

ارزش آزمون نیمه کمی (تیتراسیون) CRP در تشخیص انفارکتوس حادّ میوکارد

دکتر رامین آذرهوش*

دکتر عارف صالحی♦

انفارکتوس حادّ میوکارد از مهمترین علل پذیرش بیمارستانی و از علل مهمّ مرگ و میر می‌باشد. تشخیص سریع و به موقع این بیماری و افترا آن از سایر سندرم‌های حادّ کرونری، خصوصاً آنژین صدری ناپایدار، می‌تواند به اقدام مناسب درمانی و کاهش عوارض و مرگ و میر منجر شود. تست‌های آزمایشگاهی در رسیدن به تشخیص کمک‌کننده هستند. افزایش CRP به عنوان شاخص حسّاس واکنش فاز حاد در انفارکتوس حادّ میوکارد که در آن نکروز بافتی و التهاب رخ می‌دهد، دیده می‌شود برای معلوم کردن ارزش تشخیصی آزمون کیفی و نیمه کمی CRP که به روش تیتراسیون نام می‌گیرد، این تست بر روی نمونه سرمی یک صد بیمار مبتلا به انفارکتوس حادّ میوکارد و یک صد بیمار مبتلا به آنژین صدری ناپایدار در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت اولیه بستری در CCU مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر گرگان انجام گرفت. تشخیص بیماری‌های مذکور بر مبنای یافته‌های بالینی، افزایش آنزیمی و یافته‌های الکتروکاردیوگرام داده شده بود. در آزمون کیفی، در ۸۵ درصد موارد انفارکتوس و ۷۰ درصد موارد آنژین صدری ناپایدار نتیجه مثبت حاصل شد. آزمون‌های آماری نشان دادند که این آزمون می‌تواند در افتراق انفارکتوس میوکارد از آنژین ناپایدار کمک‌کننده باشد با استفاده از آزمون کیفی، حسّاسیت ۸۵ درصد، ویژگی ۳۰ درصد، ارزش اخباری مثبت ۵۴/۹ درصد و ارزش اخباری منفی ۶۶ درصد حاصل گردید. این مطالعه نشان داد که: آزمون CRP به روش‌های کیفی و نیمه کمی و با وجود حسّاسیت بالا می‌تواند در تشخیص زودرس انفارکتوس حادّ میوکارد کمک‌کننده باشد، ولی بدلیل پایین بودن ویژگی آن توصیه می‌شود که همراه با آن از روش‌های تشخیصی مکمل استفاده گردد.

واژه‌های کلیدی: انفارکتوس میوکارد؛ آنژین صدری ناپایدار.

* - استادیار پاتولوژی بالینی و تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی گرگان

♦ - استادیار بیماریهای قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی گرگان

مقدمه

انفارکتوس میوکارد، مهم‌ترین شکل بیماری ایسکمیک قلب بوده و به تنهایی اولین عامل مرگ را در کشورهای صنعتی تشکیل می‌دهد. سالیانه حدود ۱/۵ میلیون مورد انفارکتوس میوکارد تنها در کشور آمریکا گزارش می‌شود که منجر به مرگ حدود $\frac{1}{3}$ این بیماران می‌شود. از آن جایی که انفارکتوس میوکارد می‌تواند باعث کاهش بازدهی فرد در طول سالهای مفید عمرش گردد، این بیماری موجب اثرات زیانبار اقتصادی، اجتماعی و روانی می‌گردد (۱). بسیاری از انفارکتوس‌های میوکارد بدلیل اضافه شدن ترومبوز در عروق کرونری قلبی که از قبل دچار آترواسکلروز شده‌اند، رخ می‌دهد. ایسکمی شدید بمدت ۲۰ تا ۴۰ دقیقه و بیشتر سبب آسیب غیرقابل برگشت و نکروز میوسیت‌های قلبی می‌شود و در اثر نشت آنزیمی اتفاق می‌افتد و متعاقب آن سطح آنزیمهای سرمی بخصوصی چون کراتین کیناز، لاکتات دهیدروژناز و آمینوترانسفرازها افزایش می‌یابد (۲ و ۳).

