



۳۸۳۸۱



**دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی
کرمانشاه دانشکده پزشکی**

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکترای حرفه ای

موضوع

مطالعه پروفایل اسیدهای چرب در آئورت بیماران مبتلا به آترواسکلروز و مقایسه آن با شریان پستانی داخلی خود بیماران و آئورت بیماران غیرمبتلا

استاد راهنما

دکتر غلامرضا بهرامی استادیار دانشگاه علوم پزشکی

استاد مشاور

دکتر معصومه معصومی استادیار دانشگاه علوم پزشکی

نگارش

فاطمه رضوان مدنی و الهام قنبریان

012070

شهریور ۱۳۷۹

۳۸۴۴۵

ملکا ذکر تو گویم، که تو پاکی و خدایی
نروم جز به همان ره که توام راهنمایی
همه درگاه تو جویم، همه از فضل تو پویم
همه توحید تو گویم، که بتوحید سزانی
تو حکیمی، تو عظیمی، تو کریمی، تو رحیمی
تو نماینده فضلی، تو سزاوار ثناتی
بری از رنج و گدازی، بری از درد و نیازی
بری از بیم و امیدی، بری از چون و چرایی
نتوان وصف تو گفتن که تو در فهم نکنجی
نتوان شبه تو جستن که تو در وهم نیایی
همه عزّی و جلالی، همه علمی و یقینی
همه نوری و سروری، همه جودی و سخانی

سنائی غزنوی

تقدیم به ذات مقدس حضرت حق و چهارده گوهر تابناک عصمت و طهارت و روح بزرگ حضرت امام خمینی و شهیدان همیشه جاوید بالاخص برادران عزیزم شهیدان حسن ، حشمت و هاشم رضوان مدنی و شهید حاج مسعود امیری که معلم راستین علم و اخلاق و صفا و معنویت بودند .

تقدیم به پدر بزرگوایم که اسوه اخلاق ، انسانیت ، ایثار و شکیبایی است و به راستی معلم من در تمام زندگی بوده و هست .

تقدیم به مادر مهربانم برای اوج صداقتش ، نهایت صبر و ایثارش و بخاطر فداکاریهای بی دریغش که راه را به مدد دعاهای شبانه اش تا به اینجا آمده ام .

تقدیم به همسر عزیزم ، همسری فداکار و پدري نمونه که در گذر سخت زمان ، مخصوصا در سخت ترین لحظات دوران تحصیل بهترین پشتیبانم بود و بی شک این پایان نامه سند کوچکی از آنهمه ایثار و فداکاری اوست .

تقدیم به روشنی بخشان زندگیم ، فرزندان دلبندم یاسر ، محمدمهدی و مصطفی که مشکلات و سختی های دوران تحصیلم را با بردباری و معصومیت تحمل نمودند ، تا در مسیر دین و دانش گام بردارند .

تقدیم به برادر و خواهران دلسوخته ام که همواره مایه افتخار و اسوه های تلاش و امیدواری در زندگیم بوده اند

تقدیم به پدر و مادر ارجمند همسرم که همیشه تکیه گاه ماه بوده و محبتشان را از ما دریغ نکردند .

تقدیم به اساتید طب و تقوی

تقدیم به درد آموختگانی که بر بالینشان کسب دانش نمودیم .

فاطمه رضوان مدنی

تقدیم به

پدر صبور

و

مادر پر مهرم

**که با هر چه در توان داشتند، صادقانه مرا در گذر از
سختیها یاری دادند.**

الهام قنبریان

بدینوسیله از زحمات استاد ارجمند جناب آقای دکتر غلامرضا بهرامی استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه که علم را با زیور فروتنی آراسته اند و با استفاده از راهنمایی های بیدریغ ایشان به عنوان استاد راهنما این مجموعه را به پایان رسانده ایم صمیمانه تشکر و قدردانی می نمایم.

