

## بررسی ارتباط سطح سرمی سرولوپلاسمین با بیماری عروق کرونری قلب

کمال خادم وطنی<sup>۱</sup>، محمدحسن خادم انصاری<sup>۲</sup>، سولماز الوفی<sup>۳</sup>، علی شکیبی<sup>۴</sup>، علیرضا رستمزاده<sup>۵</sup>، بهنام عسکری<sup>۶</sup>، مریم مهرپویا<sup>۷</sup>، مژگان حاج احمدی پور رفسنجانی<sup>۸</sup>، میرحسین سیدمحمدزاد<sup>۹\*</sup>

تاریخ دریافت ۱۳۹۴/۰۷/۰۷ تاریخ پذیرش ۱۳۹۴/۰۹/۱۰

### چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** بیماری‌های قلبی و عروقی عمده‌ترین علل مرگ‌ومیر در کشورهای توسعه یافته می‌باشد که از این میان بیماری‌های عروق کرونری به‌عنوان کشنده‌ترین آن‌ها شناخته شده است. سرولوپلاسمین یک آنزیم فروکسیداز با دو عملکرد اکسیداتیو و آنتی‌اکسیدان است که از دیدگاه بعضی از مطالعات می‌تواند با افزایش اکسیداسیون LDL در بروز و تشدید آترواسکلروزیس دخالت داشته باشد. باین‌حال به نظر می‌رسد برخی عوامل نظیر هیپرتانسیون، هیپرلیپیدمی، دیابت، التهاب‌های حاد و مزمن، نارسایی قلبی اثر مخدوش‌کنندگی در سطوح سرولوپلاسمین داشته باشد. لذا در این مطالعه با حذف عواملی که می‌توانست بر بروز نتایج اثرگذار باشد، نقش سرولوپلاسمین سرم را به‌عنوان عامل خطر مستقل در بروز بیماری‌های عروق کرونری بررسی نمودیم.

**مواد و روش کار:** در این مطالعه همبستگی - مقایسه‌ای از نوع مورد - شاهدی ۴۳ نفر از بین بیماران بستری در بیمارستان سیدالشهدای ارومیه که بیماری آن‌ها (تنگی بیش از ۷۵ درصد حداقل در یکی از عروق کرونری) توسط آنژیوگرافی تأیید شده بود، به‌عنوان گروه مورد و به تعداد مساوی با آن، افرادی با آنژیوگرافی نرمال به‌عنوان گروه کنترل وارد طرح شدند. افرادی حاملگی، مصرف قرص‌های ضدبارداری، لنفوم، آرتریت روماتوئید، بیماری آلزایمر، اسکیزوفرنی، بیماری‌های وسواسی، دیابت، سیگاری‌های قهار (Heavy smokers) نارسایی قلبی شدید و متوسط ( $EF < 40\%$ ) از مطالعه خارج شدند. با توجه به مؤثر بودن دیس لیپیدمی و هیپرتانسیون دو گروه از نظر این متغیرها همسان شدند. سطح سرمی سرولوپلاسمین افراد شرکت‌کننده اندازه‌گیری و بین دو گروه مقایسه شد.

**یافته‌ها:** میانگین سطح سرمی سرولوپلاسمین در گروه بیمار  $0.298 \pm 0.115 \text{ g/L}$  و در گروه کنترل  $0.281 \pm 0.081 \text{ g/L}$  به‌دست آمد که در مقایسه تفاوت معنی‌دار آماری بین دو گروه وجود نداشت. میانگین سطح سرمی سرولوپلاسمین در دو گروه به تفکیک جنسیت نیز انجام شد که تفاوت معنی‌داری به دست نیامد. **بحث و نتیجه‌گیری:** با حذف عوامل تأثیرگذار در سطح سرمی سرولوپلاسمین و ریسک فاکتورهای آترواسکلروزیس، بالا بودن سطح سرولوپلاسمین سرم عامل خطر مستقل برای بیماری‌های عروق کرونری نمی‌باشد.

