

ارتباط بین میزان ESR، CRP و پلاکت با درگیری قلبی در بیماری کاوازاکی

دکتر علی اکبر رهبری منش، فوق تخصص عفونی کودکان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر پیمان سلامتی، متخصص پزشکی اجتماعی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سروش غفوریان، فوق تخصص قلب کودکان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محمد ذکاوت*، دستیار کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

هدف: درگیری قلبی به عنوان مهمترین عامل مرگ و میر در بیماران کاوازاکی قلمداد می‌شود. در این مطالعه سعی بر آن داریم ارتباط بین پارامترهای التهابی (ESR, CRP, platelet) را با درگیری قلبی در بیماران کاوازاکی بدست آوریم.

روش مطالعه: این مطالعه روی ۳۶ بیمار بستری در بیمارستان کودکان بهرامی که مبتلا به کاوازاکی بودند انجام شد. جهت بررسی پارامترهای التهابی از نتایج آزمایشگاهی بیماران استفاده گردیده است و تمامی بیماران اکوکاردیوگرافی شدند. اکوکاردیوگرافی در مراجعات درمانگاهی این بیماران به صورت سرپایی نیز تکرار و نتایج آن ثبت گردید.

یافته‌ها: بین ۳۶ بیمار مبتلا به کاوازاکی، ۱۴ مورد (۳۸/۸٪) درگیری قلبی داشتند که در آنان ESR بالای ۹۰ در ۷۱/۴٪، CRP مثبت در ۹۲/۸٪ و پلاکت بالای ۴۵۰۰۰ در ۷۸/۶٪ یافت شد. این نتایج با آزمون‌های آماری مختلف بررسی شد ولی ارتباط معنی‌داری بین این سه پارامتر و درگیری عروق کرونر یافت نشد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج بدست آمده ارتباط معنی‌داری بین میزان ESR، CRP و پلاکت با درگیری قلبی وجود نداشت. به نظر می‌رسد لازم باشد جهت اثبات ارتباط یا عدم ارتباط بین موارد مذکور با درگیری قلبی، مطالعات بعدی با تعداد بیماران بیشتر انجام شود.

*مسئول مقاله، آدرس:

تهران، خیابان دماوند، بیمارستان
کودکان بهرامی

E-mail:
zekavat_md@yahoo.com

واژه های کلیدی: کاوازاکی، ESR، CRP، پلاکت، درگیری قلبی

جلدی به صورت راش ماکولوپاپولر ژنرالیزه، لنفادنوپاتی گردنی یک طرفه و در نهایت درگیری اندامها به صورت تورم انتهاها و پوسته‌ریزی می‌باشد.

با توجه به ماهیت واسکولیتی بیماری درگیری عروق کرونر به صورت آنورسیم و ترمبوز، از عوارض اصلی بیماری و شایعترین علت مرگ‌ومیر در کودکان مبتلا محسوب می‌شود.

سیر بیماری به سه مرحله حاد، تحت حاد و بهبودی تقسیم می‌شود که درگیری کرونری بیشتر در فاز تحت حاد به چشم می‌خورد. بررسی بیمار با اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک منجر به تشخیص آنورسیم می‌گردد. با توجه به اهمیت تشخیص هر چه سریعتر درگیری عروق

مقدمه

بیماری کاوازاکی نوعی واسکولیت با درگیری عروق متوسط محسوب می‌شود که منجر به درگیری ارگانه‌های مختلف بدن و بروز عوارض متفاوت در فرد مبتلا می‌گردد. اتیولوژی بیماری همچنان نامشخص باقی مانده است ولی چندین تئوری در زمینه علل عفونی (مانند ویروس‌ها، ریکتزیا)، سموم و سوپر آنتی‌ژنها مطرح گردیده که هنوز به اثبات نرسیده است. تظاهرات بالینی بیماری شامل تب طول کشیده (حداقل به مدت ۵ روز) درگیری مخاطی به صورت کنژنکتیویت بولبار، زبان توت‌فرنگی و درگیری لبها به صورت شقاق، درگیری

