

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۱۴۹۷۹۲



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
معاونت پژوهشی - مرکز تحقیقات فیزیولوژی (کمیته قلب و عروق)

پایان نامه جهت اخذ دکترای تخصصی
بیماری های قلب و عروق

عنوان پایان نامه:

بررسی ارتباط سطح سرمی N - Terminal pro BNP با شدت

ضایعات عروق کرونر

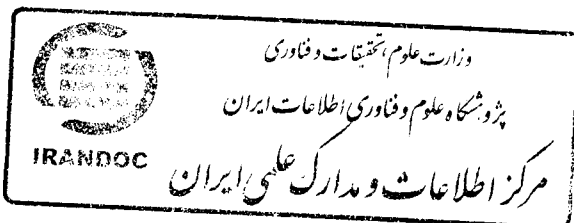
استاد راهنما:

آقای دکتر حمیدرضا رشیدی نژاد

ارائه دهنده:

۱۳۸۹/۱۰/۱۳

دکتر ونوس شهابی



بهار ۱۳۸۹

۱۴۹۶۹۲



وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی کرمان
دانشکده پزشکی - آموزش بالینی

نمره نهایی دفاع از پایان نامه

پایان نامه تحصیلی دکتر ونوس شهابی

تحت عنوان بررسی ارتباط سطح سرمی N-Terminal Pro BNP با شدت ضایعات عروق کرونر

جهت دریافت درجه دکترای تخصصی قلب و عروق

در تاریخ ۱۳۸۹/۳/۲۵ با حضور اساتید راهنما و اعضای محترم هیئت داوری دفاع و با میانگین نمره ۱۹/۳۳ مورد تایید قرار گرفت.

استاد یا اساتید راهنما

دکتر حمیدرضا رشیدی نژاد

سمت: **دانشیار**
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی کرمان
فوق تخصص قلب و عروق
نظام پزشکی - ۲۹۱۶۵
دانشیار

مهر و امضای دبیر کارشناسی بالینی
متخصص بیماریهای قلبی و عروقی
دبیر کارشناسی بالینی
۲۴۶۷۲

تذکر:

این فرم می بایست با توجه به نمرات دفاع تکمیل و پس از تأیید توسط استاد یا اساتید راهنما و دبیر کمیته پایان نامه ها به تعداد نسخه های پایان نامه تکثیر و در کلیه پایان نامه ها در زمان صحافی درج گردد.

تقدیم به:

پدرم، که وجود عزیزش گرانقدرترین عطیه ای است که از خداوند دریافت
کرده ام

و

به مادر مهربان، صبور و فداکارم

تقدیم به:

استاد گرانقدرم جناب آقای دکتر رشیدی که با توجه استادانه و لطف
پدرانه شان مرا تا ابد مدیون خویش نموده اند.

تقدیم به:

همسر مهربانم، و با سپاس از صبوری، مهربانی و دلگرمی هایش.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
الف.....	چکیده فارسی
ج.....	چکیده انگلیسی
۱.....	مقدمه
۳.....	روش اجرا
۸.....	نتایج
۱۰.....	جدول ۱- مشخصات افراد مورد مطالعه
۱۱.....	جدول ۲- ارتباط Gensini Score با متغیرهای مورد ارزیابی
۱۲.....	جدول ۳- ارتباط LEVDP با متغیرهای مورد ارزیابی
۱۳.....	جدول ۴- ارتباط میزان BNP با درصد کسر تخلیه بطن چپ ($p_v = 0.009$)
۱۴.....	بحث
۱۸.....	نقاط قوت و محدودیت ها
۱۹.....	نتیجه گیری
۲۰.....	منابع
۲۴.....	پیوست ها

چکیده

مقدمه:

افزایش بیومارکرهای قلبی در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر هم به عنوان معیاری برای تشخیص بیماری و هم به عنوان معیاری برای تعیین پیش آگهی بیماران مورد استفاده قرار می گیرد. اندازه گیری N- Terminal Brain Natriuretic Peptide (NT- BNP) از جمله این مارکرهاست که می توان آنرا جهت تعیین پروگنوز بیماران مبتلا Coronary artery Disease استفاده نمود. مطالعه حاضر به بررسی ارتباط بین سطح سرمی N- Terminal pro BNP، با شدت ضایعات عروق کرونر بر اساس معیار Gensini Score می پردازد.