**کلیدواژه‌ها:** سرولوپلاسمین، بیماری عروق کرونری، آترواسکلروزیس

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و ششم، شماره یازدهم، ص ۹۹۲-۹۸۴، بهمن ۱۳۹۴

آدرس مکاتبه: ارومیه، مرکز آموزشی و درمانی سیدالشهدا، تلفن: ۰۹۱۴۳۴۵۸۳۷۷

Email: hmohammadzad@gmail.com

<sup>۱</sup> متخصص قلب و عروق، فلوشیپ اکوکاردیوگرافی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۲</sup> استاد، گروه بیوشیمی بالینی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۳</sup> دکتری عمومی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۴</sup> کارشناس پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۵</sup> متخصص قلب و عروق، فلوشیپ اکوکاردیوگرافی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۶</sup> فوق تخصص جراحی قلب - استادیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۷</sup> متخصص قلب، استادیار، فلوشیپ اینترونشنال کاردیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۸</sup> متخصص قلب و عروق، فلوشیپ اینترونشنال کاردیولوژی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۹</sup> متخصص قلب و عروق، فلوشیپ الکتروفیزیولوژی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

## مقدمه

بیماری‌های قلبی و عروقی<sup>۱</sup> شایع‌ترین علت مرگ‌ومیر و علت حدود ۳۰ درصد از مرگ‌ها در سراسر جهان است که نزدیک به ۴۰ درصد در کشورهایی با درآمد بالا و متوسط درگیر می‌باشند (۱). از این میان بیماری‌های عروق کرونری<sup>۲</sup> به‌عنوان کشنده‌ترین بیماری‌های قلبی و عروقی شناخته شده و بیش از ۵۰ درصد مرگ‌های قلبی را به خود اختصاص می‌دهد (۲). در ایران میزان شیوع بیماری‌های قلبی ۲۵ تا ۴۵ درصد و میزان شیوع بیماری‌های عروق کرونری ۲۱/۸ درصد گزارش شده است (۳،۴). این بیماری‌ها عامل یک‌سوم از مرگ افراد بالای ۳۵ سال در سراسر جهان است (۵). علاوه بر مرگ‌ومیر این بیماری منجر به شیوع قابل‌توجه ناتوانی و کاهش کیفیت زندگی، تندرستی و باروری شده و علت عمده‌ی هزینه‌های بهداشتی را تشکیل می‌دهد (۶). آترواسکلروزیس (شایع‌ترین عامل بیماری عروق کرونری) با کاهش قطر درونی شریان‌های کرونری در هنگام تشدید نیاز به خون مثلاً ورزش یا هیجان و در موارد شدیدتر در وضعیت پایه موجب محدودیت خون‌رسانی به عضلات میوکارد شده و به ایسکیمی میوکارد می‌انجامد.

عدم تعادل در اکسیداسیون لیپیدها و فعالیت‌های آنتی‌اکسیدان پاتوفیزیولوژی بیماری‌های عروق کرونری است (۱). متالوآنزیم‌ها و فعالیت‌های اکسیداتیو آن‌ها از جمله سرولوپلاسمین در بسیاری از مطالعات یکی از عوامل خطر در شروع و تشدید فرآیند آترواسکلروزیس از یک مسیر فرعی هستند (۷،۸). سرولوپلاسمین یک آنزیم فرواکسیداز است که در انسان توسط ژن CP کد و در کبد سنتز می‌شود و دارای ۸ اتم مس در ساختار خود است. این آنزیم برای اولین بار در سال ۱۹۴۸ توسط Holmberg و همکارانش شرح داده شد. این پروتئین حمل‌کننده‌ی ماژور مس در خون بوده و حدود ۷۰ درصد مس در پلاسمای انسان را حمل می‌کند (۹-۱۱).

مطالعات بیوشیمیایی وجود دارند که بیان می‌کند سرولوپلاسمین یک کاتالیزور قوی اکسیداسیون LDL در محیط Invitro است و احتمال فاکتور خطر بودن آن برای بیماری‌های کاردیوواسکولار و انفارکتوس میوکارد مطرح است (۱۲). یکی از مکانیسم‌های مطرح برای توجیه نقش سرولوپلاسمین در تشدید آترواسکلروزیس افزایش اکسیداسیون LDL وابسته به سلول‌های آندوتلیال و سلول‌های عضلات صاف از طریق مکانیسم مربوط به سوپراکسیداز است (۱۳). البته آنچه عملکرد سرولوپلاسمین را در