در آئزین صدری ناپایدار، که علائم بالینی مشابه انفارکتوس میوکارد را تقلید می‌کند، انسداد شدید در عروق کرونر وجود داشته و حملات ایسکمی میوکارد می‌تواند با افزایش اکسیژن مورد نیاز و یا کاهش میزان اکسیژن موجود برای میوکارد حادث گردد. نشانگرهای غیراختصاصی نکروز مانند لکوسیتوز و تب در غالب این بیماران، بر خلاف مبتلایان به انفارکتوس، وجود ندارد و آنزیمهای قلبی غالباً به شکل غیرطبیعی بالا نیستند (۳ و ۱). پروتئین واکنش‌دهنده با پلی ساکارید (CRP) C یک پروتئین سرمی می‌باشد که در مراحل حاد بیماریهای التهابی مختلف در خون وجود دارد ولی در اشخاص سالم این پروتئین به میزان اندکی در سرم یافت می‌گردد. این پروتئین جزء ترکیبات فاز حاد محسوب می‌گردد (۴ و ۵). CRP و پروتئین سرمی آمیلوئید A دو نشانگر حاد آزمایشگاهی هستند که برای التهاب بسیار حساس می‌باشند. مشخص گردیده است که در بیماران آئزین ناپایدار، حتی زمانی که کراتین کیناز و تروپونین T طبیعی می‌باشد، مقادیر آنها افزایش پیدا می‌کند و نمایانگر پیش آگهی نامطلوب می‌باشند (۱، ۶ و ۷).

روش پژوهش

این پژوهش از نوع مشاهده‌ای با روش مقطعی بوده که بر روی نمونه‌های سرمی تازه تهیه شده از دویست بیمار بستری در بخش CCU مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر انجام گرفته است. نیمی از این بیماران با تشخیص MI و نیمی دیگر با تشخیص آئزین صدری ناپایدار در بخش مذکور بستری شده بودند. تشخیص در هر یک از این دو گروه بر مبنای انجام معاینات بالینی، شرح حال بیماران، انجام آزمایشات آنزیمی و نوار قلبی انجام گرفته است. بیمارانی که هر گونه عارضه همراه نظیر عفونت، سابقه تروما و غیره داشتند، از مطالعه حذف گردیده تا عوامل مداخله کننده به حداقل میزان ممکن تقلیل یابد. خون‌گیری از بیماران در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از بستری در بخش انجام گرفته که در آن ۵ CC خون وریدی از هر بیمار تهیه شده و پس از جدا کردن سرم، نمونه‌ها با کیت CRP بیوتیک به روش آگلوتیناسیون از نظر CRP مورد آزمون قرار گرفته‌اند. رقت‌های سریال از سرمهای موجود تهیه شده و تیتراسیون میزان CRP سرم به صورت کسرهای $\frac{1}{20}$ ، $\frac{1}{40}$ ، $\frac{1}{80}$ و ... تا $\frac{1}{1280}$ ثبت گردید.

یافته‌ها

در کل بیماران (۲۰۰ نفر) تنها در ۲۲/۵ درصد آزمون کیفی CRP منفی و در مابقی مثبت شد. در بیمارانی که آزمون CRP منفی داشتند، ۳۳/۳ درصد مبتلا به انفارکتوس میوکارد و ۶۶/۶ درصد مبتلا به آنژین ناپایدار بودند که تفاوت قابل ملاحظه‌ای میان این دو گروه مشاهده شد. در موارد مثبت، ۵۴/۹ درصد مربوط به بیماران انفارکتوس میوکارد و ۴۵/۱ درصد مربوط به آنژین ناپایدار بود. در بیماران MI، ۸۵ درصد موارد CRP مثبت بود. با استفاده از آزمون آماری Chi square ارتباط بین تشخیص و مثبت شدن CRP ارتباط معنی‌دار می‌باشد (P<0.011) (جدول ۱).