دیلاتاسیون بین ۴-۲ میلی‌متر قرار داشت. در گروه moderate دیلاتاسیون بین ۴ تا ۶ میلی‌متر قرار دارند و دیلاتاسیون بالای ۶ میلی‌متر در گروه Sever قرار گرفتند. لازم به ذکر است که سایر درگیریهای قلبی مانند درگیری دریچه‌ای و نیز افیوژن پریکارد در گروه mild طبقه‌بندی شدند. اطلاعات بدست آمده با استفاده از آزمون‌های آماری Chi-square، Independent t-test، ANOVA و توسط نرم‌افزار آماری SPSS تحت تحلیل قرار گرفته‌اند.

یافته‌ها

از ۳۶ مورد بیمار کاوازاکی، ۲۶ نفر (۷۲٪) مذکر و ۱۰ نفر (۲۸٪) مؤنث بودند. حداقل و حداکثر سن مبتلایان به ترتیب ۲ ماه و ۸ سال و میانگین سنی ۳۱ ماه بود. میانگین مدت تب ۷/۹ روز و میانگین مدت بستری ۶/۴ روز بود.

شایعترین یافته بالینی تب بود که در تمام بیماران وجود داشت. شیوع علائم دیگر به ترتیب التهاب مخاط ۸۳٪، لنفادنوپاتی ۷۵٪، راش پوستی ۵۵٪ و ادم و تغییرات اندامها در ۵۰٪ بیماران دیده شد. در ۲۱٪ بیماران در سونوگرافی شکم انجام شده درگیریهای مختلف کیسه صفرا گزارش شد. در اکوکاردیوگرافی اولیه انجام شده در ۱۴ بیمار (۳۸/۸٪) درگیری قلبی گزارش شد و مابقی (۶۱/۲٪) اکوکاردیوگرافی نرمال داشتند. این افراد در پیگیریهای بعدی نیز اکوکاردیوگرافی نرمال داشتند. از بین افرادی که اکوکاردیوگرافی غیرطبیعی داشتند؛ ۸۵٪ درگیری آنوریسمال و ۱۵ درصد سایر درگیریهای قلبی به صورت نارسائی دریچه میترا (MR)، نارسائی دریچه تری‌کوسپید (TR) و افیوژن پریکاردیال داشتند.

همه بیماران یک نوبت ایمونوگلوبولین وریدی با دوز 2gr/kg دریافت کردند تنها یک بیمار (۲/۷٪) به بیش از یک نوبت ایمونوگلوبولین (۳ نوبت) جهت درمان نیاز پیدا کرد. میزان مرگومیر در این مطالعه ۲/۷٪ (یک بیمار) بود که این بیمار نیز پس از اقدامات درمانی و آنژیوگرافی کاندید جراحی شد و چند ساعت پس از جراحی CABG درگذشت.

جدول ۱ یافته‌های پاراکلینیک نشانه‌های التهابی را در بیماران مورد مطالعه در دو گروه با درگیری قلبی و

کرونر و تنظیم نوع و مدت درمان با توجه به درگیری قلبی، عوامل مختلفی مورد توجه قرار گرفته‌اند. ارتباط پارامترهای التهابی از جمله ESR، CRP، میزان آمیلوئید سرم (۱، ۲)، LDH و میزان هموگلوبین (۳)، تعداد گلبولهای سفید، سلولهای Band (۴) و Plasminogen Activator Inhibitor-1 (۵) با درگیری کرونر تحت بررسی‌های مختلفی مورد آزمون قرار گرفته است. هر چند در این مطالعات نتایج مختلفی بدست آمده و حتی ارتباطی نیز در مواردی یافت نشده است (۶).

هدف این مطالعه بررسی رابطه بین پارامترهای التهابی ESR، CRP و پلاکت با درگیری قلبی در بیماران کاوازاکی بستری در بخش عفونی و قلب بیمارستان کودکان بهرامی تهران بود.

