Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services
Vol. 37, No. 1, Apr. – May. 2015, Pages: 20-27

Vitronectin, Serum Hs-CRP Levels and its association with the Extent and Severity of Coronary Artery Disease in Non-Smokers

Fatemeh Khaki-Khatibi*, Sakhavat Abolhassani

Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 4 Oct, 2014 Accepted: 23 Nov, 2014

Abstract

Background and Objectives: Coronary Artery Disease (CAD) Occurs as a result of atherosclerosis. There are several factors which are closely associated with CAD. Cell adhesion molecules such as Vitronectin (VN), could play an important role. The aim of the present study was to evaluate the VN and hs-CRP levels in a group of Non-Smokers with CAD and correlation with extent and Severity of CAD.

Material and Methods: In this study 200 person included: (160 patient and 40 controls). Patients were divided based on angiographic findings in to 4 groups including: 40 individuals with no vessel disease, 40 individuals with single vessel disease, 40 individuals with double vessel disease and 40 individuals with triple vessel disease. The control group had no history of heart disease. Exclusion criteria were factors such as liver, kidney and lung diseases and malignancies. Serum levels of VN were determined by (ELISA) method (Glory Science) and serum concentration of hs-CRP was measured by Immunoturbidometric method.

Results: The mean age of patient and controls were (58 ± 7 years and 56 ± 8). There was no significant difference between the two groups in their age and sex. Serum VN and hs-CRP levels in patient groups were significantly higher than control groups ($p<0.05$ for all). Moreover, serum levels of VN in patients with triple-vessel and one-vessel disease were significantly higher than control group ($p<0.05$ in all cases). Serum levels of hs-CRP in patient groups were significantly higher than controls ($p<0.05$).

Conclusion: Serum levels of Vitronectin and hs-CRP were significantly higher in Non-Smoker CAD patients as in comparison with controls. Their association with the extent and severity of the lesion was present also.

Keywords: Vitronectin, Hs-CRP, Coronary Artery Disease, The extent and severity of disease, Non-Smoker
***Corresponding author:**
E-mail: fatemeh.khakikhatibi@yahoo.com

مقاله پژوهشی

بررسی سطوح سرمی ویترونکتین، hs-CRP و ارتباط آن با وسعت و شدت بیماری عروق کرونر قلبی در افراد غیرسیگاری

فاطمه خاکی خطیبی*، سخاوت ابوالحسنی

گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۳/۷/۱۲ پذیرش: ۹۳/۹/۲

چکیده

زمینه و اهداف: بیماری عروق کرونر [Coronary artery disease (CAD)] در اثر آترواسکلروزیس به وجود می آید. مطالعات نشان می دهد چندین فاکتور متعدد وجود دارد که ارتباط تنگاتنگی با ایجاد و پیشرفت CAD دارد. مولکول های اتصالی مانند ویترونکتین (VN)، ممکن است نقش مهمی داشته باشند. هدف از مطالعه حاضر، بررسی سطوح سرمی VN و hs-CRP در بیماران عروق کرونر غیرسیگاری و ارتباط این پارامترهای مهم بیوشیمیایی با وسعت و شدت بیماری CAD می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه ۲۰۰ نفر شامل ۱۶۰نفر به عنوان گروه بیمار و ۴۰ نفر به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. بیماران بر اساس نتایج آنژیوگرافی به چهار دسته شامل۴۰ نفر از بیماران با آنژیوگرافی طبیعی بعنوان گروه نرمال (بدون گرفتگی رگ)، ۴۰ نفر از گروه بیماران با گرفتگی یک رگ (VD۱)، ۴۰ نفر با گرفتگی دو رگ (2VD) و ۴۰ نفر با گرفتگی سه رگ (3VD) تقسیم شدند. گروه شاهد نیز از افرادی انتخاب شد که هیچگونه سابقه بیماری قلبی نداشتند. فا کتورهایی چون بیماری کبد، کلیه، ریه، بدخیمی ها و همچنین سیگار ملاک خروج از مطالعه بودند. سطوح سرمی VN با کیت الایزای ویترونکتین انسانی شرکت Glory science و سطوح hs-CRP توسط روش ایمونوتوربیدومتریک مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: میانگین سن در گروه بیمار ۷ ± ۵۸ سال و در گروه شاهد ۸ ± ۵۶ سال بود. اختلاف معنی داری بین دو گروه در سن، جنس وجود نداشت.. سطوح سرمی VN و hs-CRP در گروه بیمار در مقایسه با گروه شاهد بطور معنی داری افزایش یافته بود (۰/۰۵ > p در تمام موردها). همچنین سطوح سرمی VN در بین گروه نرمال با گرفتگی یک و سه رگ و بین دو رگ با سه رگ در مقایسه با گروه شاهد بطور معنی داری افزایش یافته بود (۰/۰۵ > p در تمام موردها). سطوح سرمی hs-CRP در گروه بیمار در مقایسه با گروه شاهد بطور معنی داری افزایش داشت (۰/۰۵ > p).