هاله‌ایی از ابهام می‌برد نقش دوگانه و درعین‌حال متضاد آن علاوه بر فعالیت‌های اکسیداتیو بر روی LDL، عملکرد آنتی‌اکسیداتیو آن در بافت‌های برگرفته از لیپیدها (۱۴) غشاهای میکروزومال (۱۵) و اسیدهای چرب اشباع‌شده (۱۶) و فسفولیپیدها (۱۷) است. Adelstein<sup>۱</sup> و همکارانش اولین گزارش را در مورد ارتباط بین سرولوپلاسمین و CVD منتشر کردند (۱۷). در مطالعات بعدی افزایش سطح سرولوپلاسمین سرم در بیمارانی با بیماری‌های قلبی و عروقی از جمله آترواسکلروزیس (۱۹)، آنوريسم‌آورت (۲۰)، آنژین ناپایدار (۲۱)، واسکولیت‌ها و بیماری شریان‌های محیطی (۲۲) مطرح شد. در سویی دیگر مطالعاتی با نتایج متغوات انجام شد. مطالعه‌ای در ایالات‌متحده افزایش اکسیداسیون لیپید را در بیماران aceruloplasminemia گزارش کرد و این نتیجه را ناشی از اثر آنتی‌اکسیداتیو این آنزیم و بالا بودن پراکسیداسیون‌لیپید در غیاب سرولوپلاسمین دانست. (۲۳). همچنین Manttari و همکارانش هیچ ارتباطی بین سرولوپلاسمین و CAD در بیمارانی با Lipidprofile نرمال پیدا نکردند و فقط وجود سطح بالای سرولوپلاسمین سرمی را در بیماران دیس لیپیدمیک ثابت کردند (۲۴).

مطالعات فوق این شک را برانگیخت که وجود عوامل زمین‌هایی از جمله دیابت، هیپرلیپیدمی عوامل مخدوش‌کننده بوده و درعین‌حال که ریسک بروز بیماری‌های قلبی و عروقی را بالا می‌برند سطح سرولوپلاسمین سرم را به‌عنوان Acute phase protein افزایش می‌دهند. با توجه به جستجوی کلیه منابع نوشتاری و اینترنتی قابل‌دسترس، مطالعه‌ی مشابه در استان آذربایجان غربی و در کل کشور انجام نشده بود و همچنین با توجه به وجود تناقض در یافته‌های مطالعات قلبی و شیوع بالای بیماری‌های عروق کرونری در کشور ما در مطالعه‌ی حاضر سعی نمودیم با حذف بسیاری از عوامل مخدوش‌کننده از جمله دیابت، دیس لیپیدمی (T.chol>200, TG>15, HDL<35)

هیپر تانسین، smoker heavy بودن، بیماری‌های کلاژن واسکولار، آلزایمر، اسکیزوفرنی، بیماری هایوسواسی (۲۶، ۲۵) و Heart Failure متوسط و شدید (EF< ۴۰٪) (۲۷) و افزایش حجم نمونه‌ی مورد مطالعه نسبت به بعضی از مطالعات مشابه اطلاعاتی قابل‌اعتماد به دست آوریم و نقش سرولوپلاسمین سرمی را به‌عنوان عامل خطر در بروز بیماری‌های عروق کرونری بررسی نماییم.

<sup>2</sup> Coronary artery disease

<sup>1</sup> Cardiovascular disease

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه آینده‌نگر "مورد-شاهدی" ۴۳ نفر از بیماران بستری‌شده در بیمارستان سیدالشهدای ارومیه که بیماری عروق کرونری آن‌ها به وسیله آنژیوگرافی سلکتیو کروناری به اثبات رسیده بود به‌عنوان گروه هدف و به تعداد مساوی آن (۴۳ نفر) افرادی با آنژیوگرافی نرمال به‌عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند. جامعه مورد مطالعه بیمارانی بودند که با احتمال وجود بیماری عروق کرونری به‌طور متوالی در بیمارستان سیدالشهدا ارومیه بستری‌شده بودند. جامعه هدف بیماران دچار بیماری عروق کرونری معیارهای ورود به مطالعه شامل: (۱) بیمارانی که کاهش بیش از ۷۵ درصد در سطح مقطع حداقل یکی از رگ‌های سه‌گانه‌ی اصلی قلب داشتند (۲) در فاز حاد انفارکتوس میوکارد و یا آنژین ناپایدار نبودند (۳) جهت شرکت در مطالعه رضایت داشتند. افرادی با حاملگی، مصرف قرص‌های ضدبارداری، لنفوم، آرتریت روماتوئید، بیماری آلزایمر، اسکیزوفرنی، بیماری‌های وسواسی، دیابت، سیگاری‌های قهار، نارسای قلبی شدید و متوسط (کسر جهشی بطن چپ کم‌تر از ۴۰ درصد از مطالعه خارج شدند.