در جامعه مردان، موارد منفی در انفارکتوس میوکارد ۱۹/۴ و موارد منفی ناپایدار ۲۸/۳ درصد بود که با توجه به نتیجه آزمون Chi square رابطه معنی‌داری میان آزمون کیفی CRP و تشخیص، در این جامعه دیده نشد ولی در جامعه زنان این ارتباط معنی‌دار بود (P<0.01) به نحوی که در این گروه ۶/۱ درصد موارد انفارکتوس میوکارد و ۳۱/۹ درصد موارد آنژین ناپایدار CRP منفی داشتند.

درصد موارد مثبت و منفی CRP در بیماران زنده مانده و فوت شده تفاوت چندانی نداشته و ارتباط آنها مطابق آزمون Chi square معنی‌دار نبود.

نتایج توزیع تیتراهای CRP در افراد مورد پژوهش نشان داد که در ۴۵ نفر (۲۲/۵ درصد) نتیجه CRP منفی و در موارد مثبت تیترا ۱/۲۰ بالاترین درصد را در کل بیماران (۱۹/۵ درصد) داشته است. در آنژین ناپایدار بیشترین فراوانی (۲۳ درصد) مربوط به تیترا ۱/۸۰ بود. در هر دو گروه انفارکتوس و آنژین ناپایدار تیترا ۱/۱۲۸۰ کمترین فراوانی را داشت. آزمون آماری Chi square معلوم داشت که بین تیتراهای CRP و تشخیص بیماری ارتباط معنی‌داری وجود دارد (P<0.0007). هر چقدر از رفته‌های پایین به طرف رفته‌های بالاتر پیش برویم، درصد بیماران انفارکتوس میوکارد از بیماران آنژین ناپایدار فراتر می‌رود (جدول ۲).

رابطه معنی‌داری بین تیتراهای CRP و جنسیت بیماران ملاحظه نشد (P>0.05). تیتراهای CRP در مردان مبتلا به انفارکتوس میوکارد ۱/۱۶۰ (۱۹/۴ درصد) و بالاتر از این تیترا (۱۹/۴ درصد)، بالایی را به خود اختصاص دادند، در حالی که در آنژین ناپایدار مردان بیشترین فراوانی در تیترا ۱/۲۰ (۲۸/۳ درصد) و تیتراهای CRP در جامعه مردانی وجود دارد (P<0.008)، در حالی که در جامعه زنان این ارتباط یافت نشد (P>0.05).

بیشترین تیترا CRP در بیمارانی که زنده مانده بودند ۱/۲۰ (۱۹/۶ درصد) بوده و بیشترین درصد بیماران فوت شده (۲۵ درصد) تیترا ۱/۴۰ داشتند. اما بر اساس آزمونهای آماری در دو دسته بیماران ارتباطی میان تیترا آزمایش و مرگ و میر بیماران برقرار نگردید (P>0.05).

در مطالعه میانگین مدت بستری بر حسب تیتراهای مختلف CRP، بالاترین میانگین ۴/۹ روز بود که به تیترا ۱/۳۲۰ و بالاتر از آن مربوط بوده و کمترین میانگین ۲/۹ روز بود که در بیماران با تیترا ۱/۲۰ مشاهده گردید. با توجه به آزمون آنالیز واریانس میانگین روزهای بستری با CRP در تیتراهای مختلف آن متفاوت و معنی‌دار می‌باشد (P<0.003). در جامعه

بیماران انفارکتوس میوکارد، بالاترین میانگین ۵/۴ روز و مربوط به تیترا $\frac{1}{320}$ و بیش از آن است. با استفاده از آنالیز واریانس، ارتباط معنی داری بین تیتراهای مختلف CRP و میانگین روزهای بستری بدست آمد ($P < 0.02$) ولی ارتباط فوق در جامعه بیماران آنژین ناپایدار برقرار نگردید ($P > 0.05$).

