین واکنشی C طبیعی داشتند به مراتب در صد بالاتری را در مجموع به خود اختصاص می داد بهمین لحاظ میانگین پروتئین واکنشی C بالا با ایجاد کلیه عوارض قلبی-عروقی در طی ۱۴ روز پیگیری بیماران آنژین ناپایدار از نظر آماری معنی دار نبود.

آنژین ناپایدار / پروتئین واکنشگر C

### مقدمه:

می شوند که شدیدتر یا طولانی تر از قبل بوده یا با فعالیت کمتری نسبت به قبل ایجاد شود<sup>(۳)</sup> آنژین در حال استراحت (۱). آنژین صدری ناپایدار بیشتر در زنان رخ می دهد و تقریباً ۸۰ درصد بیماران، دارای یک شرح حال قلبی از بیماری شریان کرونر می باشند<sup>(۲)</sup>.

آنژین ناپایدار به عنوان آنژینی که حداقل دارای یکی از سه خصوصیت زیر است، تعریف می شود: (۱) آنژینی که در کمتر از دو ماه قبل آغاز شده و شدید یا مکرر است (۲) بیماران مبتلا به آنژین پایدار مزمن که دچار دردی

بیمارستان اکباتان همدان در طی سال ۱۳۸۱ مراجعه نموده و با تشخیص آنژین ناپایدار در بخش قلب با CCU این مرکز بستری شده اند ، انجام شد. این بیماران تغییرات آنژیومی اولیه نداشتند و در صورتیکه در طی بستری یا در زمان ترخیص ، تشخیص نهایی آنژین ناپایدار توسط متخصص قلب و عروق برای آنها تایید نمی شد ، یا پس از ۱۴ روز جهت پیگیری قابل دسترسی نبودند ، و یا مبتلا به نارسایی حاد کلیه ، بیماریهای کلاژن واسکولار ، بدخیمیها ، سل و عفونتهای ویروسی یا باکتریال بودند و یا سابقه جراحی اخیر داشتند ، از مطالعه خارج می شدند. براساس فرمول محاسبه حجم نمونه ، تعداد ۱۳۸ نفر برای انجام مطالعه تعیین شدند که با نمونه گیری غیرتصادفی مستمر (Sequential) از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان به دست آمد. از این تعداد ۷۵ نفر مرد و ۶۳ نفر زن بوده و محدوده سنی بیماران از ۳۷ سال تا ۷۸ سال بود. با مراجعه روزانه به بخش قلب و CCU ، بیمارانی که دارای شرایط ورود به مطالعه بودند و هیچکدام شرایط خروج از مطالعه را نداشتند ، انتخاب شده و اطلاعات مورد نیاز با مصاحبه و یا از پرونده بیماران استخراج می شد. و یک نمونه خون نیز جهت انجام آزمایش کمی پروتئین واکنشی C از آنان گرفته شده و مقادیر بیش از  $340 \text{ ng/ml}$  به عنوان مقادیر بالا در نظر گرفته شد. پس از گذشت ۱۴ روز از ترخیص ، با بیماران تماس حاصل می شد و در مورد وقوع حوادث قلبی عروقی در طی این مدت از آنان سوال شده و به این ترتیب پرسشنامه مربوط به هر بیمار تکمیل شده و به وسیله نرم افزار EPI6 و توسط آزمونهای آماری مناسب شامل Chi-square و t مستقل مورد تجزیه و تحلیل قرار می گرفت .

### نتایج :

میانگین پروتئین واکنشی C در گروه بدون عوارض قلبی عروقی (مجموعه عوارض) ،  $3 \text{ ng/ml} / 124$  و در گروه دارای عوارض (مجموعه عوارض) ،  $3 \text{ ng/ml} / 116$  گزارش شد. در مجموع ۶۲ بیمار (۴۵٪) در طی مدت پیگیری دچار عوارض شدند. بررسی عوارض قلبی عروقی رخ داده در مدت ۱۴ روز پس از ترخیص بیماران نشان داد که میانگین پروتئین واکنشی C با ایجاد مجموعه عوارض در این مدت ارتباط معنی داری ندارد ( $P > 0.5$ ) (جدول ۱).

