

## بررسی وجود آنتی بادی کاردیولیپین در بیماران دچار حوادث حاد ایسکمی قلبی

علی قائمیان (M.D.) \* ویدا نثارحسینی (M.D.) \* مریم مبینی (M.D.)  
ابوالقاسم عجمی (Ph.D.) \*\*\*

### چکیده

سابقه و هدف : برای مشخص ساختن وجود آنتی بادی های آنتی کاردیولیپین در بیماران دچار حوادث ایسکمی قلبی، مطالعه ای از نوع شاهد-موردی طرح ریزی گردید.  
مواد و روش ها : در این مطالعه ۳۳ بیمار مرد مبتلا به آنزین صدری ناپایدار، ۳۳ مرد دچار سکته حاد قلبی و ۳۴ مرد سالم و بدون شواهد بیمار ایسکمیک قلبی به عنوان گروه شاهد مورد ارزیابی قرار گرفتند. در این افراد سطح آنتی بادی کاردیولیپین از نوع IgG با روش ELISA اندازه گیری شد.  
یافته ها : سطح کاردیولیپین (متوسط  $\pm$  انحراف معیار از غلظت نوری  $\times 1000$ ) به ترتیب در بیماران آنزین صدری ناپایدار، سکته قلبی و گروه شاهد عبارت بود از  $486 \pm 318$ ،  $624 \pm 3/19$  و  $239 \pm 202$  (P=0.0001 و F=15.74).  
استنتاج : در این مطالعه ما آنتی بادی کاردیولیپین در بیماران دچار حوادث حاد ایسکمی قلبی سطوح بالاتری داشته است.  
واژه های کلیدی : سکته قلبی، آنتی بادی های آنتی کاردیولیپین، کاردیولیپین ها، ایسکمی قلبی

### مقدمه

ایسکمیک قلبی به طور قابل توجهی از افرادی که دچار بیماری های ایسکمیک قلبی نبودند و نیز وجود این آنتی بادی پیشگویی کننده برای عوارض قلبی و عروقی به دنبال این حوادث نداشته است (۸ تا ۵). در مقابل در مطالعات دیگر سطوح آنتی بادی بر علیه لیپوپروتئین با دانسیته پایین اکسید شده (OX-LDL) و نیز آنتی بادی آنتی کاردیولیپین ارتباط مثبتی با بروز سکته قلبی و مرگ و میر ناشی از آن داشته است (۱۰، ۹). اگرچه همراهی آنتی کاردیولیپین و بیماری عروق کرونر در

آنتی بادی هایی مانند کاردیولیپین که به فسفولیپیدهای آنیونی باند می گردند در سندرم بالینی که مشخصه آن ترومبوزهای شریانی وریدی، سقط های مکرر و ترومبوسیتوپنی می باشد دیده می شوند (۱). وجود آنتی بادی های فسفولیپیدی در بیماران مبتلا به بیماری لوپوس اریتماتوی منتشر یا بیماری شبه لوپوس که دچار بیماری قلبی می گردند گزارش شده است (۲، ۳، ۴). برخی مطالعات نشان داده است که فراوانی آنتی بادی کاردیولیپین در بیماران دچار سکته قلبی یا بیماری

\* این تحقیق طی شماره ۲۴-۷۹ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت گردیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام پذیرفته است.

✉ ساری- بیمارستا فاطمه زهرا

\* اعضاء هیأت علمی گروه قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی مازندران

\*\*\* متخصص ایمونولوژی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

\*\* دستیار داخلی دانشکده پزشکی ساری

(ELISA) اندازه‌گیری شد. سرم بیماران تا حد ۲۰- درجه سانتیگراد منجمد شده و سپس در موقع آزمایش مجدداً ذوب شده در سطح آنتی کاردیولیپین نوع IgG اندازه‌گیری شد. در بررسی ما از کیت الیزا ساخت شرکت Genesis Diagnostics Ltd انگلستان استفاده شده است.

