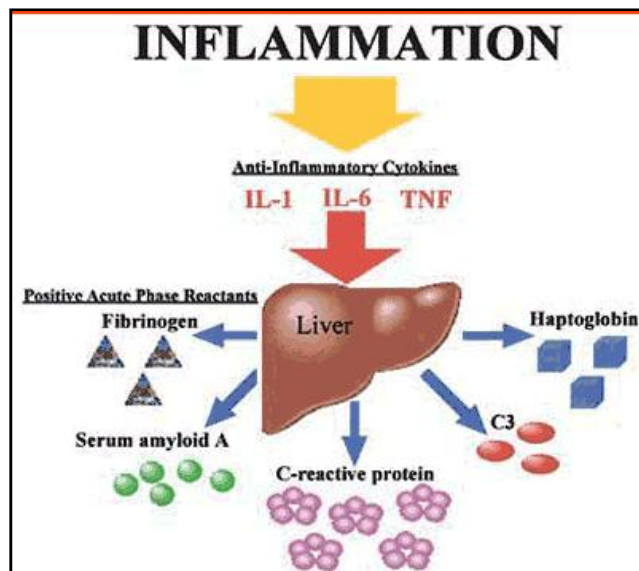


## مروری مختصر بر پروتئین‌های فاز حاد

- علی شادمان فرد – کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی مرکز آموزشی و درمانی دکتر فاطمی اردبیل )
- حافظ عزیزپور- کارشناس علوم آزمایشگاهی مرکز آموزشی و درمانی علوی اردبیل )
- عسگر هوشمندی – کارشناس ارشد پرستاری مرکز آموزشی و درمانی علوی اردبیل )
- دکتر جلال حسن‌زاده خیابوی- پزشک عمومی مرکز بهداشت مشگین شهر )
- دکتر رضا فخری خیابوی- پزشک عمومی مرکز بهداشت مشگین شهر )
- سعید شیرین‌زاده- کارشناس علوم آزمایشگاهی مرکز آموزشی و درمانی دکتر فاطمی اردبیل )
- احمد گل‌محمدی دوکش- کاردان علوم آزمایشگاهی مرکز آموزشی و درمانی امام خمینی (ره) اردبیل )



## مقدمه

پروتئین‌های فاز حاد پروتئین‌هایی هستند که سطح آن‌ها در آسیب‌های بافتی مانند تروما، آنفارکتوس میوکارد، عفونت‌های حاد، سوختگی‌ها، التهاب مزمن (بیماری کرون، آرتریت روماتوئید و بدخیمی) تغییر می‌کند. پاسخ فاز حاد، کلی و غیراختصاصی می‌باشد. تفسیر نتایج حاصل از آن تنها زمانی میسر است که اطلاعات کامل بالینی فرد، در دسترس باشد.

بنظر می‌رسد عامل اصلی در تحریک تولید پروتئین‌های فاز حاد سیتوکین‌های التهابی مثل اینترلوکین ۱ و اینترلوکین ۶ و تومور نکروزینگ فاکتور آلفا ( $TNF \alpha$ ) باشند.

**پروتئین‌های فاز حاد شامل موارد ذیل هستند:**

C-reactive protein (CRP) )

Alpha-1 acid glycoprotein )

Alpha-1 antitrypsin )

Haptoglobins )

Ceruloplasmin )

Serum amyloid A )

Fibrinogen )

Ferritin )

Complement components C3, C4 )

حال به شرح مهم‌ترین پروتئین‌های فاز حاد می‌پردازیم.

## ۱- سرعت رسوب گلبول قرمز ( ESR ) یا Erythrocyte sedimentation rate

ESR میزان سرعت رسوب گلبول‌های قرمز را در یک ستون اندازه‌گیری می‌کند. این تست یک شاخص غیرمستقیم از غلظت پروتئین فاز حاد محسوب می‌شود (به‌ویژه به غلظت فیبرینوژن بستگی دارد). این تست حساس بوده ولی شاخص غیراختصاصی از تغییر پروتئین پلاسما است که نتیجه التهاب و یا آسیب بافتی می‌باشد.