مواد و روشها

این تحقیق یک مطالعه Case Series است که در طی سال‌های ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۳ در بیمارستان کودکان بهرامی تهران انجام شد. در این مطالعه تمام افرادی که معیارهای تشخیصی کاوازاکی (شامل: تب بالای پنج روز، لنفادنوپاتی، راش جلدی) را داشتند وارد مطالعه شدند. تعداد کل بیماران مورد مطالعه در این طرح ۳۶ مورد بود. در تمام بیماران آزمایشات پاراکلینیک مختلف شامل CBC، ESR و CRP، سونوگرافی شکم و اکوکاردیوگرافی انجام شد. تمامی آزمایشات توسط یک تیم آزمایشگاهی واحد انجام شد. تمام بیماران تحت درمان با ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG) با دوز 2gr/kg و آسپیرین با دوز 80-100 mg/kg قرار گرفتند. ایمونوگلوبولین وریدی مصرفی حداکثر تا ۱۲ ساعت بس از بستری شدن تجویز شد.

برای هر بیمار حداقل دو نوبت اکوکاردیوگرافی یکی در بدو بستری و یکی نیز پس از ترخیص و هنگام مراجعه جهت پیگیری بیماری در ۴ هفته بعد از ترخیص به عمل آمد. تمام اکوکاردیوگرافی‌ها توسط تنها یک نفر دارای فوق تخصص قلب کودکان انجام شده است.

میزان CRP به صورت کیفی و با درجه‌بندی منفی، +۱، +۲، +۳ و +۴ گزارش شد، ESR و پلاکت نیز به صورت کمی گزارش گردیدند. درگیری قلبی براساس قطر دیلاتاسیون آنوریسم به ۳ دسته mild، moderate و Sever تقسیم شد. در گروه mild

شکل‌های مختلف می‌باشد که شایع‌ترین آنها درگیری سرخرگ‌های کرونری می‌باشد. درمان مناسب و به موقع آنوریسم و ترمبوز حاصل از آن در عروق کرونر می‌تواند در کاهش مورتالیتت بیماری سهم به سزایی داشته باشند. از سایر درگیریهای قلبی می‌توان به گرفتاری دریچه‌های قلبی، میوکاردیت، پریکاردیت اشاره کرد.

در این مطالعه ۳۸/۹٪ بیماران علیرغم درمان در فاز حاد درگیری قلبی داشتند که از آمار مطالعات دیگر بیشتر است. بر اساس آمارهای موجود تقریباً ۱۵ تا ۲۰ درصد موارد درمان نشده مبتلا به ناهنجاری کرونری در فاز حاد خواهند شد [۸]. تأخیر در مراجعه و به تبع آن تأخیر در شروع درمان می‌تواند از علل آمار بالا در این مطالعه باشد. همچنین همین مرحله است که بالاترین خطر مرگ ومیر را دارد.

تلاش‌های فراوانی جهت مشخص کردن عامل یا عواملی که می‌توانند منجر به درگیری کرونری شوند انجام شده است. پارامترهای التهابی (از جمله ESR، CRP و پلاکت) در فاز حاد بیماری اغلب بالا می‌روند که توسط آزمونهای آزمایشگاهی قابل اندازه‌گیری هستند. در صورت یافتن رابطه آماری قابل قبول بین میزان کمی پارامترهای التهابی با درگیری بعدی قلبی می‌توان

بدون درگیری قلبی نشان می‌دهد. همانگونه که در جدول مشخص است CRP در ۸۳٪ بیماران و ESR بالاتر از ۹۰ در ۵۵٪ و پلاکت بیش از ۵۵۰ هزار در ۳۳٪ بیماران مشاهده شد.

