

## بررسی و مقایسه سطح سرمی CRP با روش بسیار حساس در افراد سالم و بیماران مبتلا به آسم

ناصح سیگاری<sup>۱</sup>، شیلان محمدی<sup>۲</sup>، عبدالرحیم افخمزاده<sup>۳</sup>

۱-استادیار گروه داخلی، بیمارستان توحید، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (مؤلف مسؤول) تلفن: ۰۸۷۱-۳۵۶۱۵۷۰ naseh46@yahoo.com

۲-متخصص کودکان و نوزادان، بخش کودکان بیمارستان بعثت، سنندج، ایران

۳-استادیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** C Reactive Protein (CRP) یک پروتئین پلاسمایی حساس به التهاب در انسان است و اخیراً مشخص شده که با افزایش ریسک انفارکتوس و آنژین قلبی و مرگ ناگهانی کرونری و هیپرتانسیون و دیابت قندی همراه است. مطالعات در مورد سطح سرمی و نقش CRP در COPD متعدد است. نقش احتمالی CRP در پاتوژنز آسم در مطالعات مطرح شده است. پدیده التهاب موضعی در آسم ثابت شده است ولی شواهد مستدل در مورد درگیر بودن التهاب سیستمیک در آسم محدود است. در این مطالعه سطح سرمی CRP با روش بسیار حساس در بیماران آسمی تحت درمان منظم با کورتیکواستروئید استنشاقی با افراد غیر آسمی مقایسه شده است.

**روش بررسی:** در این مطالعه مورد-شاهد ۵۰ بیمار آسمی شناخته شده براساس معیارهای استاندارد که دارای معیارهای ورود بودند انتخاب شدند. همگی در یک مرحله درمانی مشابه بودند. ۵۰ نفر غیر آسمی نیز بعنوان گروه شاهد انتخاب شده در هر دو گروه سطح سرمی CRP با روش الیزا اندازه گیری شده و با هم مقایسه شدند.

**یافته ها:** میانگین سنی گروه بیمار ۴۶/۷±۹/۸ سال و میانگین سنی گروه کنترل ۴۴±۱۴/۳۵ سال بود. توزیع سنی و جنسی در دو گروه تفاوت آماری معنی دار نداشت. مدت زمان علائم ریوی در ۲۰٪ بیماران کمتر از ۳ سال، در ۳۶٪ سه تا پنج سال، ۲۴٪ شش تا ۱۲ سال و در ۲۰٪ بیش از ۱۳ سال بود. میانگین سطح سرمی CRP بسیار حساس در بیماران آسمی ۳۴/۷۹ میلی گرم در لیتر بود، در حالیکه این میزان در گروه شاهد ۱۲/۸ میلی گرم در لیتر بود که دارای تفاوت آماری معنی دار بود ( $p < 0.01$ ). رابطه معنی دار آماری بین طول مدت ابتلا به آسم، سن و جنس با سطح HS-CRP یافت نشد.

**نتیجه گیری:** التهاب موجود در آسم تنها محدود به راههای هوایی نیست و در آسم نیز مشابه COPD می توان شواهد التهاب سیستمیک را یافت که CRP نمونه ای از این شواهد است.

**کلید واژه ها:** HS CRP، آسم، سطح سرمی

وصول مقاله: ۸۸/۹/۳۰ اصلاحیه نهایی: ۸۸/۱۲/۱۶ پذیرش مقاله: ۸۹/۱/۲۵

### مقدمه

است که پروتئین های فاز حاد نامیده می شوند (۱). نقش آن شامل عمل بعنوان Opsin جهت آگلوتینه کردن باکتریها و تحریرک فاگوسیتوز، فعال کردن مسیر کلاسیک کمپلمان و جاروب کردن کروماتین از

CRP یک پروتئین پلاسمایی حساس به التهاب در انسان است که از گروه مولکول های Pentrain بوده، در سال ۱۹۳۰ کشف شد و ژن آن روی کروموزوم شماره یک واقع است. یکی از اعضای مولکول های دفاعی

علائم بالینی و حملات آسم داشته‌اند که کورتیکواستروئیدها نقش اصلی را به عهده دارند ولی این سؤال هنوز باقی است که آیا می‌توان تنها به شرح حال و علائم بالینی بعنوان معیار کنترل التهاب اکتفا کرد؟ در این مطالعه سطح سرمی CRP با روش بسیار حساس در بیماران آسمی تحت درمان منظم با کورتیکواستروئید استنشاقی با افراد غیرآسمی مقایسه شده است چرا که رابطه بین سطح HS-CRP<sup>1</sup> با علائم بالینی و سطح درمانی بیماران به دقت مطالعه نشده است.