پنج مکانیسم در پیشرفت آنژین ناپایدار دخالت دارند: (۱) پارگی پلاک آترواسکلروتیک (۲) انسداد دینامیک مانند اسپاسم (۳) انسداد مکانیکی پیشرونده (۴) التهاب یا عفونت (۵) افزایش نیاز به اکسیژن یا کاهش خونرسانی (مانند تیروتوکسیکوز یا آنمی). اکثریت بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار، آترواسکلروز انسدادی کرونری واضحی دارند . دوره های ایسکمی به دنبال افزایش نیاز میوکارد به اکسیژن یا کاهش خونرسانی بروز می کند (۲).

التهاب ، یک نقش مهم در آغاز و گسترش آترواسکلروز و نیز در پاتوژنز حوادث قلبی عروقی بازی می کند (۳). شواهد اخیر به نقش کلیدی التهاب در جهت پیشرفت آترواسکلروز و وقوع آنژین ناپایدار اشاره دارد. عوامل عفونی به ویژه کلامید یا پنومونیه از علل زمینه ساز در پاتوژنز بیماریهای شریان کرونر می باشند (۲). در میان شاخصهایی که برای ارزیابی بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار مفید هستند ، پروتئین واکنشی C بسیار مورد توجه بوده است. پروتئین واکنشی C بالا با افزایش ریسک مرگ و میر ، افزایش وقوع انفارکتوس قلبی و نیاز به ریواسکولاریزاسیون اورژانسی همراه است (۴). مرگ و میر ۱۴ روزه برای بیماران دارای آنژین ناپایدار با پروتئین واکنشی C بالا (بیشتر یا مساوی  $1/55 \text{ mg/dl}$ )  $5/6$  درصد است که در مقایسه با  $0/3$  درصد برای بیماران دارای پروتئین واکنشی C طبیعی ، بالاتر میباشد . همچنین در بیماران دارای تروپونین منفی ، پروتئین واکنشی C در افتراق گروههای مختلف مفید است بطوریکه مرگ و میر در بیماران دارای پروتئین واکنشی C بالا  $5/8$  درصد در بیماران دارای پروتئین واکنشی C طبیعی  $0/4$  درصد بوده است . بنابراین ترکیب یک شاخص التهابی (پروتئین واکنشی C) و یک شاخص نکرور (تروپونین) اطلاعات قوی و مستقلی در مورد بیماران دچار حوادث قلبی عروقی فراهم می آورد (۵). بهمین لحاظ برآن شدیم طی مطالعه ای بر روی بیماران آنژین ناپایدار ، ارزش پروتئین واکنشی C را که یک شاخص التهابی است ، در پیشگویی حوادث قلبی - عروقی بعدی در طی پی گیری ۱۴ روزه این بیماران بسنجیم ، تا قدمی در جهت تصمیم گیری صحیح تر در خصوص درمان بموقع بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار برداشته باشیم .

### روش کار:

این مطالعه یک مطالعه مقطعی تحلیلی آینده نگر می باشد که بر روی بیمارانی که با درد قفسه سینه به

جدول ۱: مقایسه میانگین پروتئین واکنشی C در دو گروه از بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار مراجعه کننده به بیمارستان اکباتان همدان در سال ۱۳۸۱

عوارض	تعداد	میانگین پروتئین واکنشی C	
		انحراف معیار	ارزش P
دارد	۶۲	۱۱۶/۳	۰/۸۳
ندارد	۷۶	۱۲۴/۳	۲۳۶/۴

t-test

ولی همانطور که در جدول شماره ۲ مشاهده می شود وقتی عوارض مختلف به تفکیک مورد بررسی قرار می گیرند، ارتباط معنی داری بین پروتئین واکنشی C و احتمال بروز آنژین ناپایدار مجدد، انفارکتوس میوکارد و مرگ و میر بیماران وجود دارد، بطوریکه احتمال بروز این عوارض در صورت بالا بودن پروتئین واکنشی C بیشتر از زمانی است که پروتئین واکنشی C طبیعی باشد. همانطور که گفته شد منظور از پروتئین واکنشی C بالا مقادیر بیش از ۳۴۰ ng/ml بود. اما نیازه آنژیوگرافی در گروهی که پروتئین واکنشی C طبیعی داشتند بیشتر بوده و به دلیل اینکه درصد بالاتری را در مجموع به خود اختصاص می داد لذا سبب شده که میانگین پروتئین واکنشی C بالا با ایجاد کلیه عوارض قلبی - عروقی در طی ۱۴ روز پیگیری بیماران آنژین ناپایدار از نظر آماری معنی دار نباشد.