برای جمع‌آوری داده‌ها و اطلاعات بیماران از چک لیستی (فرم اطلاعات مربوط به بیمار) که به همین منظور تهیه شده بود استفاده گردید. این فرم شامل اطلاعات دموگرافیک بیمار، سابقه بیماری (دیابت، چربی خون بالا، فشارخون، آرتریت روماتوئید (روماتیسم)، بیماری‌های خونی، آلزایمر، اسکیزوفرنی)، سابقه مصرف قرص ضدبارداری و سیگار بود. نظر به این که در این مطالعه از پرسشنامه استفاده نشد، لذا آزمون روایی و پایایی مدنظر نمی‌باشد. جهت انجام مطالعه از بین بیماران الکتیو مراجعه‌کننده به بخش آنژیوگرافی بیمارستان سیدالشهدای ارومیه ۴۳ نفر که بیماری آن‌ها توسط آنژیوگرافی تأیید شده بود، انتخاب و وارد مطالعه شدند. به تعداد مساوی با آن (۴۳ نفر) افرادی با آنژیوگرافی نرمال به‌عنوان گروه کنترل وارد طرح شدند. با توجه به مؤثر بودن سن، دیس لیپیدی و هیپرتانسیون در فاکتور مورد بررسی دو گروه از نظر این متغیرها همسان شدند.

۴ سی‌سی از خون وریدی که پس از ۱۲ ساعت ناشتایی به علت بررسی‌های ضروری تشخیصی از بیماران گرفته شده بود، جهت بررسی سطح سرولوپلاسمین مورداستفاده قرار گرفت. خون گرفته شده از بیماران به مدت ۱۵ دقیقه در حرارت اتاق نگهداری شد سپس سرم پلاسمایی با استفاده از سانتریفیوژ رومیزی آزمایشگاه جدا شده و توسط تکنسین آزمایشگاه که از نتایج آنژیوگرافی بی اطلاع بود آنالیز شد. لازم به ذکر است کیت‌های استفاده شده در مطالعه فوق ساخت کارخانه Weifung 3V Bioengineering Company بوده و به صورت مینی نفرومتر استفاده شد. دستگاه

مینی نفرومتر قبلاً به وسیله‌ی کنترل‌های بالا و پایین نرمال کالیبراسیون شده بود. در این روش سرولوپلاسمین با آنتی بادی ترکیب و به صورت لخته در می‌آید و توسط منحنی استاندارد به صورت اتوماتیک محاسبه می‌گردد. برای این کار از ۴۰ ماکرولیتتر سمپل، ۴۰۰ ماکرولیتتر بافر و ۴۰ ماکرولیتتر آنتی بادی استفاده گردید؛ و نتایج به صورت  $gt/L$  گزارش شد. اطلاعات دموگرافیک افراد مورد بررسی و در چک لیست‌های از قبل تعیین شده وارد و به همراه میانگین سطح سرمی سرولوپلاسمین بین دو گروه مقایسه شد. همچنین یافته‌های آنژیوگرافیک توسط یک متخصص استخراج و آنالیز نمونه‌ها توسط یک تکنسین انجام شد. از لحاظ اخلاقی مشخصات بیماران محرمانه بود و نتایج به صورت ناشناس منتشر شد. تمام فرایندها برای افراد وارد شده در طرح توضیح داده شد و هیچ هزینه‌ای برای بیماران تحمیل نشد.

در نهایت ویژگی‌های توصیفی مورد بررسی در قالب جدول و نمودارها با شاخص میانگین و انحراف معیار ارائه شد. میانگین سطح سرمی سرولوپلاسمین بین دو گروه با استفاده از آزمون مقایسه‌ی میانگین  $t$ -test مورد ارزیابی قرار گرفت. با توجه به عدم همسان سازی فاکتور جنسیت میانگین سطح سرمی سرولوپلاسمین بین دو گروه به تفکیک جنسیت نیز انجام شد. در تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS 16 استفاده شده و سطح معنی‌داری کم‌تر از ۰.۰۵ ملاک قضاوت آماری بوده است.