چهارده بیمار (۳۸/۹٪) درگیری قلبی را در فاز حاد نشان دادند که در ۵۰٪ موارد درگیری به صورت خفیف، ۳۵/۷٪ به صورت متوسط و ۱۴/۳٪ به صورت شدید بود. مقایسه نتایج نشانه‌های التهابی شامل CRP، ESR و ترومبوسیتوز در دو گروه بیماران با تغییرات اکوکاردیوگرافیک و افراد طبیعی در جدول ۱ نشان داده شده است.

در تحلیل انجام شده با استفاده از آزمونهای آماری ارتباط معنی‌داری بین ESR، CRP و پلاکت با درگیری قلبی یافت نشد.

بحث

بیماری کوازاکی بیماری حاد تب‌داری است که ارگان‌های مختلفی را درگیر می‌کند. این بیماری سرخرگهای متوسط را مبتلا می‌نماید و در نژاد زرد شیوع بالاتری دارد. در میان درگیری سیستم‌های مختلف درگیری دستگاه قلبی-عروقی یکی از مهمترین موارد مشکل آفرین است. درگیری قلبی در کوازاکی به

جدول ۱- فراوانی پارامترهای التهابی (ESR، CRP و تعداد پلاکت) در بیماران کوازاکی با و بدون درگیری قلبی

نشانه التهابی	میزان	در مجموع	با درگیری قلبی	بدون درگیری قلبی	P-Value
ESR	> ۹۰	۲۰ (۵۵/۵٪)	۱۰ (۷۱/۴۳٪)	۱۰ (۴۵/۴٪)	0.38
	۴۰-۹۰	۱۵ (۴۱/۶٪)	۳ (۲۱/۴۳٪)	۱۲ (۵۴/۶٪)	
	۲۰-۴۰	۱ (۲/۷٪)	۱ (۷/۱۴٪)	۰	
	بیش از ۲۰	۰	۰	۰	
CRP	۴+	۲ (۵/۵٪)	۱ (۷/۱۴٪)	۱ (۴/۵٪)	0.16
	۳+	۶ (۱۶/۷٪)	۵ (۳۵/۷۲٪)	۱ (۴/۵٪)	
	۲+	۱۳ (۳۶/۱٪)	۴ (۲۸/۵۷٪)	۹ (۴۱٪)	
	۱+	۹ (۲۵٪)	۳ (۲۱/۴۳٪)	۶ (۲۷/۳٪)	
	منفی	۶ (۱۶/۷٪)	۱ (۷/۱۴٪)	۵ (۲۲/۷٪)	
میزان پلاکت ها	۱۵۰-۴۵۰ هزار	۱۳ (۳۶/۱٪)	۳ (۲۱/۴۳٪)	۱۰ (۴۵/۴٪)	0.11
	۴۵۰-۵۵۰ هزار	۸ (۲۲/۲٪)	۱ (۷/۱۴٪)	۷ (۳۱/۸٪)	
	۵۵۰-۷۵۰ هزار	۱۲ (۳۳/۳٪)	۸ (۵۷/۱۴٪)	۴ (۱۸/۳٪)	
	بیش از ۷۵۰ هزار	۳ (۸/۳٪)	۲ (۱۴/۲۹٪)	۱ (۴/۵٪)	

که درگیری عروق کرونر داشتند CRP +۲ و بالاتر داشتند ولی برخلاف مطالعات گذشته در این مطالعه ارتباطی بین درگیری عروق کرونر و مثبت بودن CRP بدست نیامد. انجام آزمایش کیفی CRP می‌تواند دلیلی بر اختلاف یافته‌های این مطالعه با مطالعات دیگر باشد.

مشخص شده است که Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) نقش مهمی در شکل‌گیری آنوریسم کرونری بازی می‌کند. میزان این ماده در سرم مبتلایان به کاوازاکی بالا است که با درمان ایمونوگلوبولین وریدی کاهش می‌یابد. در صورتی که میزان PAI-1 در مبتلایان به درگیری کرونری قبل و بعد از درمان یکسان است [۱۵].

