

رابطه سطح سرمی C-reactive protein کمی در مبتلایان به آنژین ناپایدار قلبی با بروز انفارکتوس میوکارد

دکتر محمد علی برومند*؛ دکتر کوروش فکور**؛ دکتر سید حسام‌الدین عباسی***؛ دکتر علیرضا امیرزادگان****؛
دکتر زینب نادیا حتمی*****؛ دکتر مجتبی سالاری فر*****؛ دکتر سعیده فرقانی*****

چکیده

سابقه و هدف: مطالعات متعددی حاکی از این بوده است که بالا بودن سطح سرمی (CRP) C-reactive protein رابطه مستقیمی با پیش‌آگهی بد در بیماران مبتلا به سکته قلبی دارد. هدف از انجام این مطالعه بررسی ارزش پیشگویی‌کننده CRP کمی در بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار قلبی برای ابتلا به سکته حاد قلبی در طول مدت زمان بستری در بیمارستان بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت هم‌گروهی از آذرماه ۱۳۸۲ تا تیرماه ۱۳۸۳ در مرکز قلب تهران انجام شد. ۱۲۱ بیمار مبتلا به آنژین ناپایدار قلبی مورد بررسی قرار گرفتند. در ابتدا سطح سرمی CRP کمی تمامی بیماران اندازه‌گیری و 10 mg/L به عنوان نقطه برش برای CRP کمی در نظر گرفته شد. براساس سطح سرمی CRP، بیماران در ۲ گروه جای گرفتند. گروه اول (تعداد ۶۸ نفر) دارای سطح سرمی CRP مساوی یا بیشتر از 10 mg/L بودند و در گروه دوم (تعداد ۵۳ نفر) این سطح کمتر از 10 mg/L بود. تمامی این بیماران از نظر ابتلا به سکته حاد قلبی در طول مدت زمان بستری در بیمارستان تحت پی‌گیری قرار گرفتند. سپس نتایج به دست آمده به منظور بررسی رابطه بین سطح کمی CRP و احتمال بروز سکته قلبی در این بیماران تحلیل گردید.

یافته‌ها: سن بیماران 60 ± 7 سال بود و $59/5\%$ درصد (۷۲ نفر) از آن‌ها مرد بودند. سطح سرمی CRP این بیماران $4-60 \text{ mg/l}$ بود. در گروهی که سطح سرمی CRP آن‌ها بیشتر یا مساوی 10 mg/L بود، ۴ نفر ($5/8\%$) و در گروه دیگر ۱ نفر ($1/8\%$) در طول مدت زمان بستری در بیمارستان دچار سکته حاد قلبی شدند. حساسیت، اختصاصی بودن، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی CRP در این مطالعه به ترتیب برابر $98/3\%$ ، $58/5\%$ ، 80% و $19/5\%$ درصد بود. بین سطح سرمی CRP و بروز سکته قلبی ارتباط معناداری یافت نگردید ($p > 0/38$).

بحث: در مراکزی که فاقد امکان اندازه‌گیری آزمایش‌های تشخیصی اختصاصی برای سکته قلبی می‌باشند، اندازه‌گیری سطح کمی CRP می‌تواند در دسته‌بندی افراد مبتلا به آنژین ناپایدار قلبی به گروه‌های پرخطر و با خطر کمتر کمک‌کننده باشد. با توجه به حساسیت بالای این آزمون می‌توان از آن به عنوان یک آزمون غربال‌گر در پیشگیری MI در طول مدت بستری استفاده کرد.

کلیدواژه‌ها: C-reactive protein، سکته قلبی، آنژین قلبی ناپایدار، حساسیت و ویژگی آزمون C-reactive protein
«دریافت: ۸۴/۷/۴ پذیرش: ۸۵/۳/۳۰»

* استادیار پاتولوژی، مرکز قلب تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران
** رزیدنت پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
*** پزشک عمومی، سازمان بهداری و بهداشت صنعت نفت ایران، تهران
**** استادیار اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
***** پزشک عمومی، انستیتو رازی کرج

* عهده‌دار مکاتبات: خیابان کارگر شمالی، مرکز قلب تهران- کدپستی ۱۴۱۱۷۱۳۱۳۸، تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۲۹۲۳۱