جدول ۲: فراوانی عوارض چهارده روزه بر حسب میزان پروتئین واکنشی C در بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار مراجعه کننده به بیمارستان اکباتان همدان در سال ۱۳۸۱

پروتئین واکنشی C	آنژین ناپایدار انفارکتوس مرگ و نیاز به				
	مجدد	میوکارد	میر	آنژیوگرافی	هیچکدام
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
نرمال	۶ (۵)	۲ (۲)	۰ (۰)	۴۴ (۳۷)	۶۶ (۵۶)
بالا	۲ (۱۰)	۲ (۱۰)	۲ (۱۰)	۴ (۲۰)	۱۰ (۵۰)
جمع	۸ (۶)	۴ (۳)	۲ (۱)	۴۸ (۳۵)	۷۶ (۵۵)

Chi-square

در موارد منجر به آنژین ناپایدار مجدد، ارتباط معنی داری بین پروتئین واکنشی C با گروه سنی و یا جنس بیمار وجود نداشت (جدول ۳ و ۴).

جدول ۳: فراوانی پروتئین واکنشی C بر حسب سن در موارد منجر به آنژین صدری ناپایدار مجدد در بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار مراجعه کننده به بیمارستان اکباتان همدان

سن (سال)	پروتئین واکنشی طبیعی C		پروتئین واکنشی C بالا	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
۵۱-۶۰	۲	۲۵	۰	۰
۶۱-۷۰	۲	۵۰	۲	۱۰۰
بالای ۷۰	۲	۲۵	۰	۰
جمع	۶	۱۰۰	۲	۱۰۰

Chi-square

جدول ۴: فراوانی پروتئین واکنشی C بر حسب جنس در موارد منجر به آنژین صدری ناپایدار مجدد در بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار مراجعه کننده به بیمارستان اکباتان همدان

جنس	پروتئین واکنشی طبیعی C		پروتئین واکنشی C بالا	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
مرد	۲	۳۳/۳	۰	۰
زن	۴	۶۶/۷	۲	۱۰۰

Chi-square

بالعکس در مواردی که بیمار در طی مدت پیگیری نیازه آنژیوگرافی پیدا کرده بود ارتباط معنی داری بین گروه سنی و میزان پروتئین واکنشی C بیمار وجود داشت ( $P < 0.001$ ).

همچنین مطالعه حاضر نشان داد که میزان پروتئین واکنشی C با میانگین میزان کسر تخلیه ای بطن چپ (EF)، ارتباط معنی داری دارد ( $P < 0.05$ )، به این ترتیب که میانگین کسر تخلیه ای در بیماران دارای پروتئین واکنشی C طبیعی، بالاتر بود. از سویی میزان پروتئین واکنشی C با طول مدت بیماری فرد ارتباط معنی داری نداشت ( $P > 0.05$ ).

### بحث:

به طور کلی این مطالعه نشان داد که تنها در زمانی که عوارض آنژین ناپایدار در دوره پیگیری به طور جداگانه مورد بررسی قرار می گیرند، می توان ارتباط معنی داری بین میزان پروتئین واکنشی C و بروز عوارض پیدا کرد، همانگونه که در مطالعه مور و همکارانش مشخص شده میزان مرگ بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار پس از ترخیص در موارد پروتئین واکنشی C بالا، بیشتر است، همچنین میانگین میزان پروتئین واکنشی C در

در طی ۱۴ روز پیگیری بیماران آنژین ناپایدار از نظر آماری معنی دار نبود، ولی میزان عوارضی مانند آنژین ناپایدار مجدد، انفارکتوس میوکارد و مرگ و میر در گروه بیماران با پروتئین واکنشی C بالا نسبت به بیماران بدون پروتئین واکنشی C بالا بیشتر دیده شد. نتیجتاً میزان عوارض قلبی-عروقی بجز نیاز به آنژیوگرافی در بیماران با پروتئین واکنشی C بالا بیشتر بوده است

