مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره ۲۹، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۰: ۱٤۱-۱۳٦

● **مقاله تحقیقی** کد مقاله: ۰۱۴

بررسی نقش پروتئین رآکتیو سی در پیشگوئی عواقب پس از عمل پیوند عروق کرونر

دکتر امجد کیانی ۱*
دکتر محسن میرمحمد صادقی ۲
لاله هویدا ۳
نیلوفر فرهمند ۴

۱- متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه
۲- استادیار گروه جراحی قلب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۳- مربی میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان
٤- کارشناس پرستاری

* **نشانی نویسنده مسؤول:** اصفهان- خیابان شمس‌آبادی- بیمارستان و مرکز قلب سینا

تلفن: ۰۳۱۱-۲۳٤٥۸۸۱ و ۰۹۱۲۱۸۳٤٥۷٦

نشانی الکترونیکی: akiani_md@yahoo.com

چکیده

زمینه: امروزه آترواسکلروزیس به عنوان یک بیماری التهابی شناخته می‌شود. CRP (C-reactive protein) نه تنها به عنوان یک مارکر روند التهابی بلکه نشا نه‌ی از پیشرفت آترواسکلروزیس محسوب می‌گردد.

روش کار: این مطالعه تحلیلی بر روی ٤٥٤ نفر بیمار کاندید پیوند عروق کرونر (CABG) انجام شد. میزان CRP (بر حسب mg/dl) این بیماران قبل از پذیرش اندازه‌گیری شد و سپس تحت عمل جراحی پیوند عروق کرونر با استفاده از پمپ قلبی ریوی (ON PUMP) قرار گرفتند. تکنیک جراحی، متد بیهوشی و مراقبت‌های بعد از عمل در ICU در تمام بیماران مشابه بود. پس از عمل جراحی میزان مرگ‌ومیر، لزوم استفاده از بالن پمپ و اینوتروپ در پایان عمل، مدت زمان اقامت در ICU، مدت زمان پمپ قلبی ریوی وکلامپ آئورت و دیگر معیارها از پرونده بیماران استخراج شد و مطالعه آماری جهت رابطه بین مرگ‌ومیر و عوارض پس از عمل CABG و CRP قبل از عمل انجام گردید. بیماران هیچکدام بیماری عفونی و یا التهابی مشخص و یا موارد ثابت شده بدخیمی نداشتند.

یافته‌ها: برای بررسی وجود همبستگی بین متغیرهای فوق‌الذکر با میزان CRP قبل از عمل مقدار همبستگی پیرسون و آزمون صفر اجرا گردید. از لحاظ آماری ارتباطی بین افزایش تعداد مرگ‌ومیر، بالارفتن کلاس NYHA، وجود سکته قلبی و دیابت قبل عمل، افزایش عوارض مغزی پس از عمل، اجکشن فرکشن پایین قبل از عمل، لزوم استفاده از بالون پمپ، افزایش مدت زمان پمپ با افزایش CRP در افراد مورد مطالعه دیده نشد ولی در افراد مسن، زنان، کسانی که مدت زمان بستری در ICU بیشتری داشته یا در پایان عمل اینوتروپ احتیاج داشته‌اند میزان CRP بالاتر بود.

نتیجه‌گیری: میزان CRP قبل از عمل می‌توا ند پیش‌بینی‌کننده مناسبی از لحاظ آماری برای طول اقا مت در ICU، فوریت در عمل جراحی، لزوم مصرف اینوتروپ در خاتمه عمل می‌باشد ولی هیچ ارتباطی با مرگ‌ومیر، اجکشن فرکشن، سکته قلبی و دیابت قبل از عمل ندارد.