تحلیل آماری: نتایج بر اساس متوسط  $\pm$  انحراف معیار مشخص گردید. تفاوت‌های بین ۳ گروه از نظر سطوح آنتی‌بادی با استفاده از آنالیز واریانس ارزیابی شد و برای مشخص کردن تفاوت بین هر دو گروه از آزمون t استفاده گردید.

### یافته‌ها

جدول شماره ۱ خصوصیات بیماران را نشان می‌دهد. سن متوسط بیماران ۵۲/۷ (۶۰-۳۰) سال بوده است. تفاوت قابل توجهی از نظر وزن متوسط، فراوانی ابتلا به فشار خون بالا، بیماری قند، مصرف سیگار و سابقه هیپرکلسترولمی بین ۳ گروه وجود نداشت.

جدول شماره ۱: خصوصیات پایه و ریسک فاکتورهای جمعیت مورد مطالعه

پارامتر	آنژین صدری ناپایدار (تعداد ۳۳ نفر)	سکته قلبی (تعداد ۳۳ نفر)	گروه کنترل (تعداد ۳۴ نفر)
سن (بر اساس سال)	۵۰/۳	۵۵/۴	۵۱/۱
وزن (بر اساس Kg)	۷۷ ± ۱۲	۷۳ ± ۱۰	۷۶ ± ۱۴
فشار خون بالا	۲۱ (%۶۴)	۲۰ (%۶۱)	۲۳ (%۶۸)
دیابت قندی	۵ (%۱۵)	۶ (%۱۸)	۴ (%۱۲)
مصرف سیگار	۱۱ (%۳۳)	۱۳ (%۳۹)	۹ (%۲۶)
سابقه هیپرکلسترولمی	۱۷ (%۵۲)	۱۹ (%۵۸)	۱۵ (%۴۴)

مقایسه بین سطوح آنتی‌بادی در سه گروه تفاوت قابل توجهی را در سطوح آنتی‌بادی کاردیولیپین نشان می‌دهد. سطوح کاردیولیپین در بیماران دچار آنژین صدری ناپایدار، سکته قلبی و گروه کنترل (بر اساس متوسط  $\pm$  انحراف معیار واحد غلظت نوری  $\times 1000$ ) به

مطالعات متعددی نشان داده شده است ولی هنوز این ارتباط وضوح کاملی نیافته و بحث انگیز می‌باشد. با توجه به اهمیت مشخص ساختن فاکتورهای خطر در پیدایش حوادث عروق کرونر، این مطالعه به منظور مشخص ساختن وجود آنتی‌بادی آنتی‌کاردیولیپین در بیماران دچار آنژین صدری و سکته قلبی انجام گرفته است.

### مواد و روش‌ها

انتخاب بیمار: بر اساس معیارهای WHO بیماران به دو گروه تقسیم شدند. گروه آنژین صدری ناپایدار شامل بیمارانی است که درد آنها از دو ماه اخیر شروع شده باشد، درد آنژین قلبی در آنها اخیراً تشدید شده و یا درد در حال استراحت بوده و این درد کیفیت مشخص دردهای آنژین را دارا باشد و گروه سکته قلبی بیمارانی هستند که درد قلبی در آنها از ۳۰ دقیقه بیشتر طول کشیده باشد و نوار قلب و آنزیم‌های قلبی مطابق با پدیده سکته حاد قلبی باشد یعنی ۲ مورد از ۳ خصوصیت زیر در آنها باشد: درد قلبی که بیش از ۳۰ دقیقه طول کشیده باشد. تغییرات الکتروکاردیوگرام حاکی از بالا رفتن قطعه ST در لیدهای مرتبط الکتروکاردیوگرام دیده شود و یا افزایش سطح آنزیم کراتین فسفوکیناز وجود داشته باشد. مطابق با این تعاریف ۳۳ مرد با آنژین صدری ناپایدار، ۳۳ مرد دچار سکته قلبی و ۳۴ مرد به عنوان گروه شاهد انتخاب و وارد مطالعه شدند. افراد شاهد از نظر سن و جنس و وجود ریسک فاکتورهای مهم بیماری‌های عروق کرونر مانند سیگار، ابتلا به فشار خون بالا و بیماری قند با ۲ گروه بیمار همسان شده بودند.