نتیجه گیری: سطوح سرمی ویترونکتین و hs-CRP در بیماران عروق کرونر افراد غیرسیگاری افزایش معنی داری در مقایسه با گروه شاهد داشت. این پارامترها همچنین با وسعت و شدت بیماری ارتباط داشت.

کلید واژه ها: ویترونکتین، hs-CRP، بیماری عروق کرونر قلبی، شدت و وسعت بیماری، غیرسیگاری

ایمیل نویسنده رابط: fatemeh.khakikhatibi@yahoo.com

مقدمه

بیماری عروق کرونر [Coronary artery disease (CAD)] علت مهمی از مرگ و میر انسانها در کشورهای پیشرفته می باشد (۱). پیشگیری از CAD و کاهش میزان مرگ و میر ناشی از آن در کشورهای در حال توسعه نیز به عنوان یک مشکل اساسی مطرح است. بیماری عروق کرونردر اثر آترواسکلروزیس به وجود می آید. آترواسکلروزیس منجر به گرفتگی عروق می شود و علل مختلفی دارد (۲). رویداد اولیه در فرایند بیماری آترواسکلروز اختلال درعملکرد آندوتلیال می باشد که موجب یک عده فرایندهای متوالی و توسعه پلاک میگردد. این فرآیندها شامل انقباض عروقی، ترومبوز، التهاب، اکسیداسیون و پرولیفراسیون می

باشد. سلول های آندوتلیال، پلاکت های خون و پروتئین های انعقادی و سیستم فیبرینولیتیک در فرآیندهای هموستاتیک شرکت دارند. در اثنای فعال شدن هر کدام از مسیر انعقاد توسط هر فرایندی مارکرهای مولکولی گوناگون به مقادیر افزایش یافته ای در گردش خون یافت می شوند (۳). تغییرات درسیستم فیبرینولیتیک نقش مهمی در بیماری عروق کرونری بازی می کند (۳–۵).

ویترونکتین (VN) یک پروتئین پلاسمایی مهم می باشد که در پلاکت ها و ماتریکس خارج سلولی بسیاری از بافت ها نیز وجود دارد. VN به لیگاندهای متعددی شامل اینتگرین، پلاسمینوژن اکتیواتور اینهیبیتور یک (PAI-1) ، رسپتور اوروکیناز، کلاژن، کمپلمان C5b-7 و هپارین متصل می شود. این میانکنش ها پیشنهاد می کنند که VN نقش مهمی در مراحل بیولوژیکی متعدد از قبیل چسبندگی سلولی، مهاجرت، هموستازیس و دفاع ایمنی ایفا می کند. بدین ترتیب VN اتصال تنظیمی بی نظیری ما بین چسبندگی سلول و پروتئولیز فیزیولوژیک ایجاد میکند (۶). همچنین VN ممکن است در پاکسازی رگ های لخته شده نقش داشته و آن را کنترل نماید. به این صورت که با PAI-1 باند شده و آنرا تثبیت می کند. PAI-1 به عنوان تنظیم کننده کلیدی فیبرینولیز می باشد (۷, ۸)، لازم به ذکر است که VN با گلیکوپروتئین های پلاکت ها (IIIa/IIb) و $\alpha v\beta_5$ نیز باند می شود و ممکن است به عنوان یک ماده واسط در چسبندگی و تجمع پلاکت ها در محل های آسیب رگی شرکت نماید (۹).

ریسک فاکتورهای مربوط به CAD نیز ارتباط تنگاتنگی با اختلال عملکرد اندوتلیالی دارند (۱۲–۱۰). پراکسیداسیون لیپید و التهاب هر دو به صورت همکاری با هم نقش مهمی در پیشرفت آترواسکلروز دارند (۱۳)، مطالعات نشان میدهد علاوه بر ویترونکتین، hs-CRP نیز همانند سایر ریسک فاکتورهای دیگر در این فرآیند نقش دارند (۱۵, ۱۴).