نتایج تست ESR با تغییرات هماتوکریت، اختلالات گلبول قرمز (مانند گلبول داسی شکل) و تأخیر در انجام تست (نمونه باید حداکثر طی ۴ ساعت آنالیز و اندازه گیری شود)، تحت تأثیر قرار می گیرند. بنابراین این تست نسبت به ویسکوزیته پلاسما، کمتر قابل اعتماد است.

همچنین نتایج این تست توسط سن، جنس، چرخه قاعدگی، بارداری و داروها (استروئیدها steroids)، تحت تأثیر قرار می گیرد.

میزان نرمال ESR، امکان وجود بیماری را منتفی نمی کند. افزایش کم ESR مثل ۲۰ تا ۳۰ میلی متر بر ساعت، جای نگرانی زیادی ندارد ولی ESR بالای ۱۰۰ میلی متر بر ساعت قابل توجه بوده و نشان دهنده ای این است که بدن با مشکل مواجه می باشد.

### ESR بالا نشانگر:

۱) هرگونه اختلال التهابی مانند (عفونت، روماتیسم)،

۲) بیماری سل

۳) پاسخ اولیه در آنفارکتوس میوکارد

۴) کم خونی

۵) روماتیسم پلی میالژی یا آرتریت گذرا

### ESR پایین نشانگر:

۱) پلی سیمی

۲) پایین بودن غلظت فیبرینوژن در خون

۳) نارسایی احتقانی قلبی

۴) اسفروسیتوز

۵) سلول های داسی شکل

ESR بسیار مفیدتر از پروتئین واکنش دهنده C (CRP) برای تشخیص و کنترل روماتیسم پلی میالژی یا آرتریت گذرا بوده و همچنین تست ESR در زمان عود بیماری یا بازگشت به حالت اول، بیشتر بالا می ماند.

استفاده همزمان از CRP و ESR در بررسی شدت بیماری التهابی حاد لگنی مفید واقع می شود.

افزایش ESR، مارکری برای بیماری عروق کرونر قلب می‌باشد.

## ۲- ویسکوزیته پلاسما (Plasma viscosity)

این تست حساس بوده ولی شاخص غیراختصاصی از تغییر پروتئین پلاسما است که نتیجه‌ی التهاب و یا آسیب بافتی می‌باشد. این تست، اطلاعاتی مشابه ESR به ما می‌دهد.

افزایش موازی با تست ESR دارد، ولی ویسکوزیته پلاسما تحت تأثیر تغییرات هماتوکریت (مثل آنمی، پلی‌سیتمی) و تأخیر در انجام تست، قرار ندارد. از این رو ویسکوزیته پلاسما نسبت به ESR، بیشتر استفاده شده و قابل اعتمادتر است.

تحت تأثیر جنس قرار ندارد ولی با تغییر سن، تغییر می‌کند (اما کمتر از ESR) و نیز تحت تأثیر ورزش و بارداری نیز قرار دارد.

سطح افزایش یافته‌ی آن معمولاً نشان‌دهنده‌ی وجود زمینه‌ی پاتولوژی است، ولی سطح کاهش یافته‌ی آن را می‌توان نادیده گرفت.

استفاده از این تست برای کنترل سندرم هیپروویسکوزیته (مثل میلوما) بهتر از ESR می‌باشد.

حساسیت و اختصاصیت این تست بهتر از ESR و CRP در افتراق بین آرتریت روماتوئید فعال و غیرفعال می‌باشد.

افزایش ویسکوزیته پلاسما و هیپرفیبرینوژنمی (hyperfibrinogenemia) ریسک فاکتورهایی برای عوارض جانبی پس از آن در آنژین ناپایدار (unstable angina) و سکته‌ی مغزی می‌باشد.

ویسکوزیته پلاسما در رابطه با پیشرفت بیماری انسداد عروق محیطی (peripheral occlusive vascular disease) و ارتباط با مراحل بالینی این بیماری، افزایش می‌یابد.

## ۳- پروتئین واکنش‌دهنده C (CRP)

یک پروتئین فاز حاد است که در اختلالات بافت همبند (connective tissue disorders) و بیماری نئوپلاستیک (neoplastic disease)، افزایش می‌یابد. به‌طور کلی توسط عفونت‌های باکتریایی افزایش یافته و در عفونت‌های ویروسی به میزان کمتری افزایش می‌یابد.

