

## بررسی فراوانی تغییرات سطح سرمی پروتئینهای فاز حاد در بیماران همودیالیزی

### چکیده

عفت رازقی<sup>۱\*</sup>

محبوب لسان پزشکی<sup>۲</sup>

آرش آذری پور<sup>۳</sup>

۱. گروه داخلی بیمارستان سینا

۲. گروه نفرولوژی بیمارستان امام خمینی

۳. پزشک عمومی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

**زمینه و هدف:** پیش آگهی بیمارانی که دیالیز مزمن می‌شوند همواره بد بوده است. شیوع بالای بیماری‌های قلبی عروقی و سوء تغذیه از علل مهم پیش آگهی بد این بیماران است. مطالعات نشان داده‌اند که فاکتورهای التهابی در ۵۰ - ۳۰ درصد موارد ممکن است علت اصلی سوء تغذیه و بیماری‌های قلبی عروقی در این بیماران باشد. هدف از انجام این تحقیق بررسی شیوع فاکتورهای التهابی خصوصاً C-Reactive Protein (CRP) به عنوان مهمترین جزء سندرم التهابی در بیماران دیالیزی است.

**روش بررسی:** در یک مطالعه مقطعی ۱۲۵ نفر بیمار همودیالیزی در بیمارستان‌های امام خمینی و سینای تهران شامل ۵۳ نفر زن (۴۴/۱٪) و ۷۲ نفر مرد (۵۵/۹٪) مورد بررسی قرار گرفتند. متغیرهای مطالعه شامل آلبومین (روش برم کرزول گرین)، فریتین (الیزا) و CRP (روش آگلوتیناسیون) در تمام بیماران اندازه گیری شد.

**یافته‌ها:** ۱۲۵ بیمار شامل ۵۳ نفر زن (۴۴/۱٪) و ۷۲ نفر مرد (۵۵/۹٪) وارد مطالعه شدند. ۱۴ نفر از این بیماران (۱۱/۲ درصد) سطوح آلبومین کمتر از حداقل نرمال (۳/۸) داشتند. ۶۴/۸٪ آنها فریتین سرم بالا و ۴۵/۶ درصد CRP مثبت داشتند که در ۳۹ نفر (۳۱٪)، CRP در حد ۳<sup>+</sup> بود.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به شیوع بالای فاکتورهای التهابی خصوصاً C-Reactive Protein در بیماران دیالیزی و اهمیت آنها در پیش آگهی بیماران، پیشنهاد می‌شود این فاکتور بطور روتین در بیماران همودیالیزی بررسی شوند.

**کلمات کلیدی:** همودیالیز، التهاب، CRP، آلبومین، فریتین، پروتئین فاز حاد.

\*نشانی: تهران، خیابان امام خمینی، میدان

حسن‌آباد، بیمارستان سینا.

تلفن تماس: ۹-۶۶۷۰۱۰۴۱

پست الکترونیک: Razeghia@tums.sina.ac.ir

## مقدمه

بیماران تحت همودیالیز مزمن پیش آگهی خوبی ندارند، شیوع بالای بیماری های قلبی عروقی از قبیل استروک، مرگ ناگهانی و نارسایی قلبی از علل مهم پیش آگهی بد این بیماران است.<sup>۱</sup> عامل دیگر موثر در پیش آگهی این بیماران سوء تغذیه است بطوری که هیپوآلبومینمی به عنوان یک مارکر سوء تغذیه تعیین کننده قوی مرگ در این بیماران است.<sup>۲،۳</sup> ریسک فاکتورهای معمول قلبی عروقی در بیماران مراحل انتهایی نارسایی کلیه (ESRD) شایع است. ولی این فاکتورها به تنهایی علت شیوع بالای بیماری های قلبی عروقی نیستند. بررسی های اخیر ثابت کرده که التهاب مزمن یک ریسک فاکتور جدید بیماری های قلبی - عروقی آترواسکلروتیک و علت سوء تغذیه در این بیماران می باشد<sup>۴</sup> به طوری که یافته های سرولوژیک التهاب در ۳۰-۵۰ درصد بیماران دیالیزی دیده شده.<sup>۵</sup> مارکرهای التهابی شامل واکنش دهنده های فاز حاد منفی (Negative acute phase reactants) مثل آلبومین که در پاسخ به التهاب کم می شوند و واکنش دهنده های فاز حاد مثبت مثل (CRP) c-reactive protein و فریتین هستند.<sup>۶</sup> CRP مهمترین جزء سندرم التهابی است<sup>۷</sup> زیرا در پاسخ به التهاب سریعاً افزایش می یابد و بر خلاف سایر پروتئین های فاز حاد که عملکردهای دیگری هم دارند، فقط در شرایط التهابی بالا می رود و لذا ابهامی در تفسیر آن وجود ندارد.<sup>۸</sup> از طرفی CRP ارتباط نزدیکی با مرگ و میر کوتاه مدت بیماران دیالیزی نسبت به آلبومین دارد.

