

بررسی همبستگی CRP با آنزیم‌های LDH، AST، CK-MB و CPK در سکته قلبی

دکتر نورالدین مویدی^{*}، دکتر امیرسیدعلی مهدی^{*}، دکتر والی... غدیر^{**}

* عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی استان مرکزی.

** عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی ارتش جمهوری اسلامی ایران.

خلاصه

سابقه و هدف: سکته قلبی به طور مستقیم و غیرمستقیم موجب تحریک مونوکیتیها و ماکروفاژها و در نتیجه افزایش ساخت پروتئینهای فاز حاد می‌شود. هر چه شدت ضایعات بیشتر باشد میزان تحریک و در نتیجه میزان ساخت این پروتئینها نیز بیشتر خواهد بود. CRP از جمله این پروتئینهای فاز حاد است.

مواد و روشها: به منظور ارزیابی ارتباط پروتئین CRP با سکته قلبی و مقادیر آنزیمی آن، ۱۳۳ بیمار مورد بررسی‌های کلینیکی و آزمایشگاهی قرار گرفته و پس از تکمیل پرسشنامه، از بیماران در بد و ورود و سپس در فواصل ۱، ۱۶، ۲۴، ۳۶، ۴۸، ۶۰ و ۹۶ ساعت پس از بروز علائم، خون‌گیری و آزمایشات AST، CK-MB، CPK، CRP و بالاخره LDH بعمل آمد. در نهایت پس از حذف ۴۴ نفر از گروه مورد، نتایج ۱۹ نمونه و ۱۰۰ فرد سالم مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: هر چند نتایج بررسی‌های آماری به روشنی موید افزایش پروتئین CRP در سرم بیماران بود ولی بسته به نحوه انجام آزمونهای آماری، زمان رسیدن این پروتئین به حد اکثر مقدار سرمی خود متنوع بودست آمد. خصیب همبستگی و خط رگرسیون به همزمانی میانگین‌های CRP با LDH اشاره داشت ($r=0.71$) که مبنی حد اکثر مقادیر سرمی CRP در ۷۲ ساعت پس از بروز سکته قلبی بوده و با نتایج تحقیقات مشابه صورت گرفته کاملاً همخوانی داشت. این در حالیست که آزمون آماری t بیشترین اختلاف بین مقادیر سرمی CRP بیماران و گروه شاهد را در ۲۴ ساعت بعد از سکته قلبی نشان می‌دهد که شاید مبنی این نکته باشد که در این زمان مقدار این پروتئین در سرم به حد اکثر خود می‌رسد.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: در این بررسی نشان داده شد CRP از ۱ ساعت پس از انفارکتوس میوکارد بالا رفته و تا ۲۴ ساعت به حد اکثر خود می‌رسد و سپس تا ۷۲ ساعت به همان اندازه باقی خواهد ماند.

وازگان کلیدی: سکته قلبی، CRP

مقدمه

ایترلوکین ۶ (IL-6)، موجب افزایش ساخت پروتئینها یا واکنش گرهای فاز حاد (Acute Phase Reactants) می‌شود. در واقع IL-6 با اثر بر روی سلولهای کبدی نه تنها ساخت بعضی از پروتئینها مانند پروآلبومین، آلبومین، ترانسفرین و فیرونکتین را کاهش می‌دهد بلکه موجب تسریع ساخت پاره‌ای از پروتئینهای پلاسمائی می‌شود که به واکنش گرهای فاز حاد موسوم می‌باشند (۲، ۴، ۵، ۹).

ایترلوکین یک (IL-1) ماده مترشح از مونوکیتیها و ماکروفاژهای تحریک شده و یا یک مونوکین است که به دنبال بروز التهابات، عفونتها و بدخیمی‌ها بر میزان ستنز آن افزوده می‌شود (۲، ۴ و ۵). این ماده نه تنها نقش کلیدی در تنظیم پاسخهای ایمنی دارد بلکه به طور غیرمستقیم با وادر ساختن بسیاری از سلولها چون فیبروبلاستها، لنفوцитهای تحریک شده و سلولهای اندوتیال به تولید و ترشح

اولین فرصت ممکن، ضمن تشریع مطالعه حاضر، موافقت بیمار برای شرکت در این مطالعه جلب گردیده و اقدام به تکمیل پرسشنامه می‌شد. در این پرسشنامه که از قبل تکمیل شده بود، علاوه بر مشخصات فردی چون نام، نام خانوادگی، سن، جنس، شغل، میزان سواد، سابقه بیماریها و ریسک فاکتورهای قبلی، داروهای مصرفی، عادات غذایی و خصوصیات رفتاری- روانی وی نیز وارد شده و علائم و نتایج معاینات بالینی به همراه یافته‌های پاراکلینیک چون نوار قلبی، اکوکاردیوگرافی، تست ورزش، رادیولوژی و ... وارد می‌گردید.