اگر نتایج نشان دهد که بین ویترونکتین و hs-CRP با وسعت بیماری عروق کرونر قلبی ارتباط وجود داشته باشد اندازه گیری سطوح سرمی ویترونکتین و hs-CRP کمک خواهد نمود ابتلا افراد به CAD و شدت بیماری پیش بینی شود. بنابراین یکی از اهداف مهم مطالعه حاضر این است که بتواند کمک موثری در جلوگیری از ابتلا افراد به بیماری عروق کرونر قلبی باشد. جهت پی بردن به ارتباط پارامترهای مهم بیوشیمیایی با CAD و وسعت بیماری (تعداد رگ گرفته شده یعنی گرفتگی یک، دو و سه رگ)، سطوح سرمی ویترونکتین و hs-CRP در بیماران مبتلا به CAD غیرسیگاری و گروه شاهد اندازه گیری و با هم مقایسه گردید.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع توصیفی – مقایسه ای بوده و توسط کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تصویب گردیده است. در این مطالعه ۲۰۰ نفر از بیماران مبتلا به CAD مراجعه کننده به بیمارستان شهید مدنی تبریز انتخاب شدند.۱۶۰نفر به عنوان گروه بیمار و ۴۰ نفر به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شد. جهت تعیین حجم نمونه از فرمول برآورد یک نسبت و از نرم افزار Medical استفاده شد. افرادی به این مطالعه وارد شدند که علائم بیماری قلبی را داشته و بیماری آنها توسط آنژیوگرافی تایید شده بود. بیماران بر اساس نتایج آنژیوگرافی به چهار دسته شامل۴۰ نفر از بیماران با آنژیوگرافی طبیعی بعنوان گروه نرمال (بدون گرفتگی رگ)، ۴۰ نفر از گروه بیماران با گرفتگی یک رگ، ۴۰ نفر با گرفتگی دو رگ و ۴۰ نفر با گرفتگی سه رگ تقسیم گردیدند. اطلاعات مربوط به فشار خون ، وزن، قد، سابقه فامیلی، هیپرلیپیدمی، سن و جنس افراد بیمار از طریق پرسش‌نامه‌های مربوطه جمع آوری گردید. همچنین افرادی که فاقد سابقه بیماری قلبی بودند به عنوان گروه شاهد انتخاب شد. این بیماران سابقه مصرف سیگار نداشتند. همانطوریکه مشهود است سیگار یکی از ریسک فاکتورهای مهم قلبی عروقی می باشد.

از تمام افراد مورد مطالعه ۱۰ میلی‌لیتر خون در حالت ناشتا گرفته شد. درعرض یک ساعت سرم نمونه ها از قسمت لخته جدا گردید و سرم‌ها در دمای ۸۰– درجه سانتی گراد تا زمان انجام آزمایش نگهداری شد.

جهت اندازه گیریhs-CRP در این آزمایش که با روش ایمونوتوربیدومتری تقویت شده برای اندازه گیری دو نقطه ای با فتومتر انجام گردید، CRP موجود در نمونه بیمار با آنتی بادی پلی کلونال بر علیه CRP انسانی که بر روی ذرات لاتکس وصل شده است، تشکیل کمپلکس داده و ایجاد کدورت می نماید. مقدار کدورت ایجاد شده با مقدار CRP موجود در نمونه بیمار رابطه مستقیم دارد. اندازه گیری hs-CRP نمونه های مورد مطالعه با بهره گیری از اتوآنالایزور (Abbott, model Alcyon 300 USA) با کیت hs-CRP کارخانه پارس آزمون انجام گردید.

اندازه گیری VN با روش الایزا (ELISA) و کیت VN انسانی شرکت Glory science با Catalog No: 11668 انجام گرفت.

اندازه گیری کمی VN انسانی می تواند در نمونه های سرم، پلاسما، بافت و سلول های کشت داده شده انجام گیرد. کیت VN بر اساس تکنولوژی الایزای ساندویچی استاندارد پایه گذاری و طراحی شده است. آنتی‌بادی منوکلونال اختصاصی VN در سطح چاهک ها پوشیده شده است. آنتی‌بادی اختصاصیVN انسانی بیوتینه (biotinyted) شده است. نمونه ها و آنتی‌بادی بیوتینه شده تشخیصی به چاهک ها اضافه می‌شود کمپلکس استرپتوآویدین–HRP نیز برای تشکیل کمپلکس ایمنی اضافه شده و کونژوگه های متصل نشده بوسیله شستشو با PBS یا TBS شسته می‌شود. سوبسترای مورد استفاده (TMB) کروموژن A,B است تا فعالیت آنزیم HRP قابل مشاهده شود. TMB بوسیله HRP کاتالیز می‌شود تا رنگ آبی تولید شود که در نهایت با اضافه کردن محلول متوقف کننده اسیدی (Stop solution) به رنگ زرد در آید. غلظت یا OD رنگ زرد نشان دهنده میزان VN است.

داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخهٔ شمارهٔ ۱۶ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. یافته ها بصورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شد. جهت مقایسهٔ میانگین بین بیماران و گروه شاهد از آزمون t (student-t test) و بین خود گروه بیمار از آزمون

تحلیل واریانس یکطرفه (ANOVA) استفاده گردید و P<۰/۰۵ از نظر آمار معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

مطالعه حاضر بر روی ۲۰۰ نفر (۱۶۰ نفر بیمار و ۴۰ نفر شاهد) انجام گردید و یافته های حاصل در بیماران با یافته های افراد شاهد مقایسه گردید: میانگین سن در گروه بیمار ۷±۵۸ سال و در گروه شاهد ۸±۵۶ سال بود. نتایج آماری مربوط به گروه‌های بیمار و شاهد در جدول ۴-۱ موجود می‌باشد. اختلاف معنی داری بین دو گروه در سن، جنس وجود نداشت اما در فشار خون و سابقه فامیلی اختلاف معنی دار بین دو گروه مشاهده گردید (جدول ۱).

میانگین سطح hs-CRP در گروه بیمار بدون در نظر گرفتن تعداد عروق درگیر (mg/L) ۰/۷ ± ۵/۹۲ و در گروه شاهد (mg/L) ۰/۳ ± ۱/۹ بود. بررسی نتایج آزمون t برای گروههای مستقل نشان داد که تفاوت میانگین hs-CRP در دوگروه از لحاظ آماری معنی دار می‌باشد (p=۰/۰۴)، یعنی سطوح hs-CRP سرم در گروه بیمار در مقایسه با گروه شاهد بطور معنی داری افزایش یافته بود (جدول ۲).

نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه نشان داد که تفاوت میانگین hs-CRP در گروه ها از لحاظ آماری معنی دار می‌باشد. میزان سرمی hs-CRP در بین گروه مقایسه شده و تفاوت معنی دار بین گروههای مورد مطالعه مشاهده گردید.

میانگین سطح VN در گروه بیمار (ng/L) ۸۹ ± ۳۴۴ و در گروه شاهد (ng/L) ۵۶ ± ۲۲۸ بود. بررسی نتایج آزمون t برای گروههای مستقل نشان داد که تفاوت میانگین VN در دو گروه از لحاظ آماری معنی دار می‌باشد (p<۰/۰۰۱)، یعنی سطوح VN سرم در گروه بیمار در مقایسه با گروه شاهد بطور معنی داری افزایش یافته بود (جدول۳).

همچنین نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه نشان داد که تفاوت میانگین VN در گروه ها از لحاظ آماری معنی دار می‌باشد. میزان سرمی VN در بین گروه مقایسه شد و تفاوت معنی داری بین گروههای مورد مطالعه طبق جدول ۴ مشاهده گردید.

جدول ۱: داده‌های بالینی گروههای بیمار و شاهد

مشخصات	1VD[1]	2VD[2]	3VD[3]	نرمال	شاهد	مقدار p[5]
جنس(مرد/زن)تعداد	۲۰/۲۰	۲۰/۲۰	۲۰/۲۰	۲۰/۲۰	۲۰/۲۰	–
سن،سال	۶۰±۷	۵۹±۳	۵۷±۸	۵۷±۴	۵۶±۸	۰/۷
سابقه فشار خون[4]: تعداد درصد(٪)	۲۴ (٪۶۰)	۲۷ (٪۶۷/۵)	۲۹ (٪۷۲/۵)	۲۱ (٪۵۲/۵)	۸ (٪۲۰)	۰/۰۰۱
سابقه فامیلی: تعداد درصد(٪)	۲۱ (٪۵۲/۵)	۱۹ (٪۴۷/۵)	۱۸ (٪۴۵)	۱۵ (٪۳۷/۵)	۵ (٪۱۲/۵)	۰/۰۴

۱. گروه بیمار با گرفتگی یک رگ ۲. گروه بیمار با گرفتگی دورگ ۳.گروه بیمار با گرفتگی سه رگ ۴. واحد فشار خون۵= mmHg ۵. p<۰/۰۵ معنی دار می باشد.