همچنین سپاس و تشکر فراوان می نمایم از استاد بزرگوار جناب آقای دکتر معصومعلی معصومی استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه که همواره با علم و اخلاق خود مایه دلگرمی ما بوده و به ویژه در انجام این تحقیق به عنوان استاد مشاور صمیمانه ما را یاری نمودند.

در آخر از همه اساتید بزرگواری که از رفتار و گفتارشان در طی دوران تحصیل درس آموختیم صمیمانه سپاسگزاریم.

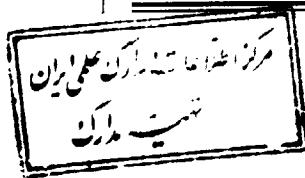
فاطمه رضوان مدنی - الهام قنبریان

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

۱	خلاصه
	فصل اول
۳	الف: کلیات
۱۴	ب: بررسی متون
	فصل دوم
۱۸	اهداف و فرضیات
	فصل سوم
۲۰	روشها و مواد
	فصل چهارم
۲۷	نتایج
	فصل پنجم
۳۹	بحث
۴۳	پیشنهادات
۴۴	مراجع
۴۶	Abstract



خلاصه:

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که مرگ و میر ناشی از عروق کرونر یکی از عمده ترین علل مرگ و میر بوده بطوری که علت اول مرگ را در جوامع صنعتی تشکیل می‌دهد. در ایران نیز سن شیوع این عارضه بنحو چشمگیری کاهش یافته است. این امر نسبت مستقیم با شدت آترواسکلروز دارد بنابراین جستجو برای یافتن عوامل خطرزا و ایجاد کننده این عارضه یک تحقیق بنیادی و دارای اولویت است.

چهل و هشت بیمار مراجعه کننده به بخش جراحی قلب باز بیمارستان شهید بهشتی کرمانشاه در این مطالعه شرکت داده شدند. بیماران به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول شامل ۲۵ بیمار مبتلا به CAD و گروه دوم شامل ۲۳ بیمار غیر مبتلا به CAD با هم مقایسه شدند. نمونه های آئورت و بافت چربی دو گروه و شریان پستانی داخلی گروه CAD برداشته شد مراجعه کنندگان قبلا از نظر فاکتور سن و جنس کنترل شده بودند. پروفایل اسیدهای چرب شامل آنالیز همزمان ۲۳ اسید چرب توسط متد HPLC در آزمایشگاه تحقیقاتی انجام گرفت.

طبق نتایج در نمونه آئورت و چربی گروه CAD، اسیدهای چرب اشباع بالاتر از گروه کنترل و اسیدهای چرب غیر اشباع به استثناء لینولئیک پایین تر بودند. ضمنا شریان پستانی داخلی گروه CAD شبیه آئورت گروه کنترل بود بنابراین تغییر پروفایل اسیدهای چرب می تواند علت ایجاد آترواسکلروز و یا معلول آن (در اثر تغییر رژیم غذایی) باشد. مطالعات بیشتر جهت پیشگیری و یافتن مارکرهای آترواسکلروز در نقاط دیگر بدن پیشنهاد می شود.

کلمات کلیدی: آترواسکلروز، آئورت، اسید چرب

فصل اول

الف) کلیات

ب) بررسی متون

الف) کلیات:

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می دهد که مرگ و میر ناشی از عروق کرونر (CAD) درصد بالایی از علل مرگ و میر را تشکیل می دهد که در سالهای اخیر شیوع این عارضه در تمام جوامع و نیز در کشور ما افزایش یافته است. این امر نسبت مستقیم با پروسه آترواسکلروز دارد.

بنابراین مطالعه پیرامون پدیده آترواسکلروز جهت شناخت پروسه بیماری و ریسک فاکتورهای آن و راههای پیشگیری از آن از اولویت های عمده تحقیقات در دانشگاههای کشور است.