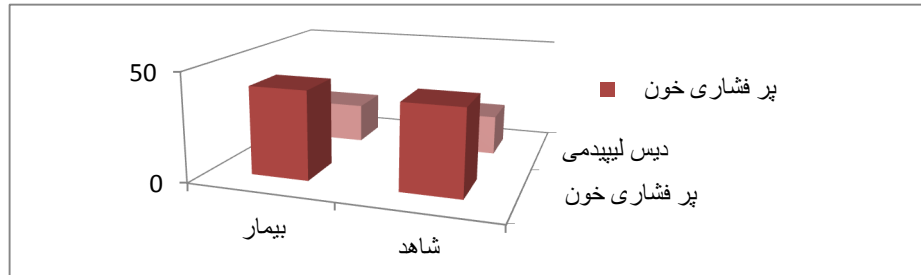
## یافته‌ها

در کل ۴۳ بیمار مبتلا به بیماری عروق کروناری (۲۸ نفر مرد و ۱۵ نفر زن) و به تعداد مساوی با آن افراد سالم از نظر بیماری‌های عروقی قلبی (۱۶ نفر مرد و ۲۷ نفر زن) مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج از مقایسه‌ی دو گروه بیمار و شاهد استخراج شد. میانگین و انحراف معیار سنی افراد در گروه بیمار و شاهد به ترتیب  $58.18 \pm 12.08$  و  $53.25 \pm 11.36$  بوده است. کهبیانگر همسان بودن دو گروه از نظر سنی بود ( $P=0.06$ ). به علاوه ۴۱.۱۸ درصد (۱۸ نفر) از بیماران و ۳۹.۵۳ درصد (۱۷ نفر) از افراد گروه شاهد مبتلا به بیماری پر فشاری خون و همچنین ۱۸.۶ درصد (۸ نفر) از افراد هر دو گروه مبتلا به دیس لیپیدی بودند. دو گروه از نظر دو ریسک فاکتور فوق همسان بودند (نمودار شماره ۱). هیچ یک از شرکت کنندگان در هر دو گروه مبتلا به عوامل تأثیرگذار بر سطح سرولوپلاسمین از جمله دیابت، بیماری‌های التهابی، وسواسی و نارسای قلبی ..... نبودند. میانگین سطح سرمی سرولوپلاسمین در گروه بیمار  $0.115 \text{ gr/lit} \pm 0.298$  و در گروه شاهد  $0.081 \text{ gr/lit} \pm 0.281$  گزارش شد که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $P=0.43$ ) (نمودار شماره ۲). هر چند از نظر کمی و

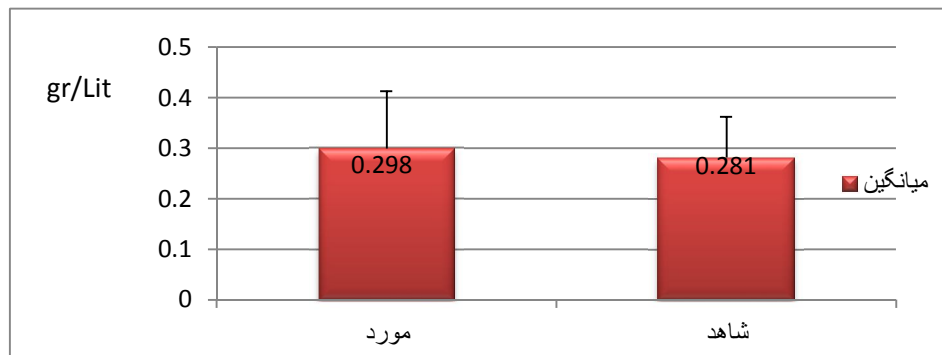
مذکر در دو گروه بیمار و شاهد به ترتیب  $0.250 \pm 0.050$  gr/lit و  $0.268 \pm 0.098$  (P=0.42) و در افراد مؤنث به ترتیب  $0.340 \pm 0.097$  gr/lit و  $0.316 \pm 0.123$  گزارش شد که اختلاف معنی داری نداشت (P=0.53).

به صورت عدد خام میانگین سطح سرمی سرولوپلاسمین در گروه بیمار بالاتر گزارش شد.