جدول ۲: میانگین سطح سرمی hs-CRP در گروه های مورد مطالعه

متغیرها	بیماران				شاهد	مقدار p[5]
	1VD[1]	2VD[2]	3VD[3]	نرمال		
hs-CRP (mg/L) mean±SD[1]	۵/۴±۰/۴	۷/۶±۰/۸	۵/۹±۰/۶	۴/۸±۰/۸	۱/۹±۰/۳	۰/۰۴

۱.میانگین± انحراف معیار۲. گروه بیمار با گرفتگی یک رگ ۳. گروه بیمار با گرفتگی دورگ ۴.گروه بیمار با گرفتگی سه رگ ۵. p<۰/۰۵ معنی دار می باشد.

جدول ۳: میانگین سطح سرمی VN در گروه های مورد مطالعه

متغیرها	بیماران				شاهد	مقدار p[5]
	1VD[1]	2VD[2]	3VD[3]	نرمال		
VN(ng/L) mean±SD[1]	۴۰۵±۳۰	۳۰۰ ±۲۵	۴۳۰±۲۸	۲۴۰±۴۵	۲۲۸±۵۶	<۰/۰۰۱

۱.میانگین± انحراف معیار۲. گروه بیمار با گرفتگی یک رگ ۳. گروه بیمار با گرفتگی دورگ ۴.گروه بیمار با گرفتگی سه رگ ۵. p<۰/۰۵ معنی دار می باشد.

جدول ۴: مقایسه میانگین سطح سرمی ویترونکتین در گروه های مورد مطالعه

سطح میانگین VN (ng/L) در گروه ها[1] mean±SD		مقدار p
شاهد	1VD[2]	۰/۰۰۹
۲۲۸±۵۶	۴۰۵±۳۰	
شاهد	3VD[3]	۰/۰۰۱
۲۲۸±۵۶	۴۳۰±۲۸	
نرمال	VD۱	۰/۰۰۴
۲۴۰±۴۵	۴۰۵±۳۰	
نرمال	VD۳	<۰/۰۰۱
۲۴۰±۴۵	۴۳۰±۲۸	
2VD[4]	VD۳	۰/۰۳
۳۰۰ ±۲۵	۴۳۰±۲۸	

۱.میانگین± انحراف معیار۲. گروه بیمار با گرفتگی یک رگ ۳. گروه بیمار با گرفتگی دورگ ۴.گروه بیمار با گرفتگی سه رگ . ۵ p<۰/۰۵ معنی دار می باشد.

بحث

آترواسکلروزیس، توسعه یک لایه ضخیم انتیما که کمپلکس واکنشی بین اندوتلیوم و سایتوکائین های التهابی است که حاوی مونوسیت ها و لنفوسیت های T و سلول های عضلانی صاف که دارای تجمع لیپیدها و پروتئین های ماتریکس خارج سلولی به ویژه گلیکوپروتئین ها است (۱۶).

چندین مارکر بیولوژیکی با کاهش فیبرینولیز، عملکرد سلول اندوتلیال و افزایش فعالسازی آبشار انعقاد به وسیله پلاکت ها در تشکیل ترومبوز ارتباط دارد. پلاکت ها ارتباط نزدیک با بیماری قلبی عروقی دارند (۱۷). ویترونکتین یک پروتئین چند عملکردی گردش خون است که در هموستاز از طریق تنظیم انعقاد و فیبرینولیز نقش ایفا می کند. ویترونکتین به گلیکوپروتئین های پلاکت ها اتصال یافته و چسبندگی و تجمع پلاکت ها را در محل آسیب عروقی میانجیگری می کند (۱۸).