مقدمه

تشخیصی با ارزش به حساب آید (۶) و یا به عنوان یک عامل مهم برای بیماری‌های قلبی عروقی در نظر گرفته شود (۷)، اما در این مورد اتفاق نظر وجود ندارد. در مطالعه حاضر، هدف بررسی این موضوع بوده است که آیا سطح سرمی CRP در بیماران مبتلا به آنژین قلبی ناپایدار می‌تواند رابطه‌ای با احتمال وقوع انفارکتوس قلبی در طول مدت زمان بستری بیمار در بیمارستان داشته باشد؟ این مطلب موضوعی نوین است و در صورت یافتن رابطه می‌توان از آن به عنوان یک آزمون غربالگری در پیشگویی وقوع سکته قلبی در طول مدت زمان بستری بهره جست.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت یک مطالعه آینده‌نگر از نوع همگروهی از آذرماه ۱۳۸۲ تا تیرماه ۱۳۸۳ در مرکز قلب تهران در روی بیماران مبتلا به آنژین قلبی ناپایدار صورت پذیرفت. شرط ورود در این مطالعه تشخیص آنژین ناپایدار قلبی توسط پزشک بستری‌کننده و فقدان نشانه‌های مربوط به انفارکتوس قلبی در نظر گرفته شد. بیمارانی که در یک ماهه اخیر دچار سکته قلبی شده بودند، افرادی که در بررسی اولیه سطح لاکتات دهیدروژناز (LDH) و کراتین کینازهای CK و CK-MB یا تروپونین خون آن‌ها افزایش یافته بود، افرادی که حداقل در یک هفته اخیر دچار بیماری‌های التهابی، عفونی و یا تروما گردیده بودند، بیمارانی که دچار بیماری فعال روماتیسمی بودند یا افرادی که در الکتروکاردیوگرام بلوک شاخه‌ای چپ را نشان می‌دادند، از مطالعه خارج گردیدند.

C-reactive protein (CRP) یک پروتئین جاروب‌کننده می‌باشد که مواد زاید را به دستگاه رتیکولواندوتلیال تحویل می‌دهد. استرس، تروما، التهاب، عفونت، جراحی، تکثیر نئوپلاستیک و سکته قلبی موجب افزایش CRP می‌شوند. این افزایش نسبت به سایر واکنش‌دهنده‌های فاز حاد سریع‌تر صورت می‌پذیرد و کاهش آن هم پس از رفع عامل تحریک‌کننده با سرعت زیادتری رخ می‌دهد (۱). مقدار طبیعی CRP در بالغین کمتر از ۰/۵ تا ۰/۸ میلی‌گرم در لیتر می‌باشد. سطح سرمی CRP با روش‌های کیفی و کمی متعددی قابل اندازه‌گیری می‌باشد که روش‌های ایمنولوژیک رایج‌ترین روش آن است (۲).

CRP با عواملی مانند سیگار، شاخص توده بدن، فشار خون سیستولی و دیاستولی، کلسترول کل، تری‌گلیسرید، هموسیسته‌این و فیبرینوژن ارتباط مستقیم و با HDL (High density Lipoprotein) و ورزش رابطه معکوس دارد (۳). اینترلوکین ۶ موجب افزایش سنتز کبدی CRP می‌گردد (۴). سطح سرمی CRP و اینترلوکین ۶ در اغلب بیماران مبتلا به آنژین قلبی ناپایدار و MI (Myocardial Infarction) افزایش می‌یابد، ولی این افزایش در آنژین قلبی پایدار دیده نمی‌شود (۵).

اندازه‌گیری CRP در بررسی برخی از بیماری‌های قلبی-عروقی مناسب و کم‌هزینه می‌باشد و در یک مطالعه نشان داده شده است که می‌تواند دارای ارزش پیشگویی‌کننده قوی و مستقل در آنژین قلبی ناپایدار و انفارکتوس قلبی باشد (۴). همچنین گزارش گردیده که CRP می‌تواند در انفارکتوس قلبی به عنوان یک عامل

میلی گرم در لیتر توسط اتوآنالیز رقیق و دوباره اندازه گیری می شود و مقادیر کمتر از ۲ میلی گرم در لیتر به صورت $2 \text{ mg/l} <$ بیان می گردد.

حجم نمونه این مطالعه براساس فرمول مقایسه نسبت ها برابر ۴۸ نفر تعیین گردید. براساس نیاز به قرارگرفتن حداقل ۵۰ بیمار در گروه $\text{CRP} \geq 10 \text{ mg/L}$ و ۵۰ نفر در گروه $\text{CRP} < 10 \text{ mg/L}$ ، کلاً ۱۲۱ نفر بیمار در مطالعه شرکت داده شدند. روش نمونه گیری به صورت در دسترس و پی در پی در نظر گرفته شد. اطلاعات مربوط به بیماران در فرم های پرسشنامه اختصاصی درج و بعد در کامپیوتر وارد گردید. سپس با استفاده از آزمون های تی و دقیق فیشر تحلیل آماری صورت پذیرفت و مقدار P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری قابل توجه در نظر گرفته شد.