ارزیابی  
 سطح  
 آنتی‌کاردیولیپین : فعالیت آنتی  
 فسفولیپیدی آنتی‌بادی با روش الیزا

ترتیب عبارت بود از:  $319 \pm 624 \pm 318 \pm 486$ ، و  $202 \pm 239$ . بالاترین مقادیر در بیماران دچار آنزیم صدری ناپایدار مشاهده گردید (تصویر شماره ۱). از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه سالم و آنزیم صدری ناپایدار ( $t=8/42$ ) در سطح  $P < 0/001$  وجود دارد. همچنین تفاوت معنی‌دار آماری بین دو گروه سالم و سکتة قلبی ( $t=3/85$ ) در سطح  $P < 0/01$  وجود داشته و نیز تفاوت معنی‌داری بین آنزیم صدری ناپایدار و سکتة قلبی ( $t=3/42$ ) در سطح  $P < 0/01$  مشاهده گردید.

#### بحث

هدف این مطالعه ارزیابی سطح آنتی‌بادی بر علیه کاردیولیپین در افتراق بیماران دچار تظاهرات مختلف سندرم حاد کرونری بوده است. این مطالعه نشان داده است که سطح آنتی‌بادی در افراد دچار سکتة قلبی و نیز افراد با آنزیم صدری ناپایدار از افراد گروه شاهد بیشتر می‌باشد و نیز بیماران دچار آنزیم صدری ناپایدار دارای سطح بالاتری از آنتی‌بادی آنتی کاردیولیپین نسبت به افراد گروه سکتة قلبی بوده‌اند. نتایج این مطالعه با برخی مطالعات که در آنها فراوانی آنتی‌بادی آنتی کاردیولیپین در بیماران دچار سکتة قلبی یا بیماران با بیماری ایسکمیک قلبی افزایش نیافته بود متفاوت است (۸،۵). به نظر می‌رسد که این تفاوت نتایج به چند دلیل باشد. اول این که تفاوت‌هایی در جمعیت مورد مطالعه وجود داشته است. مثلاً در مطالعه Decaterna (۱۹۹۰) افراد زیر ۴۵ سال انتخاب شده بودند در حالی که سن جامعه مورد بررسی، ۳۰ تا ۶۰ سال بوده است. دیگر این که ممکن است تفاوت‌هایی در تکنیک آزمایشگاهی باشد. مثلاً آنتی‌بادی‌های آنتی کاردیولیپین که در بیماری‌های عفونی ایجاد