پلاکت ها حاوی اینتگرین های زیر خانواده β_1 و β_3 هستند پلاکت ها در نتیجه اتصال اینتگرین ها به مولکول های چسبنده ای که با آسیب یا التهاب اندوتلیوم بوجود آمده اند یا وقتی که در تماس با لایه زیر اندوتلیوم قرار می گیرند فعال می شوند. همچنین پلاکت های فعال شده اینتگرین $\alpha_{II}b\beta_3$ سنتز می کند که به پلاکت ها توانایی اتصال دوگانه به فیبرینوژن داده و از این طریق اتصال متقاطع پلاکت های دیگر را می دهد (۱۹). بنابراین پلاکت های فعال با چندین مسیر باعث تسریع تشکیل ترومبوز می شود که شامل ترشح فاز زیاد آگونیست و فاکتورهای لخته و تجمع پلاکت ها و تسریع تولید ترومبین می باشد. ویترونکتین با گلیکوپروتئین های پلاکت ها باند می شود و اثر آن در سطح پلاکت ها بر تجمع چسبندگی پلاکت ها شناخته شده است (۱۹). دریک مطالعه Asch و Podaok (۲۰)، نشان دادند که آنتی بادی آنتی ویترونکتین از تجمع پلاکت در محیط مصنوعی ممانعت به عمل می آورد. آنها پیشنهاد کردند که ویترونکتین در تجمع پلاکت ها در محل های آسیب عروقی نیز همکاری می کند. Reheman و همکارانش (۲۱)، گزارش کرده اند که ویترونکتین مشتق شده از پلاسما تجمع پلاکت ها را مهار می کند در حالیکه ویترونکتین تولید شده از پلاکت ها تجمع پلاکت ها را افزایش می دهد. از طرفی، Mohri و Okubo (۲۲) نشان دادند که ویترونکتین از طریق رقابت برای اتصال با گلیکوپروتئین IIb/IIIa با فیبرینوژن و فاکتور فون ویلبراند از تجمع پلاکت ها جلوگیری می کند این یافته پیشنهاد می کند که ویترونکتین از ترومبوز وابسته به پلاکت جلوگیری می کند. مطالعه بر روی حیوانات نشان داد که ویترونکتین تشکیل لخته و بستن آسیب رگ را تثبیت می کند. علاوه بر آن تعامل ویترونکتین با پلاکت ممکن است پاسخ انعقاد به آسیب عروقی بوسیله تنظیم عملکرد ترومبین کنترل نماید (۲۳). ویترونکتین میتواند در دیواره عروق مخصوصا در ضایعات آترواسکلروتیک بیان و تولید شود و مهاجرت سلول های عضلانی به لایه انتیما که عامل اصلی در ضخیم شدن لایه انتیما در آسیب آترواسکلروز می باشد از طریق ویترونکتین وابسته به گیرنده $\alpha v\beta 5$ و $\alpha v\beta 3$ انجام می گیرد (۲۴). چندین مطالعه عملکرد تنظیمی ویترونکتین در پاسخ سوماتیک به آسیب عروقی را شناسایی کرده است. ویترونکتین همچنین نقش مهمی در مهاجرت سلولی ایفا میکند. به نظر می رسد پلاسمینوژن اکتیواتور اینهیبیتور PAI-I نقش کلیدی در محل آسیب عروقی برای هموستاز دارد. VN با PAI-I باند شده و ممکن است فعالیت آن را بوسیله تشکیل شکل فعال PAI-I تنظیم نماید. همچنین کلیرانس آن را تنظیم می کند. PAI-I به عنوان گلیکوپروتئین چند عملکردی که متعلق به فوق خانواده مهار کننده سرین پروتئیناز است که سیستم فیبرینولیتیک به وسیله تشکیل سریع شکل غیر فعال با جایگاه سرین پروتئناز نوع بافتی (t-PA) و نوع اروکیناز پلاسمینون اکتیواتور (u-PA) را تنظیم می کند. نقص PAI-I در انسان با خونریزی غیرعادی همراه است که نشان دهنده نقش مهم PAI-I در متعادل کردن هموستاتیک انعقاد می باشد (۲۵). افزایش PAI-I پلاسما با افزایش شیوع سندرم کرونری حاد شامل آنژین ناپایداری و ترومبوز سیاهرگ عمقی و انفارکتوس میوکاردیال و انفارکتوس مجدد ارتباط دارد. ویترونکتین با هپارین برای اتصال به آنتی ترومبین III رقابت می کند بنابراین از غیرفعال شدن سریع ترومبین و فاکتور X_a بوسیله این مهارکننده پروتئیناز جلوگیری می کند (۲۵).

ویترونکتین در متراکم کردن پلاک های آترواسکلروتیک انسانی مشاهده شده وبا رسپتورهای αvβ۳ و αvβ۵ در نیوانتیما آترواسکلروتیک قرار می گیرد. آسیب چسبندگی و انتشار سلول اندوتلیال در نتیجه گلیگوزیلاسیون ویترونکتین ممکن است همچنین باعث اختلال عملکرد اندوتلیال و باعث بیماری عروقی شود (۲۶).

در یک مطالعه Ekmekci و همکاران (۲۵)، در ۶۲ بیمار مبتلا به CAD افزایش معنی داری از VN در بیماران نسبت به گروه شاهد نشان داد و با وسعت بیماری ارتباط دارد. مطالعه derer و همکاران (۲۷)، نشان داد که افزایش ویترونکتین ممکن است در عود مجدد بیماری در بیماران با بیماری ایسکمی قلبی که تحت مداخله کرونری قرار گرفته باشد ارتباط داشته باشد.