با توجه به اهمیت فاکتورهای التهابی در بیماران همودیالیزی و از طرفی عدم انجام بررسی های کافی راجع به شیوع فاکتورهای التهابی در بیماران دیالیزی در کشور ما ضرورت چنین تحقیقی به عنوان پایه ای برای مطالعات بعدی کامل تر احساس شد و بر آن شدیم شیوع موارد فوق را به دست آوریم.

## روش بررسی

در یک مطالعه مقطعی در تابستان ۸۰، تعداد ۱۲۵ نفر از بیماران دیالیزی مزمن غیر بستری در بیمارستانهای سینا و امام خمینی تهران شامل ۵۳ نفر زن (۴۴/۱٪) و ۷۲ نفر مرد (۵۵/۹٪) با رنج سنی ۱۵ تا ۷۰ سال بررسی شدند. برای تمام بیماران فرم اطلاعاتی شامل سن، جنس، متغیرهای مطالعه (آلبومین، فریتین، CRP) تکمیل شد.

CRP با روش آگلوتیناسیون (کیت ENISON، ایران) بررسی شد که در صورت وجود مقدار حداقل شش میلی گرم در لیتر CRP در سرم آگلوتیناسیون مشاهده می گردد (در سرم افراد طبیعی CRP با غلظتهای کمتر از شش میلی گرم در لیتر ممکن است دیده شود) و نتایج با توجه به آگلوتیناسیون یا عدم آگلوتیناسیون از منفی تا ۳+ گزارش می شود. آلبومین سرم به روش برم کرزول گرین با دستگاههای اتوماتیک انجام شد که شدت رنگ ایجاد شده متناسب با مقدار آلبومین موجود در نمونه است. این روش می تواند آلبومین با غلظت هفت گرم در دسی لیتر را اندازه گیری کند و مقادیر نرمال آلبومین در این روش ۳/۸ تا ۵/۵ گرم در دسی لیتر است و فریتین به روش الیزا بررسی شد که محدوده نرمال آن در خانمها ۱۰-۱۲۴ و در آقایان ۱۶-۲۲۰ ng/ml می باشد.

## یافته ها

در این مطالعه ۱۲۵ نفر بررسی شدند. از نظر توزیع جنسی ۵۳ نفر زن (۴۴/۱٪) و ۷۲ نفر از آنها مرد بودند. از نظر توزیع سنی یک بیمار زیر ۱۵ سال (۰/۸٪) داشتیم، ۹ نفر از بیماران در سنین ۱۶ تا ۲۹ سال (۷/۲٪)، ۳۲ نفر در سنین ۳۰ تا ۴۴ سال (۲۵/۶٪) و ۸۳ نفر در سنین بالاتر از ۴۵ سال (۶۴/۴٪) قرار داشتند. از ۱۲۵ بیمار ۱۴ نفر یعنی ۱۱/۲ درصد مقادیر آلبومین کمتر از حداقل نرمال داشتند. محاسبه فوق بر حسب حداقل نرمال ۳/۸ gr/dl انجام گرفته اگر این عدد چهار فرض شود این

در این مطالعه ۶۴/۸ درصد بیماران فریتین بالا داشتند، باید گفت احتمالاً تجویز فراورده‌های دارویی آهن و تزریق خون تا حدودی در این درصد بالا نقش داشته‌اند ضمناً باید ذکر شود که آنمی و دریافت یا عدم دریافت اریتروپوئیتین باید مشخص می‌شد.