آترواسکلروز از کلمه ای یونانی مشتق شده است و به ضخیم شدن انتیمای سرخرگ (سفت شدن = Sclerosis) و تجمع لیپید (چربی = athere) یعنی مشخصه ضایعه معمول آترواسکلروز اشاره می کند. علیرغم آشنایی ما با این بیماری، اطلاعات کمی درباره برخی ویژگیهای اصلی آن وجود دارد. اگر چه عوامل خطر کمی و سیستمیک زیادی وجود دارند که مستعد کننده بروز آترواسکلروز هستند، این بیماری برخی نواحی دستگاه گردش خون را بیشتر مبتلا می کند.

آترواسکلروز، بسته به بستر عروق گرفتار و ویژگیهای هر ضایعه موجب تظاهرات بالینی مشخص می شود که ممکن است کاملاً ناهمگون باشند. آترواسکلروز سرخرگهای کرونر بطور شایع موجب آنژین صدری و انفارکتوس میوکارد میگردد. آترواسکلروز سرخرگهای مشروب کننده دستگاه عصبی مرکزی اغلب موجب بروز ایسکمی موقت و سکتته های مغزی می شود.

آترواسکلروز عروق محیطی می تواند سبب کلادیکاسیون متناوب و گانگرن شده، قابلیت ادامه حیات اندام مبتلا را به خطر اندازد. گرفتاری رگهای احشایی می تواند موجب ایسکمی مزانتر و انفارکتوس روده گردد. آترواسکلروز می تواند بطور مستقیم کلیه را گرفتار کند (مثلاً موجب تنگی سرخرگ کلیوی شود)، به علاوه کلیه مکانی شایع برای آتروآمبولی است.

آترواسکلروز سرخرگ کلیوی می تواند در پاتوژنز هیپرتانسیون (که خود به تنهایی عامل خطری برای پیدایش آترواسکلروز است) نیز نقش داشته باشد. حتی در یک بستر سرخرگی معین. آترواسکلروز تمایل دارد تا بطور کانونی و مشخص در برخی نواحی مستعد ایجاد شود، در حالیکه قطعات مجاور محفوظ می مانند. برای مثال در

گردش خون کرومر ، قسمت پروگزیمال سرخرگ قدامی - نزولی چپ تمایل خاصی برای بروز بیماری انسدادی آترواسکلروزی نشان میدهد . به طور مشابهی ، تمایل بروز آترواسکلروز در قسمتهای پروگزیمال سرخرگهای کلیوی ، و محل دو شاخه شدن کاروتید در گردش خون مغزی بیشتر است .

سرخرگهای دیگر (مانند سرخرگهای پستانی داخلی) حتی در صورت نزدیک بودن به عروقی که شیوع بیماری در آنها بالاست و ساختمان مشابهی با آنها دارند به ندرت ضایعات آترواسکلروزی را نشان می دهند . ضایعات آترواسکلروزی اغلب در نقاط انشعابات سرخرگهای دارای جریان خون گردابی تشکیل می شود . این موضوع مطرح کننده آن است که عوامل دینامیک موضعی احتمالاً در توزیع کانونی ضایعات نقش دارند . آترواسکلروز از نظر زمانی و مکانی به طور کانونی ایجاد می شود . آتروژنز در انسان به طور معمول طی سالهای متمادی (چند دهه) پدید می آید . رشد پلاکهای آترواسکلروزی احتمالاً بیشتر به صورت ناپیوسته است تا خطی و یکنواخت ، و با دوره هایی از سکون نسبی که توسط مراحل از تکامل سریع ضایعه قطعی می شود ، همراه است .

پس از یک دوره معمولاً طولانی و بی علامت (Silent) ، آترواسکلروز ممکن است تظاهر بالینی پیدا کند، تظاهرات بالینی آترواسکلروز ممکن است مزمن باشند مانند آنژین صدری پایدار ناشی از فعالیت و کلادیکاسیون متناوب (که قابل پیش بینی و تولید مجدد است).