آزمایشات CK-MB، CPK، AST و LDH به طریق اتوماتیک توسط دستگاه اتوآنالایزر اپندروف (Ependrof) مدل EPOS و آزمایش CRP به طریق دستی و به روش کمی لاتکس آگلوتیناسیون انجام شد.

جهت آزمایش AST از کیت تجاری ساخت کارخانه Trace کشور آمریکا، برای آزمایش LDH از کیت تجاری مربوط به کارخانه کیمیا پژوهان ساخت کشورمان، جهت آزمایش (CK) CPK از کیت CKNAC-octivate اساخت کارخانه Randox کشور انگلستان، برای آزمایش CK-MB از کیت تجاری ساخت کارخانه پارس- آزمون کشورمان و بالاخره برای آزمایش CRP از کیتهای شرکت Enison استفاده شد. کلیه کیتهای از نظر تاریخ مصرف معتبر بوده و در مدت آزمایش طبق توصیه بروشورهای شرکت‌های سازنده در سرداخنهای ۴ و ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری می‌شدند.

جهت آزمایشات بیوشیمی از سرمهای کنترل Low و High ساخت کارخانه Randox استفاده شده و برای آزمایش CRP نیز از سرم کنترلهای موجود در خود کیت استفاده گردید.

جهت بررسی آماری از آزمون t و ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد.

یافته‌ها

پس از بررسی مجدد پرونده بیماران که بدون اطلاع از نتایج آزمایش CRP صورت گرفت، از آنجائیکه علائم بالینی و پاراکلینیکی ۴۴ نفر از آنان مشکوک به نظر

گر این پروتئینها نقش حساس و پیچیده‌ای در دفاع بدن دارند اما هنوز تمامی وظایف آنها بدرستی شناخته نشده است. تصور برآن است که در این روندستیوکینهای دیگری (Tumor Necrosis Factor) نیز نقش داشته باشند (۲ و ۵) بنابراین این افزایش سرمی این پروتئینها غیر اختصاصی بوده و مشابه افزایش درجه حرارت بدن و یا لکوسیتوز می‌باشد.

افزایش کلیه اجزای A.P.R در پلاسمای همزمان نبوده، به اعتقاد بورتیس (۲) CRP و آلفایک آنتی کیموتراپیسین جز اولین اجزایی هستند که افزایش یافته، پس از ۱۲ ساعت شاهد افزایش آلفایک اسید گلیکوپروتین، آلفایک آنتی تریپسین، هاپتوگلوبین، C4 و فیرینوژن بوده و در نهایت سرولوپلاسمین و C3 نیز افزایش خواهد یافت. مقادیر تمام این مواد ۲ تا ۵ روز پس از التهاب و یا عفونت به حداقل خود می‌رسند. افزایش سنتز A.P.R و کاهش سنتز پروتئینهای نرمال فوق الذکر به افزایش سرعت رسوب یاخته‌های سرخ (E.S.R) منجر می‌شود (۵).

سکته قلبی به طور مستقیم (التهاب) و غیرمستقیم (آزاد شدن مواد درون سلولی در جریان خون) موجب تحریک مونوپلیتها و ماکروفازها و در نتیجه افزایش ساخت پروتئینهای فاز حاد می‌شود. هر چه شدت ضایعات بیشتر باشد میزان تحریک هپاتوسپیتها و در نتیجه میزان ساخت این پروتئینها بیشتر خواهد بود (۱ و ۴). از میان پروتئینهای فاز حاد روش نیمه کمی ارزیابی میزان CRP سرم که معمولاً به روش اسلاید آگلوتیناسیون صورت می‌پذیرد در حال حاضر در مملکت ما رایج بوده و کیت‌های تجاری آن نیز ساخته می‌شوند. علیرغم اثبات ارتباط مثبت بین CRP و سکته قلبی در مطالعات گذشته، از این آزمایش در تعیین شدت و سیر سکته قلبی در کشور ما کمتر استفاده می‌شود. در این بررسی سعی شده است اهمیت انجام این آزمایش ساده در گروهی از بیماران به تصویر کشیده شود.