واژگان کلیدی: پروتئین رآکتیو C، پیوند عروق کرونر، کلامپ آئورت، آترو اسکلروزیس

تاریخ دریافت مقاله: ۸۹/۲/۲۸ تاریخ اصلاح نهایی: ۸۹/۱۱/٤ تاریخ پذیرش مقاله: ۸۹/۱۲/۷

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

CRP به عنوان یک پروتئین فاز حاد یک مارکر بسیار حساس در برابر التهاب، عفونت، بدخیمی، آترواسکلروزیس و بیماری قلبی و عروقی می‌باشد [۱]. میزان CRP می‌تواند در عرض ۴۸ ساعت پس از تحریک از حالت نرمال تا چندین برابر نرمال برسد که این تحریک شامل عمل جراحی نیز می‌شود پس از خاتمه تحریک اگر عامل عفونی در بین نباشد سریعاً میزان CRP به حد نرمال بر می‌گردد [۲]. پیوند عروق کرونر قلب از اعمال بزرگ محسوب می‌شود که به صورت اختیاری، انتخابی و اورژانسی و با استفاده از پمپ قلبی ریوی در حال انجام است. به دلیل پروسه التهابی وسیع به علت استفاده از پمپ قلبی و ریوی و آزاد شدن مقادیر قابل ملاحظه آنزیم‌های التهابی در بدن حدود ۴۰-۳۰ درصد بیماران بعد از عمل دچار عوارض ریوی، عصبی، انعقادی و ... می‌شوند. نتیجه ایده‌آل زمانی به دست می‌آید که بتوانیم وقوع هر گونه عارضه پس از عمل را حدس زده و در زمان مناسب از آن جلوگیری کنیم. CRP توانایی پیشگویی ریسک و عوارض حوادث قلبی عروقی را دارد [۳]. داروهای استاتینی خاصیت ضد التهابی نیز دارند و میزان CRP را کاهش می‌دهند. میزان CRP بالا با مرگ‌ومیر زیاد پس از سکته قلبی و از کارافتادگی ارگان‌ها در ارتباط است [۴]. بالا بودن میزان CRP قبل عمل در ارتباط مستقیم با عوارض پس از CABG می‌باشد [۵]. این ارتباط در موارد Stable Angina [۶]، سکته قلبی [۷] استروک‌های ایسکمیک [۸] ضعیف بوده است. در این مطالعه ما توانایی CRP در پیشگویی عوارض عمل جراحی CABG را مورد بررسی قرار داده‌ایم.

مواد و روش‌ها

این تحقیق یک مطالعه تحلیلی بوده که بر روی ۵۴۵ بیمار کاندید CABG از تاریخ دی ماه هشتاد و شش تا دی ماه هشتاد و هفت در مرکز درمانی غیر دانشگاهی انجام گرفته است. بیماران همگی کاندید پیوند عروق کرونر بودند و پس از تأیید در کمیته اخلاقی و کسب رضایتنامه کتبی وارد تحقیق شدند. آزمایشات روتین قبل از عمل انجام شد. CRP بیماران قبل عمل (به صورت mg/dl) با سیستم BIONIX اندازه‌گیری شد. شرایط خروج از طرح شامل سن بیشتر از ۸۵ و کمتر از ۳۵ سال، وجود بیماری التهابی، عفونی، بدخیم و هر نوع بیماری غیر از عروق کرونر قلب بود. میزان نرمال CRP زیر ۴/۲ mg/dl منظور شد که به صورت پراکنده CRP بیماران قبل از عمل از این حد تا نهایت mg/dl بود. روش بیهوشی، جراحی و روش درمان در ICU که شامل آنتی‌بیوتیک تراپی، کورتون تراپی، IV تراپی، sedation و زمان Extubation است در تمام بیماران مشابه بود. برای تمام بیماران دگزامتازون به میزان ۸ میلی‌گرم هر ۸ ساعت IV تجویز شد. معیارهای سن، جنس، کلاس کارائی بیمار (NYHA)، اجکشن فرکشن، سکته قلبی و دیابت قبل از عمل، فوریت زمانی در انجام جراحی، مدت زمان بستری در ICU، لزوم مصرف اینوتروپ، بالن پمپ در خاتمه عمل، عوارض عصبی پس از عمل، زمان پمپ و کلامپ آئورت و مرگ‌ومیر بیمارستانی پس از جراحی از پرونده بیماران استخراج شد و برای بررسی وجود همبستگی بین متغیرهای فوق‌الذکر و پاسخ (CRP) مقدار همبستگی پیرسن و آزمون صفر را اجرا کردیم.