### روش بررسی

این مطالعه یک پژوهش مورد- شاهد بود که از فروردین سال ۱۳۸۷ لغایت اردیبهشت ۱۳۸۸ انجام شد. جامعه مورد مطالعه شامل بیمارانی بودند که با تشخیص قبلی آسم دارای پرونده بوده جهت تجدید دارو به کلینیک مراجعه کردند. تشخیص آسم بر اساس معیارهای بالینی و اسپیرومتریک مسجل شده بود و تقسیم‌بندی شدت آسم بر اساس معیارهای NAEEP2007 انجام شده بود. تمام بیماران در مرحله ۲ درمان آسم قرار گرفته تحت درمان با اسپری استنشاقی سالبوتامول (۴-۲ پاف در زمان بروز علائم) و فلویتیکازون (۲۵۰ میکروگرم در ۲۴ ساعت) بودند. همگی دارای همکاری کامل در درمان بوده و در طی ۴ هفته قبل از ورود به مطالعه دچار تشدید علائم نشده بودند. معیارهای خروج از مطالعه شامل: ابتلا به بدخیمی (بر اساس شرح حال)، بیماریهای کلاژن واسکولار و واسکولیتی، برونشکتازی، سل، اسهال حاد و مزمن، بیماریهای قلبی شناخته شده، بیماریهای دژنراتیو مفصلی،

مولکول‌های آسیب دیده است (۲). مدیاتورهای التهابی IL.6 و IL.1B سبب تحریک کبد جهت تولید CRP می‌شوند. تولید موضعی آن توسط لنفوسیتها و مونوسیتها در ناحیه ملتهب هم مطرح شده است (۱). اندازه‌گیری آن آسان است و از چند دهه قبل بعنوان مارکر التهابی در عفونتها و بیماریهای التهابی مورد استفاده بوده است، اما اخیراً مشخص شده که افزایش سطح CRP با افزایش ریسک انفارکتوس و آثرین قلبی و مرگ ناگهانی کرونری همراه بوده در هیپرتانسیون سیستمیک نقش داشته (۲) و مارکر پروگنوستیک در دیابت قندی است (۳).

مشخصه بیماری آسم افزایش حساسیت و التهاب راههای هوایی است که سیتوکین‌ها و سلول‌های متعددی شامل ائوزینوفیلها، لنفوسیتها، ماکروفاژها و نوتروفیلها در آن نقش دارند (۳). مطالعات در مورد سطح سرمی و نقش CRP در COPD متعدد است که می‌توان به رابطه بین سطح سرمی CRP و دیسترس تنفسی (۴)، نقش CRP در پیشگویی پیامد بالینی (۵) و پیش‌آگهی بیماران (۶) و همچنین نقش ورزش (۷) و استاتینها (۸) در کاهش سطح سرمی CRP اشاره کرد ولی مطالعات در مورد آسم کم است. پدیده التهاب موضعی در آسم ثابت شده است ولی شواهد مستدل در مورد درگیر بودن التهاب سیستمیک در آسم محدود است. افزایش سطح سرمی فیبرینوژن و آمیلوئید A نمونه‌ای از این شواهد است (۹و۱۰). در مطالعات جامعه‌نگر افزایش سطح CRP سرم با افزایش حساسیت راههای هوایی همراه بوده و رابطه معکوس بین سطح CRP و میزان FEV1 در افراد غیرآسمی یافت شده است (۱۱) که این یافته‌ها نقش احتمالی CRP را در پاتوژنز آسم مطرح کرده‌اند. از طرفی درمانهای ضدالتهابی نقش اساسی در کنترل

1. High Sensitive CRP

## بحث

مشخصه آسم درجات متغیری از التهاب راههای هوایی است. این مطالعه نشان می‌دهد که HS-CRP به عنوان یک مارکر التهابی حتی در زمانی که بیماران تحت درمان منظم با پروتکل‌های شناخته شده هستند نیز سطح بالاتر از نرمال دارد. افزایش CRP مشتق از سرعت سنتز آن است که سریعاً بعد از یک تحریک شروع شده و در عرض ۴۸ ساعت به حداکثر رسیده و پس از توقف تحریک پاتولوژیک، سریعاً افت پیدا می‌کند (۶). De torres تئوری ادامه التهاب به محض شروع آن را در COPD مطرح می‌کند (۵) ولی می‌توان این تئوری را در مورد آسم نیز مطرح کنیم.