مواد و روشها

از ۱۳۳ بیمار که تغییرات EKG داشته و بر اساس تشخیص احتمالی پزشک متخصص مربوطه، در فواصل زمانی مختلف نمونه‌گیری و آزمایشات لازم به عمل آمد. در

۲۸ نفر از بیماران ۴۸ ساعت پس از بستری شدن دچار سکته مجدد گردیدند که این مهم موجب شد تا نه تنها میانگین و انحراف معیارهای بدست آمده از دوره متعارف مکتوب در کتب پژوهشی پیروی نکنند بلکه در نتایج T-test بدست آمده نیز اثر گذاشته و منحنی های ترسیمی را تحت شاعع خود قرار دهند. به عبارت بهتر بروز سکته دوم در ۲۸ نفر از بیماران تحت مطالعه موجب گردید تا نه تنها کاهش سطح آنزیمهای CPK و CK-MB (به علت ساخته شدن مجدد توسط کبد) با کندی صورت پذیرد بلکه میانگین مقادیر AST و LDH نیز به علت آزاد شدن مجدد پس از کاهش اولیه، مجدداً افزایش یابند.

ضرایب همبستگی به دست آمده بین میانگین های CRP با میانگین های AST, CK-MB, CPK و LDH به ترتیب $-0/1488$, $-0/2223$, $-0/2964$ و $+0/7225$ بدست آمد.

میرسید، این تعداد از بررسی حذف شده و نتایج آزمایشات ۸۹ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفت. از ۸۹ بیمار تجت بررسی ۳۲ نفر (۳۵/۹۶٪) موئی و بقیه مذکور بودند. متوسط سنی زنان مبتلا ۵۸ سال (۴۳-۶۱ سال) بود. و متوسط سنی بیماران مذکور ۵۲ سال (۴۳-۶۱ سال) بود. ۲۲/۶٪ از بیماران گرفتار هیرلیپروتئینی، ۳/۵٪ معتاد به الکل، ۲/۳٪ معتاد به مواد مخدر، ۲/۳٪ دارای سابقه بیماری های قلبی - عروقی، ۱۴/۳٪ گرفتار دیابت و ۱۱/۹٪ دارای سابقه فشارخون بودند. نتایج بدست آمده در رابطه با آزمایش CRP به اختصار در جدول ۱ آمده است. افزایش CRP تا ۲۴ ساعت پس از آنفارکتوس میوکارد دیده می شود و پس از آن حداقل تا ۷۲ ساعت باقی مانده و سپس ظرف ۹۶ ساعت کاهش می یابد. مقادیر از CRP از ساعت ۸ پس از آنفارکتوس تا ساعت ۹۶ در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی داری را نشان می دهد ($p < 0/01$).

جدول ۱- متوسط ± انحراف معیار CRP ۸۹ بیمار در ساعت مختلف پس از آنفارکتوس میوکارد، بیمارستان ولیعصر (عج) اراک

صفر	۸	۱۶	۲۴	۳۶	۴۸	۶۰	۷۲	۹۶
	۵/۲±۱۳/۷	۱۴/۷±۱۸/۴	۱۹/۲±۱۸/۲	۳۷/۷±۲۷/۴	۴۷/۳±۴۲/۸	۴۵/۱±۴۰/۳	۴۲/۳±۴۷/۷	۴۷/۸±۴۸/۳

افزایش سنتر CRP آغاز می شود که فعالیت این آنزیمهها یا در حداقل بوده و یا کلیرانس آنها از خون آغاز گردیده است. به عبارت بهتر رسیدن به قله و شروع کلیرانس آنزیمهای فوق سریعتر از CRP است.

میانگین مقادیر CRP در سرم بیماران بین ۲۴ تا ۷۲ ساعت پس از سکته در اوج مقدار خود بوده و در ۷۲ ساعت به حداقل خود رسید.

در صورت مقایسه منحنی t پروتئین CRP با منحنی های مشابه بدست آمده برای آنزیمهای قلبی مشخص می گردد که نحوه و زمان شروع افزایش، رسیدن به قله و روند کاهش این پروتئین تقریباً با هیچ یک از آنزیمهای قلبی کاملاً یکسان نیست. گرچه اوج قله منحنی t پروتئین CRP نیز همچون منحنی t آنزیم AST، ۲۴ ساعت پس از سکته قلبی رخ می دهد ولی روند کاهش آن بطيشه تر است. در عین حال هر چند اوج منحنی t آنزیم LDH حدود ۷۲ ساعت بعد از بروز سکته می باشد (که در این حالت با منحنی CRP مغایرت دارد)، ولی از آنجائیکه مقادیر این آنزیم دیرتر از بقیه آنزیمهها شروع به افزایش نموده و دیرتر

بحث

در این بررسی نشان داده شد CRP از ۸ ساعت پس از آنفارکتوس میوکارد بالا رفته و تا ۲۴ ساعت به حداقل خود می رسد. سپس تا ۷۲ ساعت به همان اندازه باقی خواهد ماند.

