رابطه ابتلا به هیپرتانسیون با C_3 سرم

دکتر عباس رضایی[1]، دکتر زهره پسران[1]، شهرام مظاهری تهرانی، امیرحسین سیادت

خلاصه

سابقه و هدف: هیپرتانسیون بیماری بسیار شایعی است که عوارض ناشی از آن سبب مرگ و میر زیادی می‌گردد. برخی محققان احتمال افزایش میزان C_3 سرم در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون را مطرح نموده‌اند و افزایش میزان C_3 سرم در این بیماران را عامل ایجاد عوارض ناشی از هیپرتانسیون دانسته‌اند.از این رو، این مطالعه با هدف تعیین میزان C_3 در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون و مقایسه با گروه شاهد در استان اصفهان در سال ۱۳۷۷ انجام گرفته است.

مواد و روشها: تحقیق به روش تحلیلی بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به هیپرتانسیون و ۶۰ فرد سالم که به طور تصادفی انتخاب شدند، صورت پذیرفت. میزان C_3 سرم این افراد به روش SRID اندازه‌گیری شد و میزان آن در افراد بیمار با افراد سالم بر اساس سن و جنس مقایسه گردید و با آزمون t-test مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: میزان C_3 درافراد سالم ۱۳±۸۵ و در افراد مبتلا به هیپرتانسیون mg/dl ۳۲±۱۳۱ بود که یک اختلاف ۵۴ درصدی را نشان می‌دهد($P<0/0001$). میزان C_3 درافراد سالم و بیمار رابطه‌ای با جنس نداشت. در افراد مبتلا به هیپرتانسیون با افزایش سن، افزایش کمتری در میزان C_3 سرمی مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: ابتلا به هیپرتانسیون موجب افزایش C_3 سرم می‌گردد. انجام یک تحقیق هم گروهی برای تعیین رابطه افزایش C_3 در مبتلایان به هیپرتانسیون با بروز آترواسکلروز پیشنهاد می‌شود.

واژگان کلیدی: هیپرتانسیون، پروتئین، کمپلمان، سرم، آترواسکلروز

[1]- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده پزشکی، گروه ایمنی شناسی

مقدمه

بیماری هیپرتانسیون یک بیماری شایع در جامعه است(۱). این بیماری احتمالا یکی از مهم‌ترین مشکلات بهداشت عمومی می‌باشد که به آسانی قابل تشخیص است. هیپرتانسیون در صورت عدم درمان منجر به ایجاد عوارض کشنده می‌شود (۱). طبق تعریف، هیپرتانسیون به فشار خون سیستولی بالاتر از ۱۴۰ یا دیاستولی بیشتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه اطلاق می‌گردد (۲). هیپرتانسیون می‌تواند موجب آترواسکلروز پیش‌رونده و حوادث ناشی از آترواسکلروز شود که نتیجه آن ایجاد خسارت در اعضای گوناگون است(۲). مکانیسم‌های مختلفی در مورد پاتوژنز عوارض هیپرتانسیون (مانند آترواسکلروز) ذکر شده، یکی از این‌ها مکانیسم ایمنی یا خود ایمنی است(۳). سیستم کمپلمان یکی از اجزای مهم سیستم ایمنی است. کمپلمان به معنای یک گروه از پروتئین‌های سرم در غشای سلولی است که نقش مهمی را در سیستم دفاعی ایفا می‌کند(۴). به دلیل این که C_3 درهر دو مسیر کلاسیک و آلترناتیو کمپلمان مشترک است، سطح C_3 اغلب به عنوان نشانه فعالیت کل سیستم کمپلمان در نظر گرفته می‌شود(۵).

در برخی مطالعات، افزایش C_3 در هیپرتانسیون مطرح شده گردیده و از آن به عنوان یکی از علل احتمالی آترواسکلروز در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون یاد شده است (۶،۷،۸). در برخی مقالات وجود کمپلکس‌های C5b-9 ، بعضی از تنظیم کننده‌های کمپلمان و مقادیر زیاد سیتوکین در پلاک‌های آترواسکلروتیک گزارش گردیده است(۹). مطالعه دیگری در ایتالیا نشان داده که میزان C_3 سرم رابطه مستقیمی با ابتلا به ایسکمی قلبی در آینده دارد و همچنین این کمپلمان به خصوص پیش‌گوی خوبی در مورد بروز سکته قلبی در مردها می‌باشد. هر چند میزان آن در هر دو جنس با بروز این بیماری ارتباط داشته است (۱۰،۱۱). نقش C_3 درفشار خون در خانم‌های حامله نیز مطرح شده و از آن به عنوان عامل ایمونوپاتولوژیک ایجاد فشار خون حاملگی و صدمات ناشی از آن یاد می‌کنند (۱۲). در صورتی که رابطه هیپرتانسیون در افزایش C_3 تایید شود، احتمالا مکانیسم برخی از عوارض هیپرتانسیون نظیر آترواسکلروز روشن می‌گردد. از این رو، بررسی بیشتر میزان C_3 در افراد مبتلا به هیپرتانسیون امری ضروری است. بدین لحاظ و به منظور تعیین رابطه ابتلا به هیپرتانسیون با C_3 سرم، این تحقیق بر روی مراجعه کنندگان به درمانگاه‌های دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۷۷ انجام گرفت.