در مطالعه میانگین مدت بستری بر حسب تیتراهای مختلف CRP، بالاترین میانگین ۴/۹ روز بود که به تیترا $\frac{1}{320}$ و بالاتر از آن مربوط بوده و کمترین میانگین ۲/۹ روز بود که در بیماران با تیترا $\frac{1}{20}$ مشاهده گردید. با توجه به آزمون آنالیز واریانس میانگین روزهای بستری با CRP در تیتراهای مختلف آن متفاوت و معنی دار می باشد ($P < 0.003$). در جامعه بیماران انفارکتوس میوکارد، بالاترین میانگین ۵/۴ روز و مربوط به تیترا $\frac{1}{320}$ و بیش از آن است. با استفاده از آنالیز واریانس، ارتباط معنی داری بین تیتراهای مختلف CRP و میانگین روزهای بستری بدست آمد ($P < 0.02$) ولی ارتباط فوق در جامعه بیماران آنژین ناپایدار برقرار نگردید ($P > 0.05$).

میانگین سنی بیماران با CRP منفی ۵۷/۶ سال بود ولی در بیماران مثبت بیشترین میانگین به تیترا $\frac{1}{20}$ مربوط می شد که ۶۰/۸ سال بود. بر اساس آزمون آنالیز واریانس ارتباطی بین تیتراهای CRP و میانگین سن بیماران یافت نشد ($P > 0.05$). این رابطه در جامعه بیماران انفارکتوس میوکارد و آنژین ناپایدار نیز به تفکیک بررسی شده و ارتباطی یافت نشد ($P > 0.05$).

در خاتمه، توان تشخیصی آزمون کیفی CRP در تشخیص انفارکتوس میوکارد و افتراق دادن آن از آنژین ناپایدار بررسی شد که حساسیت ۸۵ درصد، ویژگی ۳۰ درصد، ارزش اخباری مثبت ۵۴/۹ درصد و ارزش اخباری منفی ۶۶/۶ درصد مطابق با فرمولهای آماری ذریبط بدست آمد.

بحث

در پژوهش حاضر آزمون کیفی و نیمه کیفی (تیتراسیون) CRP در دو گروه بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد و آنژین صدری ناپایدار مورد بررسی قرار گرفت و ارتباط معنی داری میان آزمون کیفی و تشخیص عارضه یافت شد. در بیماران انفارکتوس میوکارد، در ۸۵ درصد موارد و در بیماران آنژین ناپایدار در ۷۰ درصد موارد آزمون مذکور مثبت بود. در مطالعه Annen و همکاران، موارد مثبت CRP در ۶۷ درصد موارد انفارکتوس میوکارد و ۴۰ درصد موارد آنژین ناپایدار گزارش گردیده است (۸) که در هر دو مورد موارد مثبت کمتر از پژوهش حاضر بوده است و این اختلاف خصوصاً در مورد بیماران آنژین ناپایدار چشمگیر می باشد. در مطالعه ای که توسط فروهر در داخل کشور و با روش آزمایشگاهی مشابه انجام گرفته است میزان موارد مثبت در انفارکتوس میوکارد ۹۵ درصد گزارش شده است (۹). در بررسی آزمون کیفی CRP در جامعه زنان ارتباط معنی داری بین آزمون مثبت و تشخیص بیماری وجود داشت ولی این ارتباط در جامعه مردان یافت نشد. با توجه به اینکه در مقالات مورد جستجو، به چنین حالتی اشاره نرفته است، بررسی و مطالعه تکمیلی برای روشن تر شدن موضوع ضروری می نماید.

بر اساس مطالعه حاضر، بین میزان مرگ و میر داخل بیمارستانی با تشخیص بیماری و آزمون کیفی CRP ارتباطی یافت نشد. البته بدلیل موارد اندک مرگ و میر نمی‌توان به روشنی به قضاوت در این موضوع پرداخت. همچنین بین تترهای بالای CRP و مورتالیتی بیماران رابطه‌ای یافت نشد. در مطالعات مشابه مشاهده شده که بیمارانی که CRP مثبت و مقادیر کمی بالاتری از CRP داشته‌اند، از میزان مرگ و میر بیشتری نسبت به سایر بیماران برخوردار بوده‌اند (۱۰ و ۱۱).