CRP یک شاخص ایده آل التهاب است و افزایش آن هیچ تفسیری جز التهاب ندارد. در بیشتر افراد نرمال سطح آن غیر قابل اندازه‌گیری است در مواردی که صرفاً سوءتغذیه داریم سطح آن بالا نیست مگر التهاب همزمان عامل سوءتغذیه باشد.<sup>۶</sup> CRP علل مخفی و احتمالی آسیب بافتی را براحتی مشخص می‌کند و با توجه به اینکه نسبت به آلبومین پاسخ آن به آسیب بافتی سریع‌تر است یکی از بهترین تست‌های آزمایشگاهی جهت بررسی فعالیت بیماری و آسیب بافتی است، با اندازه‌گیری CRP می‌توان پروسه التهابی را سریع تشخیص داد و با داروهای ضدالتهابی آنرا در مراحل اولیه درمان نمود. در مطالعات انجام شده شیوع CRP در بیماران پره‌دیالیزی و دیالیزی ۵۰-۳۰ درصد گزارش شد. در مطالعه ما ۴۵/۶ درصد بیماران CRP مثبت داشتند در پژوهش‌های کشورهای غربی CRP به‌صورت کمی بیان شده است ولی با توجه به عدم امکان آن در ایران در زمان مطالعه نتایج این مطالعه به‌صورت کیفی بیان شده با این وجود CRP در حدود ۳۱ درصد از بیماران،<sup>۳+</sup> بود که قابل مقایسه با سایر مطالعات است.<sup>۳</sup> در این مطالعه درصد شیوع این سه فاکتور التهابی (فریتین، آلبومین و CRP) متفاوت بود احتمالاً به‌دلیل اینکه آلبومین و فریتین تحت تاثیر شرایط دیگری بجز التهاب قرار می‌گیرند و ضمناً کاهش آلبومین در شرایط التهابی تاخیری است. این مطالعه نشان داد که فاکتورهای التهابی خصوصاً CRP در بیماران دیالیزی شیوع بالایی دارد و با توجه به اهمیت التهاب در ایجاد و عواقب آترواسکروز لازم است فاکتورهای التهابی به‌صورت روتین در بیماران دیالیزی چک شود و درمان لازم در جهت کاهش آنها صورت پذیرد.

مقدار به ۳۰ نفر می‌رسد و به این ترتیب ۲۴٪ بیماران دچار کاهش آلبومین خواهند بود. از ۱۲۵ بیمار حدود ۸۱ نفر (۶۴/۸ درصد) فریتین بالا داشتند. CRP در هفت نفر،<sup>۱+</sup> در ۱۱ نفر،<sup>۲+</sup> و در ۳۹ نفر دیگر،<sup>۳+</sup> بود. در بقیه بیماران یعنی ۶۸ نفر نتیجه CRP منفی بود. در مجموع سرم ۵۷ نفر (۴۵/۶ درصد) بیماران از نظر CRP مثبت بود.