روش کار:

در این مطالعه ۹۲ بیمار که جهت آنژیوگرافی عروق کرونر در بخش آنژیوگرافی بستری شده بودند، تحت آنژیوگرافی عروق کرونر چپ و راست به روش جاد کینز قرار گرفتند. قبل از وارد شدن کاتتر به کرونر اصلی چپ در محل سینوس کرونر 5cc خون جهت اندازه گیری سطح سرمی N- Terminal pro BNP گرفته شد، سپس آنژیوگرافی کرونر انجام شد. جهت هر بیمار، CD آنژیوگرافی تهیه شد و بر اساس Gensini Score شدت تنگی محاسبه گردید و سپس رابطه بین سطح سرمی BNP با شدت ضایعات عروق کرونر بر اساس آنالیز آماری مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج:

با این فرضیه که سطح سرمی N- Terminal pro BNP می تواند پیشگویی کننده شدت CAD بر اساس Gensini score باشد، آنالیز رگرسیون خطی انجام شد و ضرایب همبستگی خام و اصلاح شده برای هر یک از متغیرها بررسی و محاسبه گردید. نتایج تأیید کرد که سطح سرمی BNP یک پیشگویی کننده قوی برای شدت CAD است ($P = 0.009$) همچنین ارتباط قابل توجهی نیز بین سطح سرمی N- Terminal pro BNP و کسر جهشی بطن چپ مشاهده گردید به این صورت که همه بیماران دچار دیس فانکشن بطن چپ ($LVEF < 40\%$)، سطح سرمی N- Terminal pro BNP بالاتر از 100pg/dl داشتند.

نتیجه گیری کلی:

N- Terminal pro BNP یک پیشگویی کننده قوی شدت درگیری عروق کرونری است و در همه بیماران دارای $LVEF < 40\%$ و سطح سرمی N- Terminal pro BNP بالاتر از 100pg/dl می باشد.

واژه های کلیدی:

CAD – Natriuretic peptide– severity–Gensini

ABSTRACT

Objective:

Rapid measuring B-type natriuretic peptide (BNP) in the emergency departments effectively results in evaluating patients with acute cardiac attacks and appeared to be a useful prognostic marker of cardiovascular risk. Current study came to address the association between plasma N-terminal pro BNP level and severity of coronary vessels defects based on Gensini score in patients with stable angina pectoris that candidate for coronary angiography.

Basic methods:

The study population consisted of 92 consecutive patients with appearance of stable angina that candidate for coronary angiography. All participants underwent selective left and right coronary angiography. For BNP measurement and just before the catheterization of left coronary, 5cc blood samples were drawn from coronary sinus.

Main results:

With respect to the role of N-terminal pro BNP for predicting severity of CAD based on Gensini scoring, linear regression analysis confirmed that plasma BNP level was a strong predictor for CAD severity ($p = 0.009$) in the presence of study cofounders. A significant correlation was also observed between N-terminal pro BNP and left ventricular ejection fraction so that all patients with left ventricular dysfunction ($EF < 40\%$) had plasma N-terminal pro BNP level higher than 100 pg/dl.

Principal Conclusions:

NT-pro BNP is a strong predictor for the severity of coronary vessels involvement and in all patients with left ventricular ejection fraction less than 40%, plasma NT-pro BNP level is higher than 100 pg/dl.

CONDENSED ABSTRACT

To confirm power of BNP for predicting severity of coronary artery involvement, 92 patients that candidate for coronary angiography were studied. It was revealed that N terminal-pro BNP had a positive relationship with Gensini score and therefore is a strong predictor for the severity of coronary vessels involvement.

KEYWORDS

Coronary artery disease, natriuretic peptide, severity, Gensini

مقدمه

مقدمه

بیماری عروق کرونر (Coronary Artery Disease) (CAD) شایعترین بیماری قلبی عروقی (CVD) (Cardio Vascular Disease) و سر دسته بیماریهایی است که باعث مرگ و میر انسانها به خصوص در کشورهای توسعه یافته و غربی می شود. (۱، ۲)

بیش از ۹۵٪ ضایعات عروق کرونر به علت تنگی کرونر بوده که ناشی از آترواسکلروز می باشد. تنگی عروق کرونر منجر به کاهش خونرسانی به عضله قلب (میوکارد) شده که می تواند به صورتهای آنژین پایدار - آنژین ناپایدار، انفارکتوس قلبی و نارسائی قلبی تظاهر پیدا کند.

منافع برخورد تهاجمی مناسب و زود هنگام در بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونر ثابت شده است (۱). در بیماران مبتلا به آنژین پایدار اندیکاسیونهای آنژیوگرافی و دیگر مداخلات جهت خونرسانی مجدد (از طریق intervention یا جراحی) وابسته به علائم کلینیکی و پس از روشهای تشخیصی از قبیل تست ورزش و مطالعات تصویر برداری است. (۱)

بدنبال ایسکمی میوکارد، بیومارکهای متعددی تولید شده و سطح آنها در خون افزایش می یابد که هم بعنوان معیاری برای تشخیص بوده و هم ارزش پروگنوستیک دارند (۳) مثل تروپونین، کراتین کیناز، CRP).