یافته ها

از ۱۲۱ نفر شرکت کننده در این مطالعه ۷۲ نفر (۵۹/۵٪) مرد و ۴۹ نفر (۴۰/۵٪) زن بودند که محدوده سنی آنها بین ۱۴ تا ۸۶ سال و سن آنها 60.8 ± 8.3 سال بود. سن افرادی که دارای سطح سرمی کمتر از ۱۰ میلی گرم در لیتر بودند، 59.8 ± 8.1 سال (بین ۱۴ تا ۸۶ سال) و در گروه دیگر 61.6 ± 8.4 سال (بین ۲۵ تا ۸۲ سال) بود.

سطح CRP شرکت کنندگان در این مطالعه بین ۴ تا ۶۰ میلی گرم در لیتر و متوسط آن 7.3 ± 14.4 میلی گرم در لیتر بود. از ۱۲۱ نفر بیماری که مورد بررسی قرار گرفتند، ۶۸ نفر از آنها سطح سرمی CRP بیشتر یا مساوی ۱۰ میلی گرم در لیتر در بدو ورود داشتند و در ۵۳ نفر از آنها این سطح سرمی کمتر از ۱۰ میلی گرم در لیتر بود (جدول ۱).

در بدو ورود بیمار CRP آنها به صورت کمی همراه با آنزیم های قلبی (CK-MB، CK، LDH و تروپونین) اندازه گیری شد و براساس معیارهای ورود و خروج از مطالعه تعداد ۱۲۱ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. در ابتدای مطالعه از آنجا که برای تجزیه و تحلیل بعدی نیازمند داشتن یک سطح سرمی CRP بودیم، این سطح در ۱۰۰ نفر از افراد به ظاهر سالم اندازه گیری شد و نظر به اینکه در حداقل ۹۵ درصد از افراد مورد آزمایش سطح سرمی CRP کمتر از 10 mg/l بود، این عدد به عنوان نقطه برش (Cut off point) در نظر گرفته شد؛ بنابراین افراد به دو گروه با سطح سرمی CRP کمتر از 10 mg/dl و مساوی یا بیشتر از 10 mg/dl تقسیم گردیدند. دو گروه از نظر عواملی که در MI دخیل بودند، از قبیل سن، عفونت، تروما و سابقه MI قلبی همسان شده بودند. هر دو گروه در طول مدت بستری در بیمارستان از نظر وقوع یا عدم وقوع سکته قلبی مورد بررسی قرار گرفتند. تشخیص وقوع سکته قلبی با استفاده از بالین بیمار، افزایش آنزیم ها و نوار قلب توسط پزشک معالج صورت پذیرفت.

اندازه گیری سطح سرمی CRP در این مطالعه به صورت کمی، با روش ایمونوتوربیدومتری و به وسیله کیت آزمایشگاهی شرکت پارس آزمون (که تحت لیسانس شرکت Diagnostic آلمان می باشد) انجام گردید. در این روش مقادیر CRP سرم بیماران در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد، به صورت نقطه پایانی، در مقایسه با بلانک در طول موج ۳۴۰ نانومتر اندازه گیری می شود. محدوده اندازه گیری CRP در کیت مورد استفاده بین ۲ تا ۳۰ میلی گرم در لیتر طراحی شده است. مقادیر بیشتر از ۳۰

بحث

در مطالعه حاضر ارتباط معناداری بین سطح سرمی CRP در بیماران مبتلا به آنژین قلبی ناپایدار و احتمال وقوع سکته قلبی در طول مدت زمان بستری بودن بیمار یافت نگردید؛ بنابراین به نظر نمی‌رسد که بتوان از این سطح سرمی به‌عنوان یک پیشگویی‌کننده احتمال بروز سکته قلبی در بیماران مبتلا به آنژین قلبی ناپایدار استفاده نمود.

بسیاری از تحقیقات انجام‌شده تأییدکننده این موضوع بوده‌اند که التهاب عامل آغازگر و زمینه‌ساز ایجاد آترواسکلروز و متعاقب آن آنژین قلبی ناپایدار و سکته قلبی می‌باشد (۲). سطح سرمی CRP به‌عنوان یکی از مهم‌ترین واکنش‌دهنده‌های فاز حاد می‌تواند در این‌گونه موارد افزایش یابد. در خصوص رابطه CRP با وقوع حوادث قلبی عروقی در درازمدت مطالعات زیادی صورت پذیرفته است، اما مطالعات انجام‌شده در دوره‌های کوتاه‌مدت (چندروزه تا چند هفته) کمتر بوده است.