یافته‌ها

تعداد ۴۵۴ بیمار در این تحقیق وارد شدند که پس از جراحی عملیات آماری بر اساس متغیر های ذکر شده و پاسخ انجام شد. از لحاظ پراکندگی سنی، بیماران از ۳۹ سال تا ۸۳ سال با متوسط ۶۱/۱۷ سال، اجکشن فرکشن بیماران از ۲۰٪ تا ۷۰٪ با متوسط ۵۰/۷۳٪، زمان پمپ قلبی ریوی از ۲۴ دقیقه تا ۲۳۱ دقیقه با متوسط ۷۸/۸۴ ساعت و زمان کلامپ آئورت از ۱۳ دقیقه تا ۹۹ دقیقه با متوسط ۴۸/۳۵ دقیقه داشتند. (جدول شماره۱)

Archive of SID

www.SID.ir

جدول شماره ۱- گستردگی متغیرهای مطالعه				
	حداقل	حداکثر	متوسط	انحراف معیار
سن (سال)	۳۹	۸۳	۶۱/۱۷	۹/۴۸۶
کسر جهشی (٪)	۲۰	۷۰	۵۰/۷۳	۱۰/۸۱۸
زمان پمپ قلبی ریوی (دقیقه)	۲۴	۲۳۱	۷۸/۸۴	۲۲/۷۲۵
زمان کلامپ آئورت (دقیقه)	۱۳	۹۹	۴۸/۳۵	۱۲/۸۴۱

از کل بیماران تعداد ۱۳ نفر (۲/۸ درصد) CRP بین ۲/۴ تا ۴/۸، ۱۳ نفر (۲/۸ درصد) بین ۴/۸ تا ۹/۶، ۴ نفر (۰/۸۸ درصد) بین ۹/۶ تا ۱۹/۲ و ۲ نفر (۰/۴۴ درصد) بالاتر از ۱۹/۲ و باقی بیماران CRP زیر ۲/۴ داشتند. در مجموع ۷٪ بیماران CRP بالاتر از نرمال داشتند. میزان مرگ‌ومیر بیمارستانی در این مطالعه ۱۰ نفر (۲/۲ درصد) بود که از این افراد تنها یک نفر CRP بین ۹/۶ تا ۱۹/۲ داشت که از لحاظ آماری همبستگی بین این دو متغیر وجود نداشت به این معنی که CRP بالاتر از نرمال باعث مرگ‌ومیر پس از جراحی کرونر نمی‌شود. همبستگی بین متغیر جنسیت و CRP برابر ۰/۱۱۷ بود و آزمون صفر بودن این ضریب در سطح ۰/۰۰۲ رد شد به این مفهوم که در بیماران زن میزان CRP به نسبت مرد بیشتر بوده است. در مورد متغیر سن این ضریب همبستگی برابر ۰/۱۰۸ است که در سطح ۰/۰۵ معنی‌دار می‌شود پس می‌توان گفت بیمارانی که CRP بالاتری دارند سن بالاتری هم دارند. مقدار ضریب همبستگی بین پاسخ و متغیر لزوم استفاده از اینوتروپ در پایان عمل برابر ۰/۴۹۶ می‌باشد و با توجه به مقدار آزمون مربوطه صفر بودن این ضریب در سطح ۰/۰۰۰۱ رد می‌شود پس بیمارانی که CRP بالاتری دارند لزوم استفاده از اینوتروپ بیشتری دارند. با توجه به اینکه مقدار P value آزمون صفر بودن ضریب همبستگی بین متغیر پاسخ و طول اقامت در ICU برابر ۰/۰۰ است مقدار همبستگی مربوطه یعنی ۰/۳۹۵ معنی‌دار بوده و نشان می‌دهد بیمارانی که CRP بالاتری دارند بیشتر از ۴۸ ساعت در ICU اقامت داشته‌اند البته طول اقامت استاندارد در ICU 48 ساعت در نظر گرفته شده است. ضریب همبستگی بین متغیرهای کلاس NYHA، عوارض عصبی پس از عمل، اجکشن فرکشن قبل از عمل بیماران و CRP با توجه به P value آزمون مربوطه معنی‌دار نمی‌باشد یعنی ارتباطی بین CRP قبل عمل و متغیرهای فوق وجود ندارد. در مورد فوریت زمانی در انجام جراحی چون آزمون صفر بودن ضریب همبستگی پیر سن بین این متغیر و پاسخ در سطح ۰/۰۱ رد می‌شود (با توجه به مقدار P value = ۰/۰۰۰) مقدار همبستگی برابر ۰/۱۶۶ نشانگر این است که هر چه CRP بالاتری داشته باشیم لزوم بیشتری از لحاظ زمانی در انجام جراحی داریم قابل ذکر است که این لزوم بر اساس اختیاری، نیمه اختیاری و اورژانسی تعریف شده است. در مورد متغیرهای دیابت، سکته قلبی قبل از عمل، زمان پمپ وکلامپ آئورت و لزوم استفاده از بالن پمپ در پایان عمل جراحی به دلیل منفی بودن ضریب همبستگی رابطه عکس بین این متغیرها و پاسخ برقرار بود اما از آنجائی که این مقدار با توجه به P value آزمون مربوطه معنی‌دار نبود می‌توان از آن صرف‌نظر کرد. به این مفهوم که همبستگی بین متغیرهای فوق با سطح CRP قبل از عمل وجود ندارد و CRP بالا تأثیری در متغیرهای فوق ندارد. (جدول شماره ۲)