می‌شوند به فسفولیپیدهای خالص آنیونیک باند می‌شوند و در بعضی از روش‌های آزمایشگاهی این نوع آنتی‌بادی‌ها نیز ممکن است اندازه‌گیری شوند (۵). با توجه به این که در بعضی افراد نوعی استعداد ذاتی برای ساختن آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید در پاسخ به نکروز بافتی وجود دارد (۹). و نیز با توجه به این که مکانیسم و پاتوفیزیولوژی اصلی در پیدایش حوادث حاد عروق کرونر، آترواسکلروز و تشکیل ترومبوز در عروق می‌باشد و از طرفی آنتی‌بادی‌های آنتی کاردیولیپین مشخصه سندرم آنتی فسفولیپید هستند که در این سندرم تمایل به تشکیل ترومبوز وجود دارد (۱۱، ۱۲). به نظر می‌رسد که آنتی‌بادی آنتی کاردیولیپین در پیدایش حوادث حاد عروق کرونر مانند سکتة قلبی و آنزیم صدری ناپایدار دارای نقش مؤثر باشند. همچنین پتانسیل بالقوه آنتی‌بادی آنتی کاردیولیپین و پیدایش آترواسکلروز در نمونه‌های موش نشان داده شده است. این موش‌ها با آنتی کاردیولیپین ایمونیزه شدند. این مسأله منجر به پیدایش تیرهای بالای آنتی کاردیولیپین و نیز تشدید آترواسکلروز در مقایسه با گروه کنترل گردید (۱۳). در این مطالعات ارتباط بین آنتی‌بادی آنتی کاردیولیپین و بروز بیماری‌های آترواسکلروتیک قلبی مورد تأیید قرار گرفت. در بررسی Vaavala نشان داده شد که سطوح بالای آنتی کاردیولیپین یک ریسک فاکتور مستقل برای پیدایش سکتة قلبی یا مرگ قلبی در مردان میانسال می‌باشد (۱۴). در مطالعه Shever ( $<0.001$ ) کلسیفیکاسیون عروق کرونر که خود در مراحل پیشرفته آترواسکلروز مشاهده می‌گردد با سطح آنتی کاردیولیپین نوع IgG ریسک مرگ قلبی راتا سه برابر افزایش داد (۱۸). در سندرم حاد عروق کرونر تغییرات قابل توجه ایمونولوژیک مشاهده می‌شود که

حتی در مطالعه Gacta (۱۹۹۸) سطح آنتی‌کاردیولیپین در بیماران دچار سکته قلبی از بیماران آثرین صدی ناپایدار بیشتر بوده است (۱۹). با وجود این که بر اساس یافته‌های این تحقیق افراد دچار آثرین صدی آثرین صدی ناپایدار دارای سطوح بالاتر آنتی‌بادی نسبت به بیماران دچار سکته قلبی بودند، دلیل و مکانیسم احتمالی آن بر ما روشن نیست و انجام مطالعات بیشتر در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد. نتیجه این که سطح آنتی‌بادی کاردیولیپین می‌تواند به عنوان یک ریسک فاکتور پیدایش حوادث حاد عروق کرونر مطرح گردد، ولی زمان دقیق اندازه‌گیری این آنتی‌بادی‌ها در سندرم‌های حاد عروق کرونر و مکانیسم تفاوت سطح آنتی‌بادی‌ها در بیماران دچار سکته حاد قلبی و سندرم حاد کرونر مشخص نگردید و لذا انجام مطالعات بیشتر در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد.

افزایش سطوح کمپلکس‌های ایمنی و آنتی‌کاردیولیپین در سطح آنهاست (۱۶). با این همه در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که اگر چه آنتی‌بادی بر علیه OX-LDL و کاردیولیپین در مردان دچار سکته قلبی تیرهای بالایی دارد ولی اندازه‌گیری سطوح آن فاقد ارزش بالینی است (۱۷). بنابراین و با توجه به اهمیت مشخص‌تر نمودن ریسک فاکتورهای بیماری‌های ایسکمیک قلبی نیاز به بررسی‌های بیشتری در این زمینه می‌باشد. یافته مهم دیگر مطالعه ما، بالاتر بودن سطح آنتی‌کاردیولیپین در بیماران دچار آثرین ناپایدار نسبت به گروه سکته قلبی بوده است. اگر چه در مطالعات زیادی ذکر شد که آنتی‌بادی‌های آنتی‌کاردیولیپین در بیماران دچار بیماری ایسکمیک قلبی افزایش می‌یابد ولی تفاوت بین سطح یا فراوانی آن در بیماران دچار سکته قلبی و آثرین صدی پایدار یا ناپایدار مشاهده نشده بود (۱۸).