در مطالعه انجام‌شده توسط Biasucci و همکارانش که در خصوص رابطه سطح سرمی CRP و آنژین قلبی ناپایدار و سکته قلبی صورت پذیرفته است، نشان داده شده که بالابودن سطح سرمی CRP خطر بیمارستانی بیماران قلبی را افزایش و پایین‌بودن این سطح خطر فوق را کاهش می‌دهد (۸). در مطالعه دیگری که توسط March و همکارانش در روی ۱۱۰ بیمار با ایسکمی قلبی انجام گردید، مشاهده شد که سطح سرمی CRP می‌تواند یک نشانگر برای سندروم‌های حاد کرونر باشد و وقوع سکته قلبی را در این بیماران پیش‌بینی نماید (۹)؛ اما در مطالعه انجام‌شده توسط James و همکارانش که در سال ۲۰۰۳ در روی ۷۸۰ بیمار صورت پذیرفت، رابطه معناداری بین

جدول ۱- توزیع فراوانی بیماران بستری برحسب سطح سرمی CRP و

به تفکیک جنس.

سطح سرمی CRP	مرد	زن	جمع
>۱۰mg	۳۹ (۵۷/۴)	۲۹ (۴۲/۶)	۶۸ (۱۰۰)
<۱۰mg	۳۳ (۶۲/۲)	۲۰ (۳۷/۲)	۵۳ (۱۰۰)

از میان ۶۸ بیماری که دارای سطح سرمی CRP بیشتر یا مساوی ۱۰ میلی‌گرم در لیتر بودند، ۴ نفر (۵/۸۸٪) در طول مدت زمان بستری بودن در بیمارستان دچار سکته قلبی حاد گردیدند و ۶۴ نفر دیگر (۹۴/۱۲٪) بدون بروز حادثه سکته قلبی، بیمارستان را ترک نمودند. از میان ۵۳ بیماری که دارای سطح سرمی CRP کمتر از ۱۰ بودند، ۱ نفر از آن‌ها (۱/۸۸٪) دچار سکته قلبی حاد شدند و ۵۲ نفر (۹۸/۱۲٪) بدون بروز حادثه سکته قلبی از بیمارستان مرخص گردیدند. در این مطالعه حساسیت و ویژگی آزمون سطح سرمی CRP در پیشگویی وقوع انفارکتوس قلبی در مبتلایان به آنژین قلبی ناپایدار با در نظر گرفتن مقدار برش ۱۰ میلی‌گرم در لیتر به ترتیب برابر ۵۸/۵ و ۹۸/۳ درصد بود. همچنین ارزش اخباری مثبت این آزمون برابر ۸۰ درصد و ارزش اخباری منفی آن برابر ۱۹/۵ درصد تعیین گردید.

در این مطالعه رابطه معناداری بین سطح سرمی CRP و احتمال وقوع سکته قلبی در طول مدت زمان بستری بودن بیمار در بیمارستان یافت نگردید ($p=0/۳۸$). همچنین بین سطح سرمی CRP و سن بیماران رابطه معناداری مشاهده نشد ($p=0/۳۴$).

شد، میزان حساسیت CRP در پیشگویی وقوع سکته قلبی ۸۶ درصد و میزان اختصاصی بودن آن ۷۶ درصد گزارش گردیده است؛ اما مشاهدات انجام شده توسط Liuzzo و همکارانش در سال ۱۹۹۶ نشان دهنده حساسیت ۹۰ درصد و اختصاصی بودن ۸۲ درصد بوده است (۱۳).

نتیجه گیری

باتوجه به بالا بودن حساسیت این آزمون و ارزش اخباری مثبت آن این گونه می توان نتیجه گیری کرد که شاید بتوان از میزان سطح سرمی CRP در بدو پذیرش بیماران مبتلا به آنژین قلبی ناپایدار به عنوان یک آزمون غربالگر در پیشگویی وقوع سکته قلبی در طول مدت زمان بستری بهره جست.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله لازم می دانند از جناب آقای دکتر شاهین آخوندزاده به پاس مشاوره های ارزشمندشان برای نگارش این مقاله تشکر و قدردانی خود را ابراز دارند.