جدول شماره ۲- همبستگی CRP بالا با متغیرها		
	همبستگی پیرسن	مقدار آزمون (P-value)
جنس	۰/۱۱۷ *	۰/۰۱۲
سن	۰/۱۰۸ *	۰/۰۲۱
مصرف اینوتروپ	۰/۴۹۶ **	۰
مدت زمان اقامت در آی سی یو	۰/۳۹۵ **	۰
کلاس قلبی NYHA	۰/۶۶	۰/۱۶۲
عوارض عصبی پس از عمل	۰/۰۵	۰/۲۸۷

Archive of SID
www.SID.ir

کسر جهشی	۰/۲	۰/۶۷۴
دیابت	−۰/۶۵	۰/۱۶۵
سکته قلبی قبل از عمل	−۰/۰۲۰	۰/۶۷۹
زمان پمپ قلبی ریوی	−۰/۰۱۱	۰/۸۱۱
زمان کلامپ آئورت	−۰/۰۰۳	۰/۹۴۹
لزوم استفاده از بالن پمپ	−۰/۰۳۷	۰/۴۲۷
مرگ و میر	−۰/۰۵۹	۰/۲۰۶
فوریت زمانی عمل جراحی	۰/۱۶۶ **	۰

* همبستگی در سطح معنی‌دار ۰/۰۵ (دو طرفه)