یک واقعه بسیار وخیمتر مانند انفارکتوس میوکارد یا حادثه عروق مغزی (CVA) ممکن است اولین تظاهر آترواسکلروز باشد . گروهی دیگر از بیماران هرگز دچار تظاهرات بالینی آترواسکلروز سرخرگی نمی شوند، حتی اگر وجود آترواسکلروز گسترده پس از مرگ نشان داده شود .

اخیراً اطلاعات ما درباره تظاهر این بیماری به شکلهای پایدار، ناپایدار و Silent (بی سر و صدا) افزایش یافته است که در ذیل به توضیح آن می پردازیم . شیوه های ابتلای قطعات سرخرگی در آترواسکلروز گوناگون است . که دال بر ناهماهنگی و پیچیدگی این بیماری می باشد. معمولاً تصور می شود که آتروم ها ضایعاتی تنگ کننده هستند که سبب محدودیت جریان خون یا انسداد سرخرگی می شوند . هر چند که آترواسکلروز می تواند موجب گشادی رگ و پیدایش آنوریسم با افزایش قطر مجرای

رگ نیز بشود. این تظاهر آترواسکلروز اغلب در آئورت پدید می آید و بیشتر آن را مستعد به پارگی یا دیسکسیون می نماید تا تنگی و انسداد.

بنظر می رسد شرح ناهمگنی این بیماری، گوناگونی علل آن، تاریخچه طبیعی و تظاهرات بالینی آن مشکل باشد. البته تحقیقات فعلی برخی اصول پاتوبیولوژیک بیماری را مشخص کرده اند که پایه ای برای فهم این روند چند چهره فراهم می نماید.

شروع آترواسکلروز

تجمع و تغییر شکل لیپوپروتئین:

در انسان بزرگسال طبیعی، لایه انتیمای سرخرگها شامل تعدادی سلولهای ماهیچه صاف سیستم در محل می باشد که در ماده خارج سلولی محاط و با یک لایه از سلولهای اندوتلیال عروقی پوشیده شده اند. با در نظر گرفتن مجموع اینها، نتایج تجربی در حیوانات و مطالعات انسانی آترواسکلروز مطرح کننده آنند که رگه های چربی (Fatty streaks) معرف ضایعه اولیه آترواسکلروز هستند.

تشکیل این ضایعات اولیه احتمالاً ناشی از تجمع کانونی لیپوپروتئین ها در نواحی از لایه انتیمای سرخرگ است. ذرات لیپوپروتئین، لیپیدهایی مانند کلسترول و تری گلیسیریدها را به همراه پروتئین ها و فسفولیپیدها (که لیپیدهای خون رابه صورت محلول در می آورند) حمل میکنند. ذرات لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) غنی از کلسترول نمونه ای از لیپوپروتئین های آتروژن هستند.

تجمع ذرات لیپوپروتئین در انتیمای سرخرگی ممکن است ناشی از مکانیسم افزایش نفوذپذیری و نشأت اندوتلیوم نباشد بلکه ناشی از تغییر در اجزای ماده خارج سلولی در انتیمای سرخرگ باشد مانند تغییر در پروتئوگلیکانها که از سه گروه عمده آنها، افزایش نسبی مولکولهای هپاران سولفات نسبت به کراتان سولفات یا کندرویتین سولفات، ممکن است با اتصال به ذرات لیپوپروتئینی موجب احتباس و کند کردن خروج آنها از ضایعات در حال تشکیل شود.

همچنین دو نوع تغییر مرتبط با چگونگی پیشرفت آتروژنز در اثر عوامل خطر ساز

مورد توجه خاص قرار گرفته اند:

الف- اکسیداسیون

ب- گلیکاسیون غیر آنزیمی

تجربیات آزمایشگاهی زیادی مطرح کننده آنند که هم لیپوپروتئین های تغییر شکل یافته به طریق اکسیداتیو و هم پروتئین های گلیکاسیون یافته ، یا اجزای لیپوپروتئین ، می توانند در بسیاری از وقایع سلولی بعدی پیدایش ضایعه نقش داشته باشند .