عدم ارتباط معنی‌دار بین پارامترهای التهابی و درگیری عرق کرونر قلبی با نتایج مطالعه Marsha و همکاران همخوانی دارد [۱۶]. در مطالعات دیگر کمتر به ارتباط بین ESR و درگیری کرونر پرداخته شده است.

محدودیتها

مهمترین عامل محدود کننده این طرح محدودیت زمانی ۲۴ ماهه و به تبع آن تعداد کم بیماران بررسی شده بود. زمان متفاوت شروع درمان در بیماران مورد مطالعه با ایمونوگلوبولین وریدی عامل دیگری است که ممکن است در بروز یا عدم بروز درگیری عروق کرونر تأثیر داشته باشد که در این مطالعه مورد بررسی قرار نگرفت.

نتیجه‌گیری و پیشنهاد

در این مطالعه ارتباطی بین پارامترهای ESR، CRP و تعداد پلاکت با درگیری عروق کرونر یافت نشد. این یافته نمی‌تواند به معنی عدم وجود ارتباط باشد. لذا توصیه می‌شود این مطالعه به صورت چند مرکزی و مدت زمان طولانی‌تر انجام شود. همچنین توصیه می‌شود در بررسی مجدد سایر آزمایشات پاراکلینیک از جمله LDH و آلبومین سرم و PAI-1 نیز مورد بررسی قرار گیرد.

از این موارد به عنوان عوامل پیشگویی کننده (Predictor) درگیری کرونری استفاده نمود و نسبت به درمان مناسب و به موقع بیماران اقدام کرد.

تاکنون بالای یکصد هزار مورد ابتلا به کاوازاکی از ۳۵ سال قبل (زمان اولین گزارش) در ژاپن گزارش شده است که هنوز عوارض کرونری به صورت پایا تا سالها پس از رخداد بیماری همچنان پا بر جا هستند. از این رو پیش‌بینی درگیری کرونری در بیماران کاوازاکی بسیار حائز اهمیت است. در مطالعه‌ای که بین سالهای ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۱ در کره جنوبی انجام شد عوامل خطر درگیری کرونری را جنس مذکر، علائم آتیپیک بیماری، عدم درمان با ایمونوگلوبولین وریدی، عدم پاسخگویی به درمان با ایمونوگلوبولین وریدی و داشتن تب بالا به مدت طولانی‌تر قبل از شروع درمان ذکر نمودند [۱۴]. در این مطالعه نیز حدود دو سوم بیماران جنس مذکر داشته و میانگین سنی آنان نیز بالا بود که می‌تواند دلیلی بر شیوع بالای درگیری قلبی باشد.

مطالعه انجام شده توسط F. Marico و همکاران نشان داد CRP بالای ۱۰ میلی‌گرم، LDH بالای ۵۹۰ واحد بین المللی (IU) و هموگلوبین بالای ۱۰ می‌توانند نشان دهنده عدم پاسخگویی مناسب به درمان ایمونوگلوبولین وریدی و بدنبال آن عوارض کرونری باشد [۱۱]. همچنین تعداد گلبولهای سفید خون (WBC) و ترکیب آن نیز می‌تواند در پیش‌بینی درگیری عروق کرونر کمک کننده باشد براساس مطالعات انجام شده بالاتر بودن میزان گلبولهای سفید خون و سلولهای Band در فاز حاد و نوتروفیل بالای ۷۵٪ به همراه باند بالای ۱۰٪ کل نوتروفیل‌ها و یا نوتروفیل بالای ۵۰٪ به همراه باند بالای ۵۰٪ کل نوتروفیل‌ها و نیز پلاکت بالای ۳۵۰۰۰۰ جزء موارد پر خطر محسوب می‌شوند [۱۹].