** همبستگی در سطح معنی‌دار ۰/۰۱ (دو طرفه)

بحث

اولین بار در سال ۱۹۳۰ فرانسیس و تایلت نشان دادند که اگر سرم افرادی را که مبتلا به پنومونی حاد باشند با پلی ساکارید پیکر میکروب پنوموکوک مخلوط کنند منجر به ایجاد ذرات رسوبی می‌شود. این محققین با مطالعه بیشتر مشاهده نمودند که در سرم بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی و نیز بعضی عفونت‌ها پروتئینی وجود دارد که می‌تواند با کپسول میکروب‌ها واکنش نشان داده و سبب تورم این میکروب‌ها شود. این ماده پروتئینی را که در مرحله حاد بیماری‌ها در سرم ظاهر می‌شود به نام CRP نام‌گذاری نمودند [۹]. میزان CRP پس از اعمال جراحی، تزریق خون، واکسیناسیون، آمبولی ریه، سکته قلبی حاد و سرطان‌ها بالا می‌رود. در سکته قلبی اندازه‌گیری CRP بهترین و حساس‌ترین آزمایشی است که می‌توان با آن نشانه‌های نکروز و یا التهاب عضله قلب را به دست آورد به علاوه این آزمایش حتی پس از کاهش مقدار SGOT مدتی مثبت باقی خواهد ماند. التهاب سیستمیک نقش بسیار مهمی در پیشرفت بیماری تصلب شرائین دارد این مهم توسط راس در سال ۱۹۹۳ در مطالعه‌ای گسترده بر روی بیومارکرهای بدن مورد بررسی قرار گرفت و نتیجه‌گیری شد که سطح بیومارکرهای بدن با کم و زیاد شدن شدت آترواسکلروزیس تغییر می‌کند [۱۰]. CRP یک مارکر التهاب حاد می‌باشد که در کبد و عضلات صاف شرائین کرونری تولید شده [۱۱] و می‌تواند به عنوان پیش‌بینی‌کننده خطر بیماری‌های قلبی و عروقی به حساب بیاید [۱۲]. میزان CRP قبل از عمل می‌تواند در پیشگوئی حملات قلبی و مرگ‌ومیر پس از CABG نقش موثری داشته باشد [۱۳]. در بین پژوهشگران توافق بر سر ارتباط مستقیم بین CRP بیشتر از 1 mg/dl با سندروم بازده قلبی پایین و مرگ‌ومیر پس از CABG وجود دارد [۱۴]. در مطالعه‌ای بیانکاری و همکاران تعداد ۱۰۴۸ بیمار را تحت عمل CABG قرار دادند در حالی که میزان CRP قبل از عمل آنها را اندازه‌گیری کرده بودند. میزان CRP بیشتر از 1 dl/mg به همراه اجکشن فرکشن پیشگو کننده‌های مستقل مرگ‌ومیر پس از عمل بودند. مرگ‌ومیر پس از عمل ۰/۳٪ در بین بیماران با CRP کمتر از 1 dl/mg و اجکشن فرکشن بالاتر از ۵۰٪ بود در حالی که مرگ‌ومیر در گروه با CRP بالاتر از 1 dl/mg و اجکشن فرکشن کمتر از ۵۰٪ حدود ۲۱/۴ ٪ بود. CRP کمتر از 5/0 mg/dl ارتباطی با نارسائی کلیه، ونتیلاسیون، مصرف طولانی مدت اینوتروپ، تزریق خون، سکته قلبی، مرگ‌ومیر و طول مدت بستری در ICU ندارد [۱۵]. درمان باداروهای پایین آورنده چربی خون بر روی سطح CRP اثر می‌گذارد و باعث کاهش مرگ‌ومیر و سکته قلبی تا ۳۰ روز پس از عمل می‌شود که این مهم با کاهش التهاب سیستمیک همراه می‌باشد. ریدکر و ریفای در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۸ ارتباط بین سطح‌های مختلف کلسترول، مصرف پائین آورنده‌های چربی خون و حوادث پس از سکته قلبی را مورد بررسی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که مصرف این نوع داروها در کم کردن التهاب عروق مخصوصاً کرونرها مؤثر بوده و باعث کاهش حوادث قلبی در افراد چاق می‌شود [۱۶]. مطالعاتی انجام شده است که نشان‌دهنده ارتباط مستقیم سطح CRP با سن، دیابت و چاقی است [۱۷]. در مطالعه ما بر خلاف مطالعات قبلی ارتباط بین مرگ‌ومیر و سطح CRP قبل از عمل وجود نداشت ولی نشان داد هر چه CRP قبل از عمل بالاتر باشد، عوارضی مثل طول مدت بستری در ICU و لزوم مصرف اینوتروپ در پایان عمل بیشتر است.