فراخوانی لکوسیت ها و تشکیل سلول کف آلود:

فراخوانی لکوسیت ها دومین مرحله در تشکیل رگه های چربی است . انواع اصلی گویچه های سفید که به طور معمول در آتروم در حال تشکیل یافت می شوند ، سلولهای رده تک هسته ای یعنی منوسیت ها و لنفوسیت ها هستند . این سلولها بوسیله اتصال به مولکولهای چسبنده (Adhesion) موجود در سطح سرخرگی سلولهای اندوتلیال به سلول اندوتلیوم نفوذ کرده و در انتیما مقیم می شوند .

بیگانه خوارهای تک هسته ای پس از مقیم شدن در انتیما به ماکروفاژ تمایز می یابند که سرانجام به سلولهای کف آلود حاوی لیپید تبدیل خواهند شد . تغییر شکل بیگانه خوارهای تک هسته ای به سلول کف آلود نیاز به برداشت لیپوپروتئین با اندوسیتوز به واسطه گیرنده دارد .

بیگانه خوارهای تک هسته ای با بلعیدن لیپیدها از فضای خارج سلولی ممکن است در پاکسازی ضایعه در حال تشکیل از لیپوپروتئینها شرکت نمایند . بعضی از ماکروفاژهای انباشته از لیپید ممکن است دیواره سرخرگ را ترک کنند و لیپید را از سرخرگ خارج نمایند . اگر ورود لیپید به دیواره سرخرگ بیش از خروج آن به توسط بیگانه خوارهای تک هسته ای یا طرق دیگر باشد تجمع لیپید و در نتیجه تمایل به تشکیل آتروم روی می دهد . برخی سلولهای کف آلود در ضایعه رو به گسترش انتیمایی می میرند .

مرگ بیگانه خوارهای تک هسته ای منجر به تشکیل یک هسته نکروتیک مرکزی غنی از لیپید در ضایعه می شود که مشخصه پلاکهای آترواسکلروزی پیشرفته تر است . همچنین تولید مولکولهای کوچک توسط بیگانه خوارهای تک هسته ای فعال شده و سلولهای دیواره عروق در ضایعه در حال تکمیل نیز ممکن است آتروژنز را تنظیم نماید . مطالعات مشاهده ای متعدد ارتباط معکوسی را بین مقدار HDL کلسترول سرم و خطر وقایع کرونر ثابت کرده اند . مقدار بالاتر HDL در زنان پیش از سن یائسگی ممکن است وقوع کمتر آترواسکلروز را نسبت به مردان هم سن تا حدی توضیح دهد . در مدل های آزمایشگاهی HDL, Invitro میتواند برداشت کلسترول خالص را از ماکروفاژهای انباشته از لیپید میانجیگری نماید . این انتقال معکوس کلسترول ممکن است

طی آتروژنز در انسان نیز اتفاق افتد. این موضوع اثر حمایتی HDL علیه تشکیل ضایعه را توجیه می کند.

اگر چه اختلالات لیپوپروتئینی به عنوان عوامل مستعد کننده تشکیل آتروم شناخته شده اند. علل دیگری نیز ممکن است در آتروژنز نقش داشته یا آن را تنظیم نمایند (جدول شماره ۱) هیپرتانسیون نمونه ای از این علل است که عامل خطر مستقلى برای وقایع کرونر می باشد. جنسیت مذکر و حالت پس از یائسگی در زنان نیز خطر وقوع بیماری سرخرگ کرونر را تقویت می کند.