رابطه بین آسم و CRP و نقش CRP در آسم بطور کامل مشخص نیست. Kony در مطالعه‌ای جامعه‌نگر نشان داد که رابطه مستقیمی بین سطح CRP سرم و شیوع بالای افزایش حساسیت راههای هوایی در جامعه وجود دارد (۱۱). در مطالعه Honex ارتباط معکوسی بین FEV1 و FVC با CRP در جامعه وجود داشت که این رابطه ارتباطی با آسم، سیگار کشیدن و وزن نداشته است، لذا تئوری همراهی التهاب سیستمیک با کاهش عملکرد ریه را مطرح کرد (۱۲) در مطالعه‌ای دیگر مشخص شده که سطوح بالای CRP سرم در جوانان با کاهش عملکرد ریه در آینده همراه است (۱۳). این مطالعات تا حدودی نقش التهاب سیستمیک و CRP در کاهش عملکرد ریه را مطرح نموده‌اند ولی این نتایج به روشنی نتایج بدست آمده در COPD نیستند.

سؤالی که همواره مطرح بوده است یافتن نشانگر مناسبی از کنترل است. تصمیم‌گیری در مورد درمان ایده‌آل در بیمار آسماتیک همیشه از قبل تعیین شده و مشخص نیست و تصمیم‌گیری بر اساس شکایات روزانه

عفونتهای تنفسی فوقانی در ۴ هفته اخیر، شواهد بالینی و رادیوگرافیک پنومونی و  $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$  بودند.

۵۰ بیمار آسمی بر اساس معیارهای فوق وارد مطالعه شده و گروه شاهد نیز شامل ۵۰ نفر از پرسنل بیمارستانی فاقد هرگونه بیماری زمینه‌ای بودند. نمونه خون دو گروه چهار ساعت بعد از ناشتا جهت اندازه‌گیری سطح CRP با روش ELISA به آزمایشگاه فرستاده شد. اندازه‌گیریها توسط کیت‌های IBL ساخت آلمان انجام شد. داده‌ها پس از جمع‌آوری وارد رایانه شده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش دهم مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

## یافته‌ها

میانگین سنی گروه بیمار  $46/7 \pm 9/8$  سال و میانگین سنی گروه کنترل  $44 \pm 14/35$  سال بود که تفاوت معنی‌دار از نظر آماری نداشتند. توزیع سنی و جنسی در دو گروه تفاوت آماری معنادار نداشت.

تمامی بیماران مبتلا به آسم در مرحله ۲ درمان قرار داشته و هیچکدام مبتلا به رینیت آلرژیک و آسم شغلی نبودند و همگی غیر سیگاری بودند. مدت زمان علایم ریوی در ۲۰٪ بیماران کمتر از ۳ سال، در ۳۶٪ سه تا پنج سال، ۲۴٪ شش تا ۱۲ سال و در ۲۰٪ بیش از ۱۳ سال بود. میانگین سطح سرمی CRP بسیار حساس در بیماران آسمی  $34/79$  میلی‌گرم در لیتر بود در حالیکه این میزان در گروه شاهد  $12/8$  میلی‌گرم در لیتر بود که دارای تفاوت آماری معنی‌دار بود ( $p < 0/01$ ). رابطه معنی‌دار آماری بین طول مدت ابتلا به آسم و سطح سرمی HS-CRP و همچنین بین سن و جنس با سطح HS-CRP یافت نشد.

در آسم روشن می‌سازد و HS-CRP سرم می‌تواند مارکری مناسب جهت این تئوری باشد. با این حال چون این مارکر برای آسم اختصاصی نیست مطالعات دیگری در مورد ذرات مشتق از CRP در ترشحات تنفسی و همچنین سطح نیتريت اکسید هوای بازدمی انجام شده است (۱۸).

این مطالعه دارای محدودیت‌هایی بود. به علت تعداد محدود بیماران آسم دارای همکاری مناسب در درمان، همگی از یک گروه (Step 2) بوده و بیماران با شدتهای مختلف آسم در این مطالعه وارد نشدند، لذا نمی‌توان سطح HS-CRP را بر حسب شدت آسم تقسیم‌بندی کرد که این نیازمند مطالعات جامع‌تری است. بررسی رابطه سطح سرمی HS-CRP با سطح کنترل آسم نیز دارای اهمیت ویژه‌ای است که این نیز نیازمند مطالعه جداگانه‌ای می‌باشد.

### نتیجه‌گیری

التهاب موجود در آسم تنها محدود به راههای هوایی نیست و در آسم نیز مشابه COPD می‌توان شواهد التهاب سیستمیک را یافت که CRP نمونه‌ای از این شواهد است.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی کردستان ابراز می‌دارند.

بیمار، یافته‌های معاینه و تست‌های تنفسی است. تست‌های تنفسی همیشه در دسترس نبوده و ممکن است این تست‌ها نرمال باشند در حالیکه بیمار علامت‌دار است و نیاز به درمان ضد التهاب دارد. از طرفی در بیماران مورد مطالعه ما علایم بیماری فعال و حملات آسم نداشتند در حالیکه سطح HS-CRP بالاتر از افراد غیرآسمی بود که این مطرح‌کننده ادامه پروسه التهابی و احتمال بروز صدمات آن در دراز مدت است. لذا، علایم بالینی نیز به تنهایی نمی‌توانند نشانگر مناسبی از کنترل باشند و شاید بتوان نقش HS-CRP را با جرأت بیشتری مطرح کرد.