Archive of SID

www.SID.ir

نتیجه‌گیری

هر چند در تحقیقات مختلف انجام شده در سال‌های گذشته ارتباط مستقیمی بین سطح CRP و شدت بیماری آترواسکلروزیس و در نتیجه بیماری‌های قلبی عروقی وجود داشته است و بین مرگ‌ومیر و عوارض هم این ارتباط بارز بود ولی در مطالعه ما بین CRP قبل از عمل و مرگ‌ومیر پس از عمل ارتباطی وجود نداشت ولی ارتباط لزوم استفاده از اینوتروپ در پایان عمل، طول اقامت در ICU، فوریت زمانی در عمل جراحی با میزان CRP قبل از عمل ثابت شد. عوارض متنوع دیگر پس از CABG می‌تواند موضوع تحقیقات گسترده‌تری در این زمینه باشد.

سپاسگزاری:

لازم است که از سرکار خانم نیلوفر فرهمند (سرپرست بخش مراقبت‌های ویژه قلب باز) که در جمع‌آوری اطلاعات این تیم را یاری کردند نهایت قدردانی را داشته باشیم.

Archive of SID

www.SID.ir

مراجع

1- Pepy MB, Hirschfield GM.C-reactive protein: A critical up date. J clin invest 2003; 111: 1805-12.

2- PepysMB, Baltz ML. Acute phase Protein With special reference to C-reactive protein and related proteins and serum amyloid A protein. Advances in immunology, 34. New york: Academic press, 1983.

3- Pari JK, Pischon T, Ma J, etal. Inflamatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. N ENG J Med 2004; 351: 2599-2610.

4- Lobos MA, Lobo FRM, Peres bota D, etal. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. chest 2003; 123: 2043-2049.

5- Fransen EJ, Maessen JG, Elenbass TW, etal. Increased Preoperative C- reactive protein plasma levels as a risk factor for postoperative infections. Ann thorac surg 1999; 67: 134-138.

6- Ralidis LS, Zolidansik MG, Manioudaki HS, Laoutaris NP, Velisssaridou AU, Papsteriadis EG. Prognostic value of C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6, and macrophage colony stimulating factor insevere un stable angina. clinical cardiology 2002; 25: 505-10.

7- Zairis MN, Manousakiss SJ, Stefanidis AS, etal. C reactive protein levels on admission are associated with response to thrombolysis and prognosis after ST-segment elevation acute myocardial imfarction. Am Heart J 2002; 144: 782-9.

8- Dinapoli M, Papa F, Bocola V. prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. Stroke 2001; 32: 133-8.

9- Pakzad P. Essential & Interpretation of clinical serological tests. 10th edition. Tehran. Noredanesh Publication 1385; 169-170. (percian)

10- Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory disease: N Eng J MED 1993; 340: 115-26.

11- Calabro P, Willersonj T, Yeh ET. inflamatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. Circulation 2003; 108: 1930-2.

12- Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Realation of C- reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case control study: Multiple Risk Factor Intrvention Trial. Am J Epidemiol 1996; 144: 537-47.

13- Palmerini B, Marzocchi A, Marrozzini C, etal. Preoperative C-reactive protein level predict 9-month mortality after coronary by pass grafting surgery for treatment of left main coronary artery stenosis. Eur J cardiothorac surg 2007; 31: 685-90.

14- Biancari F, Lahtinen J, Lepojari S, etal. preoperative C-reactive protein and outcome after coronary artery be pass surgery. Ann thorac surg 2003; 76: 2007-12.

15- Gaudinio M, Nassao G, Andreotti F, etal. preoperative C-reactive protein level and outcome following coronary surgery. Eur J cardiothorac surg 2002; 22: 521-6.

16- Ridcker PM, Rifai N, Pfeffer MA, etal. inflamation, Parvastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholerstrol levels. cholestrol and recurrent Events (CARE) Investigators. circulation 1998; 98: 839-44.

17- Ray KK, Cannon CP, Cairns R, etal. relation ship between un controlled risk factors and C-reactive protein level in patient receiving standard or intensive statin therapy for acute coronary syndromes in the provte it-TIM122 trial. J am coll cardiol 2005; 46: 1417-24.

Archive of SID

www.SID.ir