### فهرست منابع

- Hughes GR. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet*. 1993; 342(8867): 341-344.
- Hamsten A, Norberg R, Bjorkholm M, De Farić U, Holm G. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events. *Lancet*. 1986; 1(8473): 113-116.
- Asherson RA, Mackay IR, Harris EN. Myocardial infarction in a young man with systemic lupus erythematosus. Deep vein thrombosis, and antibodies to phospholipid. *Br. Heart J*. 1986; 56(2): 190-93.
- Asherson RA, Khamashta MA, Baguley E, Oakley CM, Rowell NR, Hughes GRV. Myocardial infarction and antiphospholipid antibodies in SLE and related disorders. *O J Med*. 1989; 73(272): 1103-15.
- De Careriana R, d'Ascanio A, Mazzone A, Gazzetti P, Bernini W, Neri R. et al. Prevalence of anticardiolipin antibodies in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1990; 65(13): 922-923.
- Sletnes KE, Smith P, Abdelnoor M, Arnesen H, Wisloff F. Antiphospholipid antibodies after myocardial infarction and their relation to mortality, reinfarction, and non-haemorrhagic stroke. *Lancet*. 1992; 339(8791): 451-453.
- Phadke KV, Phillips RA, Clark DT, Jones M, Naish P, Carson P. Anticardiolipin

- antibodies in ischemic heart disease: maker or myth? *Br Heart J.* 1993; 69(4): 391-394.
- 8- Sletnes KE, Larsen EW, Stokland O, Wisloff F. Antiphospholipid antibodies detected in anticephalin and anticardiolipin antibodies in patients with acute myocardial infarction: immunological response to myocardial infarction. *Thromb Res.* 1990; 59(3): 675-80.
- 9- Morton KE, Gavaghan TP, Krilis SA, eDaggard GE, Baron DM, Hickie JB, et al. Coronary artery bypass graft failure-an autoimmune phenomenon? *Lancet.* 1986; 2(8520): 1353-57.
- 10- Wn R, Niyand S, Berglund L, Lithell H, Holm G, Lefvert AK. Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17(11): 3159-63.
- 11- Bakimer R, Fishman P, Blank M, Stedni B, Djaldetti M, Shoenfeld Y. Induction of Primary antiphospholipid syndrome in mice by immunization with a human monoclonal anticardiolipin antibody. *J Clin Invest.* 1992; 89(5): 1558-1563.
- 12- Sherer Y, Shoenfeld Y. The antiphospholipid (Hughes) syndrome: an entity to be expanded. *Am J Reprod Immunol.* 1999; 41(2): 113-116.
- 13- George J, Afck A, Gilurd B, Levy Y, Blank M, Kopolovic J, Harats D, Shoenfeld Y. Atherosclerosis in LDL-receptor knockout mice is accelerated by immunization with anticardiolipin antibodies. *Lupus.* 1997; 6(9): 723-729.
- 14- Vaarala O, Manttari M, Manninen V, Tenkanen L, Puurunen M, Ahok, Palosuo T. Anti-Cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle aged. *Circulation.* 1995; 91(1): 23-27.
- 15- Bili A, Moss A, Francis C.W, Zareba W, Sanz I, Anticardiolipin antibodies and recurrent coronary events. *Circulation.* 2000; 102(11): 1258-1262.
- 16- Logachva IV, Leshchiniskii LA, Zvoring IA. Immunological characteristics of Patients with acute coronary syndrome (Unstable angina and myocardial infarction). *Klin Med.* 1999; 77(4): 23-5 (Abstract).
- 17- Erkkial A, Narvanec O, Lehto Uusitupa M, Yla-Herttuala S. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein and cardiolipin in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(1): 204-209.
- 18- Klemp P, Cooper RC, Strauss FJ, Jordaan ER, Przyboycwski JZ, Nel N. Anti-Cardiolipin antibodies in ischemic heart disease. *Clin Exp Immunol.* 1988; 74(2): 254-257.
- 19- Gacta G, Lupoli S, Brancaccio V, Effuso V, Boccalatte A. Anticardiolipin antibodies and early infarction of the myocardium. *Cardiologia.* 1998 Jul; 43(7): 731-5 (Abstract).