BNP (Brain natriuretic peptide), NTerminal-pro BNP نورو هورمونهای

قلبی هستند که عمدتاً از بطنها ترشح می شوند و هم مارکر تشخیصی زودرس و هم مارکر پروگنوستیک در نارسائی قلبی و سندرم حاد کرونر می باشند (۴، ۵، ۶، ۷).

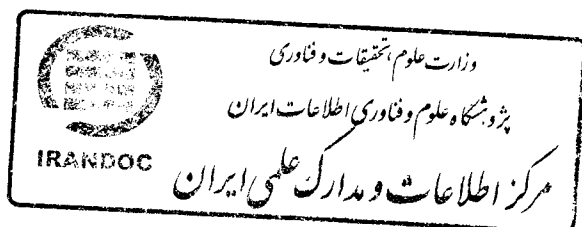
در مطالعات متعددی نقش BNP را جهت پیشگویی شدت بیماری قلبی و شدت نارسائی قلبی و مورتالیته دراز مدت این بیماران بررسی کرده اند .

Yesil- و همکاران در سال ۲۰۰۶ و Ndrepepa و همکاران در سال ۲۰۰۵ نشان دادند که NTpro BNP یک مارکر مفید جهت پیشگویی شدت CAD بر اساس یافته های آنژیوگرافیک می باشد (۹۸، ۱۰)

Omland و همکاران در سال ۲۰۰۲ و Märs و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که NTpro BNP به عنوان مارکری مهم پیشگوئی کننده در مورتالیتی دراز مدت بیماران مبتلا به CAD به شمار می رود (۱۱، ۱۲)

در مطالعات انجام شده میان شدت بیماری عروق کرونر و درگیری LAD با سطح BNP رابطه نزدیکی (close correlation) دیده اند (۱۳ و ۱۴)

مطالعه حاضر به بررسی ارتباط بین سطح سرمی NT-pro BNP با شدت ضایعات عروق کرونر بر اساس Gensini Score (به عنوان شاخصی برای شدت CAD) و ارتباط آن با فشار انتهای دیاستولیک بطن چپ (LVEDP) و Systolic heart failure می پردازد.



روش اجرا

روش اجرا:

۱- جمعیت مورد مطالعه:

در این مطالعه مقطعی ۹۲ بیمار مبتلا به stable Angina که کاندید آنژیوگرافی بودند وارد مطالعه شدند، بیمارانی که در ۲ هفته اخیر MI کرده بودند و بیماران مبتلا به آنژین صدری ناپایدار از مطالعه خارج شدند.

۲- روش اجرای آنژیوگرافی و نمونه گیری خون:

تمامی بیماران به روش JudKinz از طریق شریان فمورال راست با دستگاه زمینس تحت آنژیوگرافی سلکتیو کرونر چپ و راست قرار گرفتند، همچنین با کاتتر pigtail فشار پایان دیاستولیک بطن چپ اندازه گیری شد و در کسانی که LVEDP کمتر از 25mmhg داشتند و یا ضایعه (left main artery) نداشتند تزریق بطن چپ انجام شد.

از تمامی بیماران قبل از وارد شدن کاتتر به کرونر اصلی چپ در زمانیکه که کاتتر در محل سینوس کرونر بود 5 cc خون جهت اندازه گیری سطح سرمی N terminal Pro BNP گرفته شد، سپس نمونه خون گرفته شده به آزمایشگاه منتقل شد و سرم آن جدا شده و در دمای ۸۰- منجمد شد.

۳- روش انجام آزمایش:

وقتی تمامی نمونه ها (۹۲ نفر) تهیه شدند. در یک نوبت در آزمایشگاه بعثت وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کرمان سطح سرمی NT ProBNP بر حسب pg/ml با روش Electrochemiluminescence با استفاده از کیت ROCHE اندازه گیری شد.

۴- روش ثبت گزارش آنژیوگرافی Gensini Score :

بدون اطلاع از نتایج آزمایش تمامی CDهای آنژیوگرافی انجام شده بیماران توسط دو نفر کاردیولوژیست مطالعه شد و شدت تنگی کرونر بر اساس معیار Gensini score به صورت زیر محاسبه گردید و در فرمهای جداگانه جمع آوری شد:

نرمال: زمانیکه هیچگونه تنگی مشاهده نگردید.

Non Significant CAD: زمانیکه کمتر از ۵۰٪ قطر رگ در فیلم آنژیوگرافی دچار تنگی باشد.