مواد و روشها

این مطالعه از نوع مطالعه توصیفی- تحلیلی بود. جمعیت مورد مطالعه شامل ۶۰ فرد مبتلا به هیپرتانسیون که حداقل به مدت ۵ سال مبتلا به این بیماری بوده‌اند و به طور تصادفی انتخاب شدند و ۶۰ فرد سالم انجام گرفت. محدوده سنی افراد مورد بررسی ۹۰-۳۰ سال بود. مشخصات افراد مورد مطالعه از قبیل سن و جنس و مدت ابتلا به هیپرتانسیون ثبت شد. پس از گرفتن رضایت از بیماران ۵ میلی‌لیتر خون اخذ و پس از انعقاد، سرم آنها توسط دستگاه سانتریفوژ و با سرعت ۵۰۰g جدا گردید و در برودت ۷۰- درجه نگه‌داری شد همین عملیات در مورد نمونه سرم ۶۰ فرد سالم نیز تکرار گردید.

میزان C_3 با کمک روش Single Radial (SRD) Immunodiffusion اندازه گیری شد. اساس این

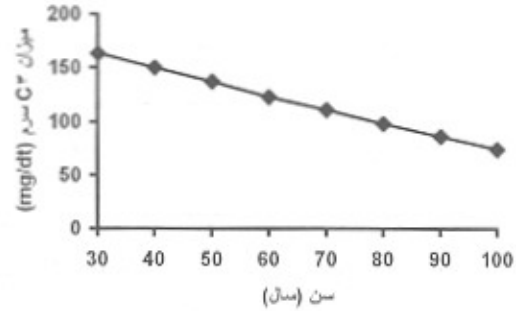
روش بر انتشار روی ژل استوار می‌باشد. در این روش ارتباط منطقی بین میزان آنتی‌ژن موجود در چاهک‌ها و قطر حلقه‌های تشکیل شده وجود دارد. حساسیت روش مذکور ۳mg/ml است. یکی از موارد مهم کاربرد SRID تعیین میزان پروتئین‌های سرم مانند اجزای کمپلمان است(۱۳). کیت‌های مورد آزمایش در این تحقیق ساخت کارخانه NOR PARTIGN بودند. پس از جمع‌آوری کلیه نمونه‌ها، ۵ میکرولیتر از سرم این افراد داخل حفره‌های مخصوص اندازه‌گیری C_3 در هر کیت اضافه گردید. کیت‌ها به مدت ۲٤ ساعت در حرارت ۳۷ درجه در شرایط مرطوب انکوبه شدند. قطر دایره‌های تشکیل گردیده با خط کش مخصوص اندازه‌گیری و میزان C_3 سرم بر اساس نمودارها و فرمول‌های ویژه تعیین شد. اطلاعات به دست آمده براساس سن و جنس توسط قواعد آماری از جمله Correlation Coefficitene و t-test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

یافته‌ها

تحقیق بر روی ۱۲۰ نفر در دو گروه مساوی انجام گرفت. مقایسه بین میزان C_3 سرم در افراد مبتلا به افزایش فشار خون اولیه و افراد سالم: فشار خون سیستولی در افراد سالم ۱۷±۱۰۸ میلی‌متر جیوه بود. بیشترین فشار خون سیستولی اندازه‌گیری شده در افراد سالم ۱۳۵ و کمترین آن ۸۵ بود. فشار خون دیاستولی در افراد سالم ۱۱±٦٦ میلی‌متر جیوه و بیشترین فشار خون دیاستولی ۸۵ و کمترین آن ۵۰ میلی‌متر جیوه بود.