بررسی مدت بستری بیماران در بخش CCU ارتباط مستقیمی را بین میانگین مدت بستری با آزمون نشان داد. این چنین می‌توان استنباط کرد که در بیماران با CRP بالاتر گستردگی نکرور میوکارد بیشتر بوده و لذا مراقبت بیشتری را طلب می‌نماید (۵)، لیکن برای روشن‌تر بودن موضوع به لحاظ اینکه مطالعه اختصاصی در دسترس نبود به مطالعات تکمیل‌کننده نیاز می‌باشد. بین تترهای CRP و تشخیص بیماری ارتباط معنی‌داری وجود داشت و می‌توان چنین نتیجه گرفت که تتر CRP تا حدودی می‌تواند در تشخیص انفارکتوس میوکارد و افتراق آن از آنژین ناپایدار کمک‌کننده باشد. به عبارتی، در بیمارانی که در رفته‌های سر می‌بالا، CRP مثبت داشته‌اند، احتمال وجود انفارکتوس میوکارد بیشتر از آنژین صدری ناپایدار است.

در مطالعات پیشین، با وجودی که CRP با تکنیک کمی مورد ارزیابی قرار داشته است ولی در این مطالعات نیز ارتباط مستقیمی مابین مقادیر کمی و تشخیص انفارکتوس بدست آمده است. بدلیل عدم وجود مطالعه‌ای که در آن از مقادیر نیمه کمی (تتراسیون) CRP برای بررسی استفاده شده باشد، نمی‌توان مقایسه‌ای در این زمینه ارائه داد.

در بررسی آزمون کیفی CRP چنانچه تمام موارد CRP مثبت را بدون در نظر گرفتن تتر آن در انفارکتوس میوکارد بررسی نمایم، حساسیت ۸۵ درصد، ویژگی ۳۰ درصد، ارزش اخباری مثبت ۵۴/۹ درصد و ارزش اخباری منفی ۶۶ درصد حاصل می‌شود. در مطالعه‌ای که در داخل کشور توسط فروهر انجام شده است حساسیت این آزمون، ۹۵ درصد، ویژگی آن ۳۳ درصد، ارزش اخباری مثبت آن ۵۸ درصد و ارزش اخباری منفی آن ۸۸ درصد گزارش گردیده است (۹) که به مقادیر مطالعه حاضر بسیار نزدیک است. در بخشی از مطالعه فروهر اشاره شده است که در بین شاخصهای روتین آزمایشگاهی التهاب (شامل لوکوسیتوز، CRP ESR)، آزمون CRP بالاترین حساسیت و کمترین ویژگی را داشته است (۹).

استفاده از آزمون آزمایشگاهی CRP حتی به طریقه کیفی، بدلیل حساسیت بالا، دسترسی راحت و ارزان و سریع، در تشخیص اولیه انفارکتوس حاد میوکارد واجد ارزش بوده و با استفاده از آزمونهای نیمه کمی می‌توان با دقت بیشتری به تشخیص رهنمون شد.

تقدیر و تشکر

شایسته است مراتب قدردانی نویسندگان مقاله را از پیگیریه‌های مجذانه خانم دکتر جبارپور و خانم حاجیلر برای انجام و ثبت دقیق آزمایشات کیفی و نیمه کمی درخواست شده و همچنین از آقای محمدعلی وکیلی به لحاظ تقبل زحمات مربوط به امور آماری این پژوهش عنوان نماید.