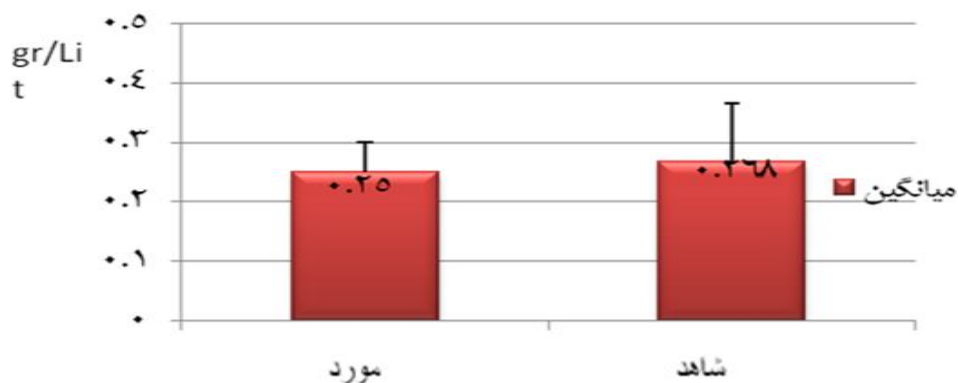
با توجه به همسان نبودن دو گروه از نظر توزیع جنسی میانگین سطح سرمی سرولوپلاسمین به تفکیک جنسیت نیز مورد مقایسه قرار گرفت (نمودار شماره ۳ و ۴). میانگین و انحراف معیار در افراد



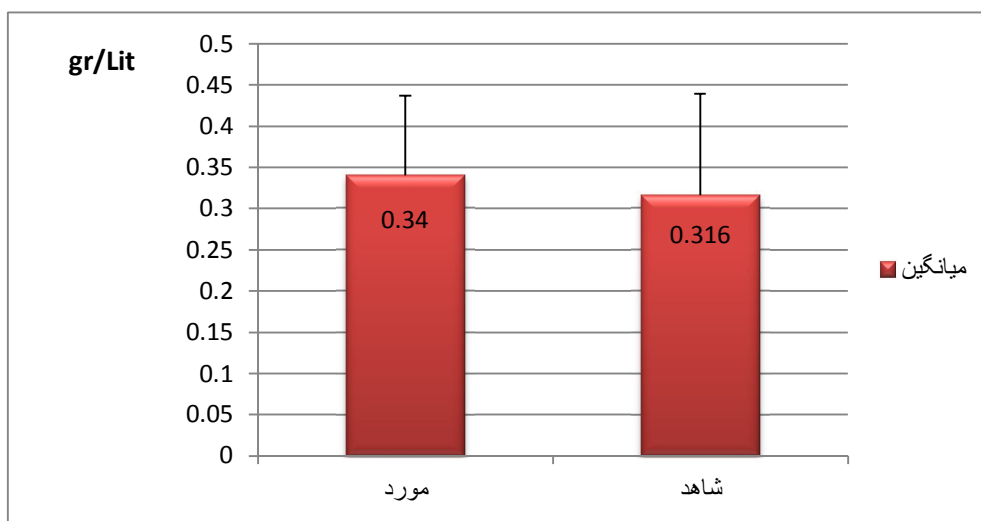
نمودار (۱): مقایسه‌ی دو گروه از نظر دو ریسک فاکتور همسان شده



نمودار (۲): مقایسه‌ی میانگین سطح سرمی سرولوپلاسمین در دو گروه مورد بررسی



نمودار (۳): مقایسه‌ی سطح سرمی سرولوپلاسمین در افراد مذکر در دو گروه مورد بررسی



نمودار (۴): مقایسه‌ی سطح سرمی سروپلاسمین در افراد مؤنث در دو گروه مورد بررسی

## بحث

بیماری‌های قلبی و عروقی عمده‌ترین علل مرگ‌ومیر در سراسر جهان می‌باشد که از این میان بیماری‌های عروق کرونری به‌عنوان کشنده‌ترین آن‌ها شناخته شده است. سروپلاسمین یک آنزیم فروکسیداز با دو عملکرد متضاد اکسیداتیو و آنتی‌اکسیدان است و وجود نقش آن در تشدید آترواسکلروزیس از طریق اکسیداسیون لیپید مطرح‌شده و احتمال فاکتور خطر مستقل بودن آن برای بیماری‌های کاردیوواسکولار از دیدگاه بعضی از مطالعات مطرح می‌شود. مطالعات بسیاری در این زمینه انجام و نتایج متفاوتی ارائه شده است. این مطالعه باهدف اصلی بررسی وجود یا عدم وجود ارتباط سطح سرمی سروپلاسمین با بیماری‌های عروق کرونری در شرایط بالینی پایدار انجام شد که نتایج به‌دست‌آمده در مطالعه‌ی حاضر وجود چنین ارتباطی را زیر سؤال می‌برد.