میزان فشار خون سیستولی در افراد مبتلا به هیپرتانسیون ۲۰±۱٦۲ میلی‌متر جیوه و بیشترین فشار خون سیستولی اندازه‌گیری شده در افراد بیمار ۱۹۵ و کمترین آن ۱۳۰ میلی‌متر جیوه بود. میزان فشار خون دیاستولی در افراد مبتلا به هیپرتانسیون ۱۱±۱۰۷ و بیشترین میزان فشار خون دیاستولی اندازه‌گیری شده ۱۳۰ و کمترین آن ۹۰ میلی‌متر جیوه بود. میزان C_3 سرم در افراد سالم ۱۳±۸۵ mg/dl و میزان C_3 سرم در افراد مبتلا به افزایش فشار خون اولیه ۳۲±۱۳۱ mg/dl بود که این اختلاف ٤٦ واحدی و یا ٥٤ درصدی معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۰۱). میزان C_3 سرم در افراد سالم ۱٤±۸٦ mg/dl و در مردان مبتلا به فشار خون اولیه ۲۹±۱۲۸ mg/dl می‌باشد و براساس این میزان‌ها، اختلاف معنی‌داری (P< ۰/۰۰۱) بین مردان سالم و مبتلا به افزایش فشار خون اولیه وجود داشت. میزان C_3 سرم در زنان سالم ۱۳±۸٤ mg/dl و در زنان مبتلا به افزایش فشار خون اولیه ۳۵±۱۳۳ بوده است که این اختلاف بین زنان سالم و مبتلا به افزایش فشار خون اولیه معنی‌دار بود(P< ۰/۰۰۰۱).

میزان C_3 سرم در مردان مبتلا به افزایش فشار خون اولیه ۲۹±۱۲۸mg/dl می‌باشد و همین میزان در زنان بیمار ۳۵±۱۳۳mg/dl بود که این اختلاف ناچیز به لحاظ آماری معنی‌دار نیست. میزان C_3 سرم در مردان و زنان سالم به ترتیب ۸٦mg/dl و ۸٤ بود و انحراف معیار به ترتیب در این دو گروه ۱٤ و ۱۳ می‌باشد. بنابراین، بین میزان C_3 سرم و جنس درافراد سالم وجود نداشت. در مورد رابطه بین سن و میزان C_3 سرم در افراد مبتلا به افزایش فشارخون اولیه: ضریب همبستگی بین میزان C_3 سرم وسن ۰/۵۲-(Correlation coefficient=-۰/۵۲) و P=۰/۰۰۰۱ بود. بنابراین، همبستگی معنی‌داری بین میزان C_3 سرم و سن در این افراد وجود داشت و با افزایش سن از میزان افزایش C_3 سرم کاسته می‌شد(نمودار ۱).



نمودار ۱- همبستگی بین سن و میزان C_3 سرم (mg/dl) در ۶۰ نفر افراد مبتلا به افزایش فشار خون اولیه مراجعه کننده به درمانگاه‌های دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۷۷

رابطه بین سن و میزان C_3 سرم در افراد سالم: ضریب همبستگی بین سن و میزان C_3 سرم در افراد سالم ۰/۱۸ بود(P=۰/۱۷). بنابراین، رابطه معنی‌داری بین سن و میزان C_3 سرم در افراد سالم وجود نداشت.

تعیین رابطه بین میزان C_3 سرم و افزایش فشار خون در افراد مبتلا به هیپرتانسیون: میزان P در این رابطه ۰/۳ بود. بنابراین، با افزایش میزان فشار خون در افراد مبتلا به هیپرتانسیون افزایش معنی‌داری در میزان C_3 مشاهده نگردید.

بحث

تحقیق نشان داد که بین میزان C_3 سرم در افراد مبتلا به هیپرتانسیون و افراد سالم تفاوت معنی‌داری بین میانگین میزان C_3 در این دو گروه وجود داشت. این نتیجه با نتایج مطالعات قبلی همخوانی دارد. یک مطالعه که تاثیر عوامل هیپرتانسیون و دیابت بر میزان C_3 سرم را با افراد شاهد مقایسه کرده، بیانگر آن است که در افراد مبتلا به طور معنی‌داری سطح C_3 سرم بالاتر از گروه شاهد می‌باشد و از این مطالعه نتیجه گیری شده که میزان C_3 سرم می‌تواند به عنوان عامل پیش آگهی ابتلا به آترواسکلروز مورد استفاده واقع گردد(۱۵). در مطالعه دیگری نشان داده‌اند که افرادی که میزان بالای C_3 سرم داشته‌اند، بیشتر دچار عوارض ناشی از آترواسکلروز در آینده گردیده‌اند(۱۱). دو مکانیسم احتمالی برای ایجاد آترواسکلروز توسط C_3 درافراد مبتلا به فشار خون بیان شده است. Shtas-Tseytlina در تحقیق خود احتمال تغییرات در ساختمان فیبرین را توسط C_3 بیان می‌کند و آن را علت احتمالی آترواسکلروز می‌داند(۱۳). از طرف دیگر، Satio برداشت ملکول‌های LDLتوسط ماکروفاژها را مکانیسم تاثیر C_3 در ایجاد آترواسکلروز می‌داند(۱۴). هر کدام از این مکانیسم‌ها که صحیح باشد تاییدی بر نتایج حاصل از این تحقیق است. از سوی دیگر، یافت شدن C_3 convertase در پلاک‌های آترواسکلروز توسط C_3 نیز مؤید نتایج حاصل از این تحقیق است(۱۵).