در بررسی که در سال ۲۰۰۵ توسط Yoshihida و همکاران انجام شد ارتباط معنی‌داری بین میزان آمیلوئید A سرم و CRP با عوارض کرونری در کاوازاکی نشان داده شده است [۲۱]. هر چند در این مطالعه ۷۰٪ بیماران

Relationship between ESR, CRP, platelet count and coronary artery disease in Kawasaki disease

AA Rahbari-Manesh MD, Ass Prof of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences

P Salamati MD, Ass Prof of Social Medicine, Tehran University of Medical Sciences

S Ghaforian MD, Ass Prof of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences

M Zekavat MD, Pediatrics Resident, Tehran University of Medical Sciences

Abstract

Background: Cardiac involvement that persists after Kawasaki disease is a major problem in the course of disease and it is the leading cause of death. The aim of this study is to investigate the relationship between inflammatory markers (CRP, ESR, PLT) that are potential mediators for atherogenesis at the onset of disease and coronary involvement as a sequelae and also the incidence of clinical manifestation in Kawasaki disease.

Methods: A case-series study was performed to test the hypothesis that late coronary involvement is associated with elevated level of CRP, ESR & PLT at the onset of Kawasaki disease. A total of 36 patients (26 male and 10 female) were studied. All of them were treated with IVIG, and coronary involvement was studied with Echocardiography.

Results: Levels of CRP, ESR and PLI were measured in all patients. Among 14 patients (38%) that had coronary involvement ESR level was above 90 in 71% patients, CRP levels were elevated in 92.9% and PLT count was elevated in 73% of patients. The results were analyzed by ANOVA, chi-square and Independent t-test and demonstrated that there is no valuable association between the level of ESR ($p=0.38$), CRP ($p=0.16$), PLT count ($p=0.11$), and cardiac involvement. Among 36 patients the clinical manifestations were as follow: fever (100%). Oropharyngeal mucosal inflammation (88%). (lymphadenopathy (75%), skin rash (55%) and edema of the extremities (50%).

Conclusion: The results demonstrate that there is no statistical association between the level of ESR, CRP and PLT with late cardiac involvement. It seems that further investigations in longer period of time are needed to confirm the relation between cardiac involvement and these laboratory tests.

* Correspondence author,
Address: Bahram Hospital,
Damavand St, Tehran,
I.R.Iran.
E-mail:
zekavat_md@yahoo.com

Keywords: Kawasaki disease, ESR, C- Reactive Protein, CRP, Platelet, Coronary artery

REFERENCES

1. Marico F, Makiko K, Keiko H, et al. Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose (gamma)-globulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. *J Pediatr* 2000; 137(2): 172-6.
2. Yoshihide M, Hirofumi S, Hidetoshi H, et al. Elevated levels of high-sensitivity C-Reactive Protein and serum amyloid, A late after Kawasaki disease: association between inflammation and late coronary sequelae in Kawasaki disease. *Circulation* 2005;111(1):38-43.

3. Mmasaaki M, Tomoyuki I, Kiyoshi Y, et al. Predictors of coronary artery lesions after intravenous (gamma)-globulin treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2000;137(2):177-80.
4. Lee J, Lee K, Son C, et al. Factors predisposing to the coronary artery risk in Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2003; 53(1):172-6.
5. Hideaki S, Toshiki K, Hironori N, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 in patients with Kawasaki disease: diagnostic for prediction of coronary artery lesions and implication for a new mode of therapy. *Pediatr Res* 2003;53(6): 983-8.
6. Anderson MS, Burns J, Treadwell TA, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein discrepancy and high prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2001. 20(7):698-702.
7. Berck BC, Weintroub WS, Alenander RW. Elevation of C-reactive protein in active coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1990; 132; 196-200.
8. Rkashi M. Kawasaki syndrome. In: Allen HD, Gutgessel HP, Clark EB, et al. *Moss and Adam's Heart Disease in Infant, Children and Adolescent*. Vol 2, 6th ed. Philadelphia, Lippincot, Williams & Wilkins. 2001 Pp:1216-25.
9. Beiser AJ, Takahashi M, Baker A. Predictive instrument for coronary artery aneurysm in Kawasaki disease, U.S Multi Centric Kawasaki disease study group. *AM J Cardiol* 1998;81(91:11)6-20