در مطالعات قبلی رابطه قابل توجهی بین علایمی چون سرفه شبانه و ویزینگ و حملات تنگی نفس با سطح سرمی CRP یافت شده است (۱۶-۱۴). نقش درمان ضد التهابی در کنترل بیماران مبتلا به آسم برکسی پوشیده نیست و کورتیکواستروئیدها خط مقدم این درمان هستند ولی آیا قادر به توقف روند التهاب هستند؟ در بعضی مطالعات، تفاوتی در سطح سرمی CRP در بیماران مبتلا به COPD تحت درمان با کورتیکواستروئید با سایر بیماران یافت نشده است (۵) در حالیکه در مطالعه Pinto palata سطح سرمی CRP با تجویز کورتون کاهش یافته است (۲). در مطالعه Kasayama درمان بیماران آسمی بمدت سه ماه، سبب کاهش CRP شده ولی این سطح به حد نرمال نرسیده است (۱۷) که به نتایج مطالعه ما شباهت دارد. این نتیجه اهمیت یافتن روش‌های مطمئن‌تری غیر از علایم بالینی و اسپیرومتری و سطح درمان را جهت تعریف کاهش یا کنترل التهاب

## References

1. Anderson GP. COPD, asthma and C-reactive protein. *Eur Respir J* 2006; 27: 874-876.
2. Pinto-palata VM, Mullerova H, Toso JF, Feudio-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, and et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006; 61: 23-28.
3. Takemura M, Matsumoto H, Niimi A, Ueda T, Matsuoka H, Yamaguchi M, and et al. High sensitive C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J* 2006; 27: 908-912.
4. Broekhuizen R, Wouters E F M, Creutzberg E C, Schols A M W J. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61: 17-22.
5. de Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lo'pez-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, and Aguirre-Jaime A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 902-907.
6. Morten D, Jørgen V, Peter L, Stig EB, Anne TH, Børge GN. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *AJRCCM* 2007; 117: 250-55.
7. Ford ES. Physical activity and CRP among US adults. *Epidemiology* 2002; 357: 763-767.
8. Albert MA, Danielson E, Rifai N. Effects of statin therapy on CRP levels. The pravastatin inflammatory/CRP evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64-70.
9. Jousilahti P, Salomau Z, Hakala K. The association of sensitive systemic inflammatory markers with bronchial asthma. *Ann Allergy Asthma Immune* 2002; 98: 381-385.
10. Soferman R, Glatstein M, Sivan Y, weisman Y. HsCRP Level: Measurement of airway inflammation in asthmatic children. *Pediatrics International* 2008; 50: 12-16.
11. Kony S, Zureik M, Neukrich C, Leynaret B, Neukrich F. Association of bronchial hypersensitiveness lung function with CRP: a population based study. *Thorax* 2004; 59: 892-896.
12. Hancox RJ, Poulton R, Greene JM, Filsell S, Melanchlan CR, Rassmussen F, and et al. Systemic inflammation and lung function in young adult. *Thorax* 2007; 62: 1064-8.
13. Rassmussen F, Mikkelsen D, Hancox RJ, Lamerchtsen J, Nybo M, Hansen HS, and et al. High-sensitive CRP is associated with reduced lung function in young adults. *Eur Respir J* 2009; 33: 382-8.
14. Ólafsdottir I S, Gislason T, Thjodleifsson B, Olafsson Í, Gislason D, Jögi R, and et al. C reactive protein levels are increased in non-allergic but not allergic asthma: a multicentre epidemiological study. *Thorax* 2005; 60: 451-454.
15. Qian FH, Zgang Q, Zhou LF, Liu H, Haung M, Zhang XL, and et al. High sensitive C-reactive protein: a predictive marker in severe asthma. *Respirology* 2008; 13: 664-9.
16. Fujita M, Ueki S, Ito W, Chiba T, Takeda M, Saito N, and et al. C-reactive protein levels in serum of asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 48-53.
17. Kasayama S, Tanemura M, Koga M, Fujita K, Yamamoto H, Miyatake A. Asthma is an independent risk for elevation of C-reactive protein levels. *Clin Chim Acta* 2009; 399: 79-82.
18. Zietkowski Z, Tomasiak-Lozowska MM, Skiepkó R, Mroczko B, Szmitkowski M, Bodzenta-Lukaszyk A. High sensitive C-reactive protein in the exhaled breath condensate and serum in stable and unstable asthma. *Respir Med* 2009; 103: 379-85.