رابطه معنی‌داری بین میزان C_3 سرم و افزایش فشار خون در افراد مبتلا به هیپرتانسیون یافت نشد. احتمالا علت این امر، اثر محدود هیپرتانسیون در افزایش میزان C_3 در افراد مبتلا به هیپرتانسیون می‌باشد و تحقیقات بیشتری در این مورد توصیه می‌شود.

در افراد مبتلا به هیپرتانسیون رابطه معنی‌داری بین میزان C_3 در این افراد و جنس یافت نگردید. بنابراین، به احتمال زیاد هیپرتانسیون در افزایش C_3 در هر دو جنس اثر یکسانی دارد. در مطالعات به عمل آمده قبلی نیز تفاوت معنی‌داری بر حسب جنس به دست نیامده است.

در این تحقیق به طور معنی‌داری با افزایش سن، افزایش کمتری در میزان C_3 سرمی قابل اندازه‌گیری بود. بنابراین، احتمالا اثرات مخرب

افزایش C_3 نظیر آترواسکلروز در سنین پایین بیشتر است که بیانگر نیاز بیشتر به کنترل دقیق هیپرتانسیون در سنین جوانی است تا از این عوارض جلوگیری گردد.

در افراد سالم رابطه واضحی بین جنس و میزان C_3 سرم و همچنین سن و میزان C_3 سرم وجود نداشت یعنی به احتمال زیاد میزان C_3 در زنان و مردان تفاوت چندانی ندارد (P=۰/۷۱). با توجه به اطلاعات مذکور پیشنهاد می‌شود که در یک مطالعه آینده نگر میزان عوارض آترواسکلروز در افرادی که در اثر هیپرتانسیون دچار افزایش C_3 شده‌اند و افرادی که دارای میزان C_3 طبیعی هستند، مقایسه شود تا بدین ترتیب اثر C_3 درپاتوژنز عوارض ناشی از هیپرتانسیون مشخص شود. از سوی دیگر، با توجه به عوارض وخیم هیپرتانسیون، لزوم تعیین دقیق افراد مبتلا به آن و درمان جدی آنها به خصوص در افراد مبتلا به افزایش C_3 و جوانان ضروری می‌باشد.

References:

1- Williams G. Hypertensive Vascular disease. In: Fauci A (Ed). Harrison's principles of Internal Medicine 14 th ed. New york: MC Graw Hill ; 1998: 1380-1385.

2- Pristant L. Hypertension. In: Clinical Medicine, 2th Ed. Baltimore: Mosby Yearbook, Baltimore. 1996; 142-144.

3- Libby P. Atherosclerosis. In: Fauci (Ed). Harrison's principles of Internal Medicine 14 th ed . New york: Mc Graw- Hill; 1998: 1348-1349.

4- Michael M. Medical Immunology. Stamford Lange Medical book; 1997: 169-180.

5- Yood RA . Labaratory and radiographic Abnormalities in Rheumatic Disease. In: Clinical Medicine. 2th ed. Baltimor: Mosby year book; 1996: 483.

6- Pekna M. Targeted disruption of the murine gene coding for the third complement component (C3). Scand J Immunol. 1998; 47: 25-29.

7- Mantov S. Raev D . Additive effect of Diabetes and systemic hypertension on the immune mechanisms of atherosclerosis. Int J cardiol. 1996; 56: 143-148.

8- Seiferty PS. The complement system in atherosclerosis . Atherosclerosis. 1988; 7: 91-104.

9- Li W. mRNA Expression of complement components and regulators in rat arterial snooth muscle cells . Microbiol Immunol . 1999; 43: 585-593 .

10-Muscari A. Relationship berween serum C3 levels and traditional risk factors for myocardial infarction. Acta Cardiol. 1998; 53 : 345-354.

11-Muscari A. Bozzolic C. Association of serum C3 levels with the risk of myocardial infarction . Am J Med . 1995; 98 : 357-364 .

12-Chen H. Immunohistochemical analysis of globulin and complement in blood vessles of placental villi during pregnancy induced hypertension . J Tongji Med Univ. 1996; 16 : 253-256 .

13-Shats – Tseytlina EA. Complement activation : A new participant in the modulation of fibrin gel characteristics and the progression of atherosclerosis . Blood Coagul Fibrinolysis . 1994; 5 : 529-535 .

14-Satio E. Complement receptors in atherosclerotic lesions . Artery . 1992; 19: 47-62 .

15-Seifert PS. Analysis of Complement C3 activation products in human atherosclerotic lesions. . Atherosclerosis . 1991; 91: 35-62 .