تشخیص	انفارکتوس میوکارد	آنژین ناپایدار	جمع
موارد منفی	۱۵	۳۰	۴۵
موارد مثبت	۸۵	۷۰	۱۵۵
جمع	۱۰۰	۱۰۰	۲۰۰

($P < 0.011$)

جمع		انفارکتوس میوکارد	آنژین ناپایدار	تشخیص
درصد	تعداد	درصد	تعداد	CRP
۲۲/۵	۴۵	۱۵	۳۰	منفی
۱۹/۵	۳۹	۱۶	۲۳	$\frac{1}{20}$
۱۵/۵	۳۱	۱۰	۲۱	$\frac{1}{40}$
۱۸	۳۶	۲۳	۱۳	$\frac{1}{80}$
۱۲	۲۳	۱۸	۶	$\frac{1}{160}$
۹/۵	۱۹	۱۵	۴	$\frac{1}{320}$
۲	۴	۲	۲	$\frac{1}{640}$
۱	۲	۱	۱	$\frac{1}{1280}$
۱۰۰	۲۰۰	۱۰۰	۱۰۰	جمع

(P<0.0007)

Abstract

A Study of the CRP Semi-quantitative Test (Titration) in the Diagnosis of the Acute Myocardial Infarction

In this research , serum samples of one hundred patients with MI and one hundred patients with unstable angina were examined during the first 24-48 hours of hospitalization in the CCU of Panjum-e-Azar Hospital of Gorgan and CRP was measured using qualitative and semiquantitative methods . Using the qualitative test of CRP , in 85% of MI and 76% of unstable angina cases positive results had been attained and by using statistical surveys , it was concluded that the qualitative tests can be helpful in differentiation of MI from unstable angina . In addition, in the semiquantitative test , a meaningful relationship was found between CRP titres and MI diagnosis came about . Using the qualitative CRP test , a sensitivity of 85% , a specificity of 30% , a positive predictive value of 54.9% and a negative predictive value of 66% was attained . The CRP test in the form of qualitative and semiquantitative can be useful in the affirmation of clinical diagnosis of MI , but because of low specificity , complementary methods of diagnosis are suggested to be used along with this test .

Key Words: *Myocardial Infarction ; Unstable angina .*

منابع

- 1- Antman E, Braunwald E; : Acute myocardial infarction, Gersh B; Braunwald E; Chronic coronary artery disease, Braunwald E. Heart diseases, Saunders, 5th edition, 1997, 1331,1336,1184,1200
- 2 - Antman E; Braunwald E;: Acute myocardial infarction, Selwyn A; Braunwald E; Ischemic heart disease, Fauci A. Harrison's principles of internal medicine, 14th edition, 1998,1352 - 1359,137,1374
- 3 Hurts W; Atherosclerotic coronary heart diseases, Hurts W; Schlant R: The heart, MC Growhill, 7th edition, 1990, 972,973
- 4 - Lewandrowski E; Lewandrowski K; The plasma proteins, Mc Clatchy K: Clinical laboratory medicine, Williams and Wilkins, 1994,242 -243,251
- 5 - Pincus M; Henry J. Specific proteins, Henry J: Clinical diagnosis and management by laboratory methods, 19th edition, 1996,242 - 249
- 6 - Sonnenwirth A; Miscellaneous serologic tests, Frankel S; Reitman S; Sonnenwirth A: Gradwhl's clinical laboratory methods and diagnosis, The C.V.Mosby company, 7th edition, 1970,1563-1565.
- 7 - Wallash J; Core blood analytes alteration by diseases, Interpretation of diagnostic test, Little brown, 5th edition, 1986, 76.
- 8 - Annen B. et al: C - reactive protein and relative lymphocytopenia, early markers of acute myocardial infarction? Schweiz Med Wochenschr, 1999; (49): 1931 - 4
- ۹ - فروهر، نادیا. تعیین ارزش تشخیصی یافته‌های آزمایشگاهی التهاب در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد، پایان‌نامه پزشکی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، سال ۱۳۷۵
- 10- Nikfardjam M, et al: The association between C - reactive protein on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction, J Intern Med 2000; 247 (3): 341 - 345
- 11 - Pietila - Ko, et al: Serum C - reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow - up in patients under thrombolytic treatment, Eur - Heart - J. 1996; 17 (9): 1345 - 9.