## بحث

مرگ و میر ناشی از حوادث قلبی-عروقی در بیمارانی که دیالیز مزمن می‌شوند بالا است. مطالعات نشان داده که کاهش آلبومین سرم می‌تواند قویاً مرگ، خصوصاً مرگ ناشی از حوادث قلبی عروقی را در این بیماران پیشگویی کند.<sup>۱</sup> آلبومین یک نشانگر مهم وضعیت تغذیه بیماران دیالیزی و همچنین یک واکنش‌دهنده فازحاد منفی (Negative acute phase reactant) می‌باشد.<sup>۶</sup> در این مطالعه از ۱۲۵ بیمار ۱۱/۲ درصد سطح آلبومین کمتر از حداقل نرمال داشتند. در مطالعات قبلی نسبت بیمارانی که سطح آلبومین سرمی پایین‌تر از ۳/۱ gr/dl داشتند هفت درصد گزارش شده است.<sup>۹</sup> در مطالعه ما حداقل سطح طبیعی ۳/۸ gr/dl در نظر گرفته شده و عدد ۱۱/۲ درصد بدست آمد. بررسی‌ها نشان داده‌اند که در آلبومین کمتر از چهار، خطر ازدیاد مرگ و میر آغاز می‌شود و در آلبومین زیر سه، این خطر به‌طور قابل ملاحظه افزایش می‌یابد لذا وجود هیپوآلبومینمی باید در این بیماران مورد بررسی قرار گیرد و علت آن مشخص و تصحیح گردد.<sup>۱۰</sup> باید توجه داشت که کاهش آلبومین ممکن است ظرف مدت چندین هفته ایجاد شود و در نتیجه درمان تاخیری باشد. فریتین سرم بعد از یک حادثه التهابی سریعاً بالا می‌رود و تا زمانی که التهاب وجود دارد بالا می‌ماند ولی عوامل دیگری مثل تزریق خون سطح سرمی آنرا متأثر می‌کند ضمناً آثار متناقض التهاب بر ترانسفرین و فریتین می‌تواند بررسی وضعیت آهن بدن را که به‌طور طبیعی با این تست‌ها ارزیابی می‌شود مخدوش کند.<sup>۶</sup>

## References

1. Kunitoshi I, Masahiko T, Shinichiro Y, Koshiro F. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 4: 1956-1960.
2. Iseki K, Kawazoe N, Fukiyama K. Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney Int*; 44: 329-35.
3. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1428-34.
4. Ortega O, Rodriguez I, Gallar P, Carreno A, Ortiz M, Espejo B, et al. Significance of high C-reactive protein levels in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1105-9.
5. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 : 33-8.
6. Rosenthal AF. low Albumin, is it nutritional Dialysis and transplantation: 1999.
7. Wanner C, Metzger T. C-reactive protein a marker for all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 29-32.
8. Laeson E. JR, Owen W Jr, Lowrie EG. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients, seminars in dialysis 2000; 13: 164-66.
9. Kaysen GA, Stevenson FT, Depner TA. Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 658-68
10. John T. Daugridas; Chronic hemodialysis prescription: a urea kinetic approach: Handbook of dialysis. 3rd ed, Boston: Little Brown 2001.

## Evaluation of variability of acute phase proteins in hemodialysis patients

E. Razeghi<sup>1\*</sup>  
M. Lessan pezeshki<sup>2</sup>  
A. Aazaripour<sup>3</sup>

1. Department of Internal  
Medicine.

2. Department of  
Nephrology

3. General Physician

Tehran University of  
Medical Sciences.

\* Sina Hospital, Hasan Abad Sq.  
Tehran.  
Tel: +98-21-66701041-9  
Email:Razeghia@tums.sina.ac.ir

### Abstract

**Background:** The prognosis of chronic dialysis patients is poor, in part due to the high incidence of cardiovascular disease and malnutrition. It has been recognized that 30-50% of hemodialysis patients have serological evidence of an activated inflammatory response. Chronic inflammation may cause malnutrition and progressive atherosclerotic cardiovascular disease. It would be obvious interest to study prevalence of inflammatory factors particularly CRP as prominent components of inflammatory syndrome in dialysis patients. The objective of this study was to study prevalence of inflammatory factors particularly C-reactive protein (CRP) in hemodialysis patients.

**Methods:** We studied 125 dialysis patients in a cross sectional study during summer of 2001 in two university hospitals. Serum CRP (agglutination method), albumin (bromocresol green method) and ferritin (ELISA) were measured in all patients.

**Results:** One hundred and twenty five patients including 53 (44.1%) men and 72 (55.9%) women were enrolled in this study. Fourteen patients (11.2%) had hypoalbuminemia, 81 (64.8%) had high serum ferritin, and 57 subjects (45.6%) were CRP positive.

**Conclusion:** According to high prevalence of inflammatory factors especially C-reactive protein in dialysis patients, CRP and other inflammatory factors should be screened in this group of patients routinely because of their prognostic importance.

**Keywords:** Hemodialysis, inflammation, CRP, albumin, ferritin, acute phase protein.