تست CRP بهتر از تست ESR در کنترل تغییرات سریعی که به فیبرینوژن و یا سطح ایمونوگلوبولین‌ها بستگی ندارد، است و تحت تأثیر تعداد و شکل گلبول‌های قرمز قرار نمی‌گیرد.

نام این تست از توانایی واکنش با پلی‌ساکارید C استرپتوکوک پنومونیه (*Streptococcus pneumoniae*) می‌آید، اما همچنین می‌تواند به کروماتین موجود در کمپلکس DNA - هیستون هسته، متصل شود. با یک بار اتصال، قادر است مسیر کمپلمان کلاسیک را فعال کند.

غلظت CRP پس از ۷ روز از درمان مناسب برای مننژیت باکتریایی به میزان نرمال بازمی‌گردد، در صورتی که هیچ عوارضی ایجاد نشده باشد. کنترل پیاپی سرم و غلظت CRP-CSF نیز می‌تواند مفید باشد.

تست CRP غیراختصاصی بوده، بنابراین سودمندی بالینی آن محدود است، خصوصاً زمانی که بحث تشخیص در میان باشد. تست CRP برای کنترل روند بیماری در شرایط خاص مفید است (به‌طور مثال آرتریت روماتوئید، عفونت و یا بدخیمی) و به‌عنوان یک مارکر پیش‌آگهی برای شرایطی چون پانکراتیت حاد استفاده می‌شود.

افزایش در CRP ممکن است ناشی از موارد زیر باشد:

(۱) اختلالات التهابی مثل آرتریت التهابی، واسکولیت و بیماری Crohn

(۲) آسیب بافتی یا نکروز مثل سوختگی‌ها، نکروزیس (مرگ سلولی)، انفارکتوس میوکارد، آمبولی ریوی.

(۳) عفونت‌ها به‌ویژه عفونت‌های باکتریایی:

۱-۳: افزایش قابل توجه سطح CRP در طول التهاب حاد و نیز می‌تواند نشان‌دهنده وجود بیماری التهابی یا عفونی، بخصوص در کودکان باشد.

۲-۳: اختصاصیت پایین این تست مانع آن می‌شود که به‌عنوان یک بیومارکر سپسیس (عفونت خون) در بزرگسالان، بکار گرفته شود، هرچند این تست به‌طور متداول برای غربالگری سپسیس (sepsis) در نوزادان استفاده می‌شود.

بدخیمی )

رد پیوند )

افزایش اندک و یا بدون تغییر آن در استئوآرتریت (osteoarthritis)، لوپوس اریتماتوی سیستمیک SLE یا (systemic lupus erythematosus)، لوسمی، آنمی، پلی سیتمی، عفونت ویروسی، کولیت اولسراتیو (ulcerative colitis)، بارداری، استروژن یا استروئیدها، دیده می شود.

شواهدی مبنی بر وجود CRP افزایش یافته و ارتباط آن با ریسک فاکتور مهم بیماری آترواسکلروزیس وجود دارد. سطح CRP بالا می تواند مرتبط با پیش آگهی ضعیف تری برای بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد باشد. با این حال هنوز نقش CRP در بیماری آترواسکلروزیس، بحث برانگیز است.

همچنین تست CRP نشان داده است که نقش پیشگویانه برای پیشرفت بیماری دیابت نوع ۲ دارد (حتی بعد از تعدیل وزن بیمار). همین طور ادعا شده که افزایش سطح CRP برای هر نشانه ای از حضور سندرم متابولیک، دیده می شود.

#### ۴- فریتین (Ferritin)

فریتین یک کمپلکس پروتئین-آهن است که در اغلب بافت ها یافت می شود اما به طور اختصاصی در مغز استخوان و سیستم رتیکولاندوتلیال دیده می شود. فریتین یک پروتئین فاز حاد بوده و می تواند در التهاب، بدخیمی یا سرطان و بیماری کبدی افزایش یابد.