همانطور که ذکر شد زنان قبل از سن یائسگی مقادیر HDL بالاتری از مردان هم سن دارند. البته طرح لیپوپروتئین مناسب فقط تا حدی اثر حمایتی علیه آترواسکلروز را توجیه می کند که آن نیز از حالت سنین قبل از یائسگی استنباط شده است. آثار ناشناخته مستقیم استروژن بر دیواره سرخرگ ممکن است تا اندازه ای توضیح دهنده این اثر سودمند باشد. اطلاعات موجود درباره آثار حمایتی احتمالی استروژن بر عروق و نقش درمان جبرانی استروژن به عنوان یک استراتژی ضد آتروژنی در دوران پس از یائسگی در حال افزایش است.

دیابت ملیتوس آتروژنز را تسریع می کند. علاوه بر عوارض مشخص عروق ریز، بیماری عروق بزرگ مانند آترواسکلروز موجب افزایش بیشتر مرگ و میر در دیابتی ها می شود. دیس لیپیدی های همراه با دیابت موجب پیشرفت سریع آترواسکلروز می گردد. مجموعه مقاومت به انسولین، تری گلیسرید بالا و HDL پایین که اغلب با چاقی مرکزی و هیپرتانسیون همراه است در دیابت نوع II شایع می باشد و به نظر می رسد که آتروژنز را بشدت تسریع میکند.

هیپر گلیسمی ممکن است سبب پیشبرد گلیکاسیون غیر آنزیمی LDL شود. LDL تغییر شکل یافته به این طریق مانند LDL تغییر شکل یافته به طریق اکسیداتیو، ممکن است بسیاری از وقایع اولیه در آتروژنز را شروع کند. مطالعات متعدد ارتباط متقابلی را بین مقادیر فیبرینوژن پلاسما و خطر بیماری کرونر ثابت کرده اند.

ساخته شدن فیبرینوژن که یکی از مواد واکنشی مرحله حاد (Acute Phase reactant) است، در حالت های التهابی افزایش می یابد. بنابراین هیپرفیبرینوژمی در مبتلایان به آترواسکلروز استقرار یافته ممکن است یک پدیده ثانوی باشد اما به هر حال در تکمیل ضایعه و خطر ترومبوز احتمالا نقش دارد.

عوامل غیر لیپیدی دیگر برای وقایع کرونر افزایش مقدار هوموسیستئین است که احتمال دارد با پیشبرد ترومبوز عمل کند. گر چه پاتوفیزیولوژی آن مورد تردید است. اطلاعات اندکی درباره ارتباط بین استعمال دخانیات و آترواسکلروز وجود دارد.

عوامل خطر آترواسکلروز

عامل	شواهد علیتی	قابلیت تغییر	توصیه
هیپرکلسترولمی	قوی	دارد	
مقدار کم HDL	قوی	دارد	رابطه معکوسی با مقدار تری گلیسرید پلاسما دارد
هیپرتانسیون	قوی	دارد	
جنسیت مذکر	قوی	ندارد	
دیابت ملیتوس	قوی	احتمالا دارد	موثر واقع شدن کنترل شدید قند خون مورد تردید است.
سابقه خانوادگی بیماری زودرس سرخرگ کرونر	قوی	ندارد	
مقدار بالا لیوپروتئین (a)	قوی	به طور متوسط دارد	
استعمال سیگار	خوب	دارد	
حالت پس از یائسگی	خوب	احتمالا دارد	درمان جایگزینی استروژن تحت بررسی است
هیپر فیبری نوژنمی	خوب	احتمالا دارد	مشتقات اسید فیبریک ممکن است سبب کاهش آن شوند
هیپر هموسیستئینمی	خوب	دارد	برخی بیماران به تجویز فولات مکمل پاسخ می دهند
بی تحرکی فیزیکی	خوب	دارد	
چاقی	خوب	دارد	
پلی مورفیزم آنزیم مبدل آنژیوتانسین	مورد بحث است	ندارد	حذف mutant هموزیگوت با انفارکتوس های میوکارد همراه است