از آنجائیکه ضربه همبستگی میانگین های CRP با میانگین های آنزیم LDH در حد قابل قبول آماری، همسو و مثبت می باشد، بنابراین می تواند بین آنها یک همزمانی نسبی در شروع افزایش، رسیدن به حداقل و کاهش مقادیر سرمی حکم فرماید.

چون فعالیت سرمی آنزیم LDH ۸ تا ۱۲ ساعت پس از بروز سکته شروع به افزایش نموده، ۴۸ تا ۲۴ ساعت پس از آن به حداقل رسیده و تا ۷ روز یا بیشتر بالاتر از حد طبیعی باقی خواهد ماند، این زمانها را می توان جهت CRP نیز صادق دانسته و اوج افزایش مقادیر سرمی آن را نیز حدود ۲۴ الی ۴۸ ساعت دانست.

ارتباط میانگین های CRP با میانگین های CK-MB و AST بسیار ضعیف و منفی می باشد. در حالی که

در نتایج ارائه شده را می‌توان ناشی از دلائل زیر دانست: ۱) تنوع در جمعیت بیماران تحت بررسی از نظر شدت بیماری، وسعت ضایعات، بروز سکته‌های مجدد، درمانهای تروموبولیتیک و دیگر عوامل مداخله گر بالینی، ۲) شیوع متفاوت عوامل عفونی در جوامع مختلف که به طور غیرمستقیم بر قدرت و نحوه پاسخ ایمنی افراد نسبت به التهابات و عفونتها تاثیر می‌گذارد، ۳) تنوع ژنتیکی بین جمعیت‌های مختلف که قطعاً بر روی نحوه عملکرد ژنهای (Immune Response Genes) مسئول پاسخ سیستم ایمنی موثر است، و ۴) تنوع در آزمونهای آماری انجام شده جهت اثبات فرضیه‌ها.

از آنها نیز کاهش می‌یابد، همچنین با توجه به کاهش بطی CRP تصور می‌شود که همخوانی زمانی بیشتری بین آنها حاکم باشد. این در حالیست که مقادیر CRP نیز همچون آنزیم LDH در روزهای دوم، سوم و چهارم پس از سکته بالا است در حالی که دیگر آنزیمهای شروع به کاهش و طبیعی شدن نموده‌اند.

منحنی t پروتئین CRP به هیچ عنوان با منحنی‌های آنزیمهای CK-MB و CPK همخوانی زمانی ندارد چرا که سرعت آزاد شدن این دو آنزیم در جریان خون سریعتر از سرعت سنتز CRP بوده، زودتر به اوچ خود رسیده و سریعتر از جریان خون نیز پاک می‌شوند. در مطالعات مختلف زمان به حداقل رسیدن CRP متفاوت بوده و از ۲ تا ۴ روز گزارش شده است (۶-۱۰). این تنوع

REFERENCES

- 1- Bernard DR, Langlois MR, et al. Evaluation of haptoglobin concentration in serum during the early phase of acute myocardial infarction. *Eur J Clin Chem Biochem* 1997;35(2):85-88.
- 2- Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz text book of clinical chemistry*, Saunders Pub, 1994; p:674-714.
- 3- Casl MT, Surina B, et al. Serum amyloid : A protein in patients with acute myocardial infarction. *Ann Clin Biochem* 1995;32:196-200.
- 4- Guillen I, Blanes H, et al. Cytokine signaling during myocardial infarction: sequential appearance of IL-1 and IL-6. *Am J Physiol* 1995;269:229-235.
- 5- Henry JB. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. Saunders Pub, 1996;p:244-249.
- 6- Miayo Y, Yasue H, et al. Elevated plasma IL-6 levels in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1993;126(6):1299-1304.
- 7- Piettilä K, Harmoinen A, et al. Serum CRP and infarct size in myocardial infarct patients with a closed versus an open infarct related coronary artery after thrombolytic therapy. *Ann Med* 1993;48(3):312-318.
- 8- Piettilä K, Harmoinen A, et al. Serum CRP concentration in myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Ann Med* 1993;42(7):229-235.
- 9- Piettilä K, Harmoinen A, et al. Acute phase reaction , infarct size and in hospital morbidity in myocardial infarct. *Ann Med* 1991;23(5):529-535.
- 10- Sturk A, Hach CE, et al. IL-6 release and the acute phase reaction in patients with acute myocardial infarction: a pilot study. *J Lab Clin Med* 1992;119(5):547-49.