فریتین یک پروتئین ذخیره کننده ی اولیه ی آهن است و اغلب برای تعیین وضعیت آهن بیماران استفاده می شود. اگرچه، در زمان وجود هر یک از عوامل افزایش دهنده ی فریتین (که در بالا ذکر شد)، این تست به عنوان یک تست مناسب برای تعیین ذخیره ی آهن استفاده نمی شود.

فقط ۱۰ درصد از موارد سطوح افزایش یافته ی فریتین، ناشی از افزایش آهن اضافی می باشد. مصرف مداوم الکل، سندرم متابولیک، چاقی، دیابت، سرطان، عفونت و شرایط التهابی، مواردی هستند که ۹۰ درصد سطوح افزایش یافته ی فریتین را تشکیل می دهند.

#### ۵- هاپتوگلوبین (Haptoglobin)

هاپتوگلوبین یک گلوبولین آلفا دو (alpha-2 globulin) بوده که وظیفه ی آن حذف هموگلوبین آزاد پلاسما می باشد. پس زمانی که همولیز رخ دهد، سطح هاپتوگلوبین کاهش می یابد.

همچنین هاپتوگلوبین یک پروتئین فاز حاد محسوب می شود. هاپتوگلوبین در این موارد افزایش می یابد: سرطان (بخصوص سرطان ثانویه استخوان)، التهاب، تروما، جراحی، درمان استروئیدی و یا آندروژنی و همچنین دیابت.

## ۶- سرم آمیلوئید A (Serum amyloid A)

- از خانواده آپولیپوپروتئین‌ها بوده و به وسیله کبد تولید شده و در طول فاز حاد التهاب ترشح می‌شود.
- از وظایف Serum amyloid A، انتقال کلسترول به کبد برای ترشح در داخل صفرا، جذب سلول‌های ایمنی به محل التهاب و القای تولید آنزیم‌هایی است که منجر به کاهش بروز آمیلوئیدوز، آترواسکلروزیس و آرتریت روماتوئید می‌شوند.

## ۷- سرولوپلاسمین (Ceruloplasmin)

- گلیکوپروتئینی است که در کبد سنتز شده و بیش از ۹۰ درصد مس پلاسمای خون را حمل کرده یا به بافت‌ها انتقال می‌دهد.
- تست سرولوپلاسمین می‌تواند میزان این گلیکوپروتئین را در بدن اندازه‌گیری کند. این تست اغلب در تشخیص بیماری ویلسون که یک اختلال ژنتیکی است بکار می‌رود.

## ۸- آلفا ۱- اسید گلیکوپروتئین (Alpha-1 acid glycoprotein)

- پروتئینی با وزن مولکولی ۴۱ تا ۴۳ کیلودالتون بوده و بشدت گلیکوزیله شده است (تا ۴۵ درصد)
- یک پروتئین فاز حاد در تمام پستانداران می‌باشد. غلظت سرمی آن در مدت پاسخ فاز حاد چندین برابر افزایش می‌یابد.
- نقش بیولوژیکی این پروتئین هنوز روشن نیست. تعدادی از فعالیت‌های آن روی سلول‌های مختلف ایمنی توصیف شده است.

## ۹- آلفا ۱- آنتی تریپسین (Alpha-1 antitrypsin)

- یک گلیوپروتئین است که به‌طور عمده در کبد ساخته می‌شود. مهارکننده سرین پروتئاز است.
- نقش اصلی آن تعدیل فعالیت آنزیم neutrophil-protease در ریه می‌باشد. کمبود آن شایع‌ترین اختلالات ارثی در میان سفیدپوستان می‌باشد.

اندام‌هایی که در اثر کمبود این پروتئین گرفتار می‌شوند ریه‌ها و کبد می‌باشند.

### References:

1. Tidy Colin, Bonsall Adrian: Acute-phase Proteins, CRP, ESR and Viscosity. Available from Google.com(patient.info/doctor), 2014.
2. Sachin Jain, Vidhi Gautam, Sania Naseem: Acute-phase proteins: As diagnostic tool. J Pharm Bioallied Sci, (1):118-127, 2011.
۳. Tidy Colin :Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. Available from Google.com(patient.info/doctor), 2016.
4. Hochepped T, Berger FG, Baumann H, Libert C: Alpha(1)-acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. Cytokine Growth Factor Rev,14(1):25-34, 2003.