سطح سرمی CRP و احتمال وقوع سکته قلبی یافت نگردید (۱۰). در ارتباط با حساسیت و اختصاصی بودن اندازه گیری CRP در این گونه بیماران قلبی نیز تحقیقات متعددی صورت پذیرفته است. در مطالعه حاضر، آزمون بررسی رابطه بین CRP و پیشگویی وقوع سکته قلبی در بیماران مبتلا به آنژین قلبی ناپایدار دارای حساسیت ۹۸/۳ درصد، اختصاصی بودن ۵۸ درصد، ارزش اخباری مثبت ۸۰ درصد و ارزش اخباری منفی ۱۹/۵ درصد بوده است که این می تواند بیانگر این مطلب باشد که خصوصاً از نظر اختصاصی بودن اندازه گیری CRP در این بیماران ارزش بالایی ندارد. در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۳ توسط Ben Halim و همکارانش در تونس انجام شد، میزان حساسیت این آزمون ۸۶ درصد، اختصاصی بودن آن ۶۸ درصد، ارزش اخباری مثبت آن ۶۶ درصد و ارزش اخباری منفی آن ۸۶ درصد گزارش گردیده است (۱۱). در مطالعه انجام شده توسط Morrow و همکارانش در سال ۱۹۹۸ که در روی ۳۲۹ بیمار انجام

Abstract:***Quantitative CRP Value in Assessing Myocardial Infarction of Unstable Angina Patients***

Broumand, M.A.¹; Fakour, K.¹; Abbasi, H.²; Amirzadegan, A.R.¹; Nadia- Hatmi, Z.³;

Salarifar, M.¹; Forghani, S.⁴

1. Assistant Professor in Pathology, Tehran University of Medical Sciences.

2. Residency in Pathology, Tehran University of Medical Sciences.

3. General Physician.

4. Assistant Professor in Heart Diseases, Tehran University of Medical Sciences.

Introduction: Several studies have shown the independent association of high plasma C-reactive protein (CRP) levels with adverse prognosis in patients with acute myocardial infarction (MI). The aim of this study was to assess the prognostic value of quantitative CRP (Q-CRP) to predict MI in patients with unstable angina.

Materials & Methods: This cohort study was carried out between December 2003 & June 2004 in Tehran Heart Centre. 121 patients with unstable angina were selected. Q-CRP of these patients was measured and 10 mg/L considered as a cut-off point value for Q-CRP. Patients divided into two groups according to their Q-CRP cut-off value. Group A with Q-CRP \geq 10 mg/L (n= 68) and group B with Q-CRP < 10 mg/L (n= 53). All patients were monitored for development of MI during the period of hospitalisation. The results were analysed to find out predictive value of Q-CRP in MI prognosis.

Results: The mean age of patients was 60 ± 7 year, 72 (59.5%) male and 49 (40.5%) female. Mean CRP value of participants was $14.42 \pm 7/3$ (4-60 mg/L). MI was developed in four (5.8 %) patients in group A and in one (1.8 %) patient in group B. There was no significant correlation between Q-CRP level and MI development ($P > 0.38$). The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of Q-CRP in this study was 98.3%, 58.5%, 80% and 19.5% respectively.

Conclusion: Although there was no significant correlation between Q-CRP level and MI development, in area with limited facilities, Q-CRP can be used for categorization of subjects with high and low risk of MI in unstable angina patients.

Key Words: Myocardial Infarction, Unstable Angina, C-reactive Protein Sensitivity and Specificity.

منابع

1. Johnson M. Proteins: In: Aburtis C, Ashford E, editors. Fundamental of clinical chemistry. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001, PP. 328-329
2. Krats A. The plasma proteins: In: Lowndrosk K, editor. Clinical chemistry laboratory management. 1st ed. London: Lippincott Williams Wilkins; 2002, PP.536-537
3. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2003; 19(4):37-42
4. Cannon C. Unstable angina: In: Braunwald Z, editor. Heart disease. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001, P.1240.
5. Maron DJ, Ridker PM, Pearson TA. Risk factors and the prevention on coronary heart disease: In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. Hurst's the heart. 10th ed. New York: McGraw Hill; 2001, P.1148
6. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. Circulation 1998; 26(20):2007-11
7. Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. Am J Cardiol 1999; 84(9):1018-22
8. Biasucci LM. C-Reactive Protein and secondary prevention of coronary events. Clin Chim Acta 2001; 311(1): 49-52
9. Biasucci LM, Liuzzo G, Colizzi C, Rizzello V. Clinical use of C-reactive protein for the prognostic stratification of patients with ischemic heart disease. Ital Heart J 2001; 2(3):164-71
10. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. J Am Coll Cardiol 2003; 41(6): 916-24
11. Ben Halim A, Kamnoun I, Sidiri W. Prognostic value of HS CRP in assessing intrahospital outcome of unstable angina. Tunis Med J 2003; 81(8): 632-7
12. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute

coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol
1998; 31(7):1460-5

13. Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuzzi AG, Gallimore JR, Caligiuri G, Lanza GA, et al. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. Circulation 1996; 94(10):2373-80