مطالعه ما نیز نشان داد که سطح پلاسمایی ویترونکتین در بیماری عروق کرونر افزایش داشته و با وسعت بیماری نیز ارتباط دارد یعنی بیشترین افزایش سطح سرمی VN در بیماران با گرفتگی۳ رگ (VD۳) بوده، که مطا لعات همکاران نیز این موضوع را تائید می نماید که این نشان دهنده نقش ویترونکتین در این بیماری می باشد. تحقیقات نشان داده که سلول های عضلات صاف عروق در لایه انتیما و مدیا در ناحیه پلاک آترواسکلروزیس انسانی در شریان های کاروتید ویترونکتین سنتز می کنند. و مطالعه stoop و همکاران (۲۸)، نشان داد که کمپلکس PAI-I با ویترونکتین بعنوان مهارکننده فیزیولوژیک برای ترومبین فعال در آترواسکلروتیک دیواره رگ عمل می نماید. همچنین افزایش سنتز ویترونکتین در پلاکتهای فعال شده با اسیب اندوتلیال و افزایش سنتز ویترونکتین در سلول های عضلانی صاف و سلول های اندوتلیال در در پلاک آترواسکلروزیس (۲۵)، می تواند عامل افزایش سطح ویترونکتین سرمی در بیماران با بیماری عروق کرونر قلبی باشد.

التهاب نقش مهمی در پیشرفت و ایجاد بیماری عروق کرونر دارد. یافته ها بیشتر روی این نکته تمرکز دارد که التهاب حاد بخشی از پاتوفیزیولوژی CAD می باشد و پیشنهاد شده است که التهاب شریانها در نتیجه افزایش سایتوکائین ها، بویژه IL6 و TNFα به وجود می آید. التهاب نه تنها شروع کننده مهم مکانیسم برای سندرم عروق کرونر است بلکه با تخریب پلاک و پیشرفت بیماری نیز ارتباط دارد. اکثر مطالعات انجام گرفته نشان می دهد که hs-CRP مارکر سیستماتیک حساس برای التهاب و یک نوع مارکر پیش آگهی مهمی برای خطر بیماریهای قلبی عروقی می باشد. تحقیقات اخیر بیان می کند که CRP می تواند داخل سلول های عضلانی صاف عروق کرونر مبتلا، تولید شود که این رویداد ممکن است بطور مستقیم منجربه بیان چندین میانجی ها، برای پیشرفت فرآیند آترواسکلروتیک شود (۲۹). مقالات متعددی ثابت می کند که افزیش CRP یک فاکتور پیشگویی کننده خوبی برای سکته قلبی می باشد. مطالعات Thakur و همکاران (۳۰)، افزایش معنی داری در hs-CRP سرم بیماران CAD نسبت به گروه شاهد را گزارش نمودند. نتایج مطالعه حاضر نشان داد افزایش معنی داری بین غلظت سرمی hs-CRP در بیماران CAD نسبت به گروه شاهد وجود دارد.

در یافته های مطالعه حاضر هیچ گونه ارتباطی بین ویترونکتین و hs-CRP با همدیگر مشاهده نشد، بنابراین هرکدام از این بیومارکرها میتواند به تنهایی ابزار تشخیصی و ارزیابی برای بیماران CAD غیرسیگاری همراه با وسعت و شدت بیماری باشد.

نتیجه گیری

مارکر مهم بیوشیمیایی ویترونکتین و همچنین ریسک فاکتورهای دیگر قلبی از قبیل hs-CRP نقش های مهمی در CAD افراد غیرسیگاری دارند و می توان با اندازه گیری این پارامترها در سرم خون افراد به یک تشخیص خوبی در مورد ایجاد و پیشرفت بیماری عروق کرونر دست یافت واز این طریق می توان کمک موثری برای این بیماران انجام داد.

References

1. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et.al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet* 2004; **364**(9438): 937-952.
2. Leeson C, Hingorani A, Mullen M, Jeerooburkhan N, Kattenhorn M, Cole T, et.al. Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism interacts with environmental and dietary factors to influence endothelial function. *Circulation Research* 2002; **90**(11): 115.
3. Horlitz M, Sigwart U, Niebauer J. Fighting restenosis after coronary angioplasty: contemporary and future treatment options. *International journal of cardiology* 2002; **83**(3): 199-205.
4. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function a critical determinant in atherosclerosis?. *Circulation* 2004; 109 (21 suppl 1): II-27-II-33.
5. Anglade P, Vyas S, Javoy-Agid F, Herrero M, Michel P, Marquez J, et.al. Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson's disease. *Hypertension* 1997; **43**(5): 1176-1192.

6. Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature molecular and cellular mechanisms. *Hypertension* 2003; **42**(6): 1075-1081.
7. Kutuk O, Basaga H. Inflammation meets oxidation: NF-κB as a mediator of initial lesion development in atherosclerosis. *Trends in Molecular Medicine* 2003; **9**(12): 549-457.
8. Touyz R, Schiffrin E. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. *Histochemistry and Cell Biology* 2004; **122**(4): 339-352.
9. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B , Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *The American Journal of Cardiolog* 2003; **91**(3): 7-11.
10. Cook S. Coronary artery disease, nitric oxide and oxidative stress: the'' Yin-Yang'' effect-a Chinese concept for a worldwide pandemic. *Swiss medical weekly* 2006; **136**(7/8): 103.
11. Kotur-Stevuljevic J, Memon L, Stefanovic A, Spasic S, Spasojevic-Kalimanovska V, Bogavac-Stanojevic N, et.al. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients. *Clinical Biochemistry* 2007; **40**(3):181-187.
12. Nasreen S, Nabika T, Shibata H, Moriyama H, Yamashita K, Masuda J, et.al. T-786C polymorphism in endothelial NO synthase gene affects cerebral circulation in smokers possible gene-environmental interaction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology* 2002; **22**(4): 605-610.
13. Andreoli TE, Benjamin I, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG. Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine. *Elsevier Health Sciences* 2010;
14. Fauci AS. Harrison's principles of internal medicine: McGraw-Hill Medical New York; 2008.
15. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et.al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 9: 375.
16. Campbell JH, Campbell GR. Cell biology of atherosclerosis. *Journal of hypertension Supplement: official journal of the International Society of Hypertension* 1994; **12**(10): 129-132.
17. Mutlu-Türkoğlu Ü, İlhan E, Öztezcan S, Kuru A, Aykaç-Toker G, Uysal M. Age-related increases in plasma malondialdehyde and protein carbonyl levels and lymphocyte DNA damage in elderly subjects. *Clinical biochemistry* 2003; **36**(5): 397-400.
18. Gawaz M. Role of platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischemic myocardium. *Cardiovascular Research* 2004; **61**(3): 498-511.
19. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *Journal of Clinical Investigation* 2005; **115**(12): 3378-3384.
20. Asch E, Podack E. Vitronectin binds to activated human platelets and plays a role in platelet aggregation. *Journal of Clinical Investigation* 1990; **85**(5): 1372.
21. Reheman A, Gross P, Yang H, Chen P, Allen D, Leytin V, et.al. Vitronectin stabilizes thrombi and vessel occlusion but plays a dual role in platelet aggregation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005; **3**(5): 875-883.
22. Mohri H, Ohkubo T. How vitronectin binds to activated glycoprotein IIb-IIIa complex and its function in platelet aggregation. *American Journal of Clinical Pathology* 1991; **96**(5): 605-609.
23. Ikeda Y, Handa M, Kawano K, Kamata T, Murata M, Araki Y, et.al. The role of von Willebrand factor and fibrinogen in platelet aggregation under varying shear stress. *Journal of Clinical Investigation* 1991; **87**(4): 1234.
24. Schroeter MR, Leifheit M, Sudholt P, Heida N-M, Dellas C, Rohm I, et.al. Leptin enhances the recruitment of endothelial progenitor cells into neointimal lesions after vascular injury by promoting integrin-mediated adhesion. *Circulation Research* 2008; **103**(5): 536-544.
25. Ekmekçi ÖB, Ekmekçi H. Vitronectin in atherosclerotic disease. *Clinica Chimica Acta* 2006; **368**(1): 77-83.
26. Ekmekci H, Sonmez H, Ekmekci OB, Ozturk Z, Domanic N, Kokoglu E. Plasma vitronectin levels in patients with coronary atherosclerosis are increased and correlate with extent of disease. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2002; **14**(3): 221-225.
27. Derer W, Barnathan ES, Safak E, Agarwal P, Heidecke H, Möckel M, et.al. Vitronectin concentrations predict risk in patients undergoing coronary stenting. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2009; **2**(1): 14-19.
28. Stoop AA, Lupu F, Pannekoek H. Colocalization of Thrombin, PAI-1, and Vitronectin in the Atherosclerotic Vessel Wall A Potential Regulatory Mechanism of Thrombin Activity by PAI-1/Vitronectin Complexes. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology* 2000; **20**(4): 1143-1149.

29. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et.al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *European Cytokine Network* 2006; **17**(1): 4-12.
30. Yaghoubi AR, Khaki-Khatibi F, Zarghami N, Rahbani-Nobar M. Evaluation of serum levels of MDA, Lipid Profiles and hs-CRP in Non-diabetic, Non-Smoker patients suffering from CAD. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences* 2012; **34**(5): 87-92.