#### منابع:

1. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. New York: Mc Graw-Hill, 2001.
2. Braunwald E, Zips DP, Libby P, Robert O, Bonow., Achenbach S, Adams DH, et al. Heart disease: A Textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2005.
3. Speidl WS, Graf S, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Niessner A, Zom G, et al. High sensitivity C reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease. Am Heart J 2002;144(3): 449-55.
4. Li JJ, Jiang H, Hvang CX, Fang CH, Xia H, Liu J, et al. Elevated level of plasma C reactive protein in patients with unstable angina: Its relations with coronary stenosis and lipid profile. Angiology 2002; 53(3):256-72.
5. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with Troponin T in acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 1998; 31(7): 1460-5.
6. Keshavamurthy CB, Kane CR, Magdum AP, Sahoo PK. Serum fibrinogen and C reactive protein levels predicts major adverse cardiac events in unstable angina. Indian Heart J 2000;52(1): 36-9.
7. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. Circulation 1999 Feb; 99(7): 855-60
8. Oltrona L, Ardissino P, Merlini PA, Spinola A, Chiodo F, Pozzano A, et al. C reactive protein elevation and early outcomes in patients with Unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1997; 8(8): 1002-6.

گروهی که فوت نمودند ۱۳ mg/dl و در گروهی که در مدت پیگیری فوت نمودند ۲ mg/dl بود(۵).

از نظر ارزش پیشگویی کننده پروتئین واکنشی C در گروههای سنی و جنسی بیماران مورد بررسی مشخص شد که تنها در مواردیکه نیاز به آنژیوگرافی در طی مدت پیگیری بوده، این مساله با گروه سنی بیماران ارتباط داشته است و در سایر موارد یا ارتباط آماری معنی داری وجود نداشته و یا تعداد بیماران دچار عارضه مربوط کمتر از تعدادی بوده که بتوان از آزمونهای آماری مناسب استفاده نمود.

تا کنون در مطالعات متعددی، ارزش پیشگویی کننده پروتئین واکنشی C در مورد بروز عوارض قلبی عروقی در بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار، مورد بررسی قرار گرفته است که در برخی از مطالعات این ارزش ثابت شده است. کشاورامورثی و همکارانش در سال ۲۰۰۰ بر روی ۱۹۲ بیمار پذیرش شده با تشخیص آنژین ناپایدار ارتباطی بین مقادیر افزایش یافته پروتئین واکنشی C و حوادث قلبی عروقی بیمارستانی یافتند. در این مطالعه علاوه بر بروز آنژین ناپایدار مجدد، انفارکتوس میوکارد و مرگ و میر بالاتر در گروه با پروتئین واکنشی C بالا، اشکال پیچیده تری از گرفتاری عروق کرونر نیز در این گروه مشاهده شد(۶). بیاساچی در سال ۲۰۰۱ پروتئین واکنشی C را به عنوان ملاکی برای ارزیابی بروز حوادث قلبی-عروقی مطرح کرد در این مطالعه بالا بودن میزان پروتئین واکنشی C در زمان ترخیص با آنژین ناپایدار مجدد و بروز انفارکتوس میوکارد ارتباط داشت(۷).

در برخی دیگر از مطالعات ارزش پیشگویی کننده پروتئین واکنشی C به اثبات نرسیده است. اولترانا مطالعه‌ای بر روی ۱۴۰ بیمار با تشخیص آنژین ناپایدار، ارتباطی بین مقادیر افزایش یافته پروتئین واکنشی C و حوادث قلبی عروقی بیمارستانی نیافت(۸). با توجه به این اختلاف نظرها و نتایج حاصل از این مطالعه، به نظر می رسد همچنان نیاز به مطالعات دیگری در این زمینه وجود دارد.

#### نتیجه نهائی:

باتوجه به نتایج این مطالعه، میانگین پروتئین واکنشی C با در نظر گیری مجموعه عوارض قلبی-عروقی