Significant CAD: زمانیکه حداقل ۷۰٪ قطر رگ مسدود شده باشد که بسته به تعداد عروق اصلی درگیر به صورت زیر بیان می شود:

Single vessel disease: زمانیکه تنها یکی از ۳ رگ اصلی دچار تنگی شده باشد.

Two vessel disease: زمانیکه تنها دو رگ از ۳ رگ اصلی دچار تنگی شده باشد.

Three vessel disease: زمانیکه هر ۳ رگ اصلی دچار تنگی شده باشد.

Left main disease: زمانیکه شریان اصلی کرونر چپ دچار تنگی شده باشد. (حداقل

۵۰٪ تنگی)

نمره گذاری جهت تعیین شدت تنگی عروق کرونر بر اساس سیستم Gensini صورت می

گیرد که بر اساس محل آناتومیک تنگی رگ functional significant score که در واقع

تعیین کننده وسعت منطقه دچار ایسکمی است ضریب عددی خاصی داده می شود که در زیر به

تفصیل آورده می شود:

برای تنگی شریان Left main ضریب ۵

برای قسمت ابتدایی شریان LAD ضریب ۲/۵

برای قسمت میانی شریان LAD ضریب ۱/۵

برای قسمت انتهایی شریان LAD ضریب ۱

برای قسمت ابتدایی، میانی و انتهایی شریان کرونر راست (RCA) ضریب ۱

برای قسمت ابتدایی شریان چرخشی چپ (LCX) ضریب ۲/۵

برای قسمت میانی شریان چرخشی چپ (LCX) ضریب ۱/۵

برای قسمت انتهایی شریان چرخشی چپ (LCX) ضریب ۱

برای شریان (OM₁) first obtus marginal ضریب ۱

برای شریان (OM₂) second obtus marginal ضریب ۰/۵

برای شریان دیاگونال اول (first diagonal) ضریب ۱

برای شریان دیاگونال دوم (second diagonal) ضریب ۰/۵

شریان نزولی خلفی (PDA) ضریب ۱

و بقیه شریان ها ضریب ۰/۲۵ تعلق می گیرد.

Stenosis score که بر حسب کاهش قطر رگ معادل ۰/۲۵ - ۰/۵۰ - ۰/۷۵ - ۰/۹۰ - ۰/۹۹ -

۱۰۰٪ به ترتیب ضرایب ۱-۲-۴-۸-۱۶-۳۲ تعلق می گیرد.

گزارش آنژیوگرافی هر بیمار در فرم مخصوص جمع آوری اطلاعات آنژیوگرافی ثبت می

شود. (پیوست شماره ۲)

محل و شدت تنگی هر کدام از رگ های گرفتار مشخص و Gensini score برای هر رگ بیمار از فرمول $\text{Gensini score} = \text{functional score} \times \text{stenosis score}$ تعیین می گردد و total Gensini score از مجموع score های بدست آمده محاسبه می گردد.

۵- مشخصات ابزار جمع آوری داده های پژوهش (Data Collection

(instruments):

اطلاعات مربوط به نتایج آنژیوگرافی، سطح سرمی NT pro BNP و اطلاعات بدست آمده از شرح حال بیمار جمع آوری شده و در فرم های مربوطه ثبت شد.

۶- روش محاسبه حجم نمونه و تعداد آن (با ذکر تمام پارامترهای مورد استفاده و مراجع آن):

با در نظر گرفتن $\alpha: 5\%$ ، $\beta: 20\%$ و ضریب همبستگی اسپیرمن معادل $0.42(22)$ حجم نمونه محاسبه شده ۶۲ نفر می باشد. لذا در این مطالعه ما جهت افزایش دقت مطالعه به حجم نمونه فوق افزوده و ۹۲ نفر را مورد مطالعه قرار دادیم.

۷- روش محاسبه و تجزیه و تحلیل داده ها برای رسیدن به اهداف طرح:

کلیه داده ها با استفاده از نرم افزاری آماری SPSS15، پس از تعیین شاخصهای توصیفی پراکنندگی و مرکزی و با تست آماری linear regression (جهت بررسی رابطه سطح N terminal Pro BNP به عنوان متغیر پیشگویی کننده و شدت تنگی کرونر بعنوان متغیر وابسته و سایر متغیرهای موجود در فرم جمع آوری داده ها به عنوان کوواریان) مورد آنالیز قرار گرفت $P \text{ value} < 0.05$ به عنوان سطح معنی داری آزمون و توان آزمون معادل 80% در نظر گرفته شد.

۸- ملاحظات اخلاقی :

هرچند که بیماران مورد مطالعه به لحاظ تشخیصی کاندید آنژیوگرافی بودند اما به لحاظ

اخلاقی جهت گرفتن ۵ سی سی خون از تمام آنها رضایت حاصل شد.