ازجمله مطالعاتی که به وجود چنین ارتباطی دست‌یافته‌اند مطالعه‌ی Singh در هند بود که بالا بودن سطح این آنزیم را در بیمارانی با انفارکتوس میوکارد در مقایسه با افراد نرمال به دست آورد. (۲۷) مطالعه‌ی Cordo در اسپانیا چنین بیان می‌کند که سطوح بالای سروپلاسمین با افزایش ریسک بیماری‌های قلبی همراه است ولی وجود عوامل مخدوش‌کننده را در این نتیجه دخیل دانست. (۲۹) هر دو مطالعه‌ی فوق مشابه این مطالعه به شیوه موردی-شاهدی انجام‌شده با این تفاوت که حذف عوامل مخدوش‌گر در آن‌ها لحاظ نشده و نیز گروه بیماران در فاز حاد بیماری بوده‌اند؛ در این شرایط منحصر دانستن بیماری عروقی قلبی را در این مطالعات به ماهیت اکسیداتیو سروپلاسمین دور از واقع به نظر می‌رسد. مطالعه‌ی حاضر با حذف عواملی که می‌توانند در سطح

سرمی سروپلاسمین تأثیرگذار باشند و نیز ریسک فاکتورهای شناخته‌شده‌ی آترواسکلروزیس سعی در بررسی فاکتور مورد بررسی به صورت مستقل نموده و نتیجه‌ی متفاوت با این مطالعات را به‌دست آورده است. همچنین مطالعات فوق بر خلاف مطالعه‌ی حاضر در فاز حاد بیماری و در شرایط ملتهب پلاک آترواسکلروزیس انجام شده و وجود تفاوت در نتایج شاید مطرح‌کننده‌ی این موضوع باشد که سروپلاسمین بیش از آنکه یک ریسک فاکتور مستقل باشد، یک واکنش دهنده‌ی فاز حاد التهابی است.

Miajima و همکاران با مطالعه خود بر روی بیمارانی با aceruloplasminemia به عملکرد قوی آنتی‌اکسیداتیو سروپلاسمین اشاره نمود که نتیجه‌ی به‌دست‌آمده در مطالعه‌ی حاضر را توجیه می‌نماید. (۲۳) Manterri و همکاران بالا بودن سروپلاسمین را به‌عنوان ریسک فاکتور CAD فقط در حضور دیس لیپیدمی ثابت کردند و وجود چنین ارتباطی را در لیپید نرمال رد می‌کنند. (۲۴) همچنین مطالعه Enberg و همکاران در زمینه‌ی ارتباط سطح سروپلاسمین و آترواسکلروزیس در عروق کرونری افزایش ریسک را در سطح بالای سروپلاسمین رد نمود. نتایج دو مطالعه‌ی فوق هم سو با مطالعه‌ی حاضر بود (۳۲).

البته مطالعه‌ی نزدیک در ترکیه با متد تقریباً مشابه و حذف بسیاری از عوامل مخدوش‌کننده (در این مطالعه عواملی نظیر دیس لیپیدمی، پرفشاری خون، نارسایی قلبی، مصرف قرص‌های ضدبارداری همسان نشده بود). نتایجی متفاوت به‌دست آورد و چنین ارتباطی را گزارش کرد. مطالعه‌ی فوق تنگی‌های بالای ۲۵ درصد را به‌عنوان موارد بیماری در نظر گرفته است، در حالی که در مطالعه‌ی انجام شده تنگی شدید کرونری (بیش از ۷۵ درصد) مبنای انتخاب

هیپرلیپیدمی، پر فشاری خون و ... و بالا بودن سطح سرولوپلاسمین اثر سینرژیک در تشدید آترواسکلروزیس داشته و بر عملکرد آنتی‌اکسیداتیو آن غلبه می‌نماید اما در افراد بدون ریسک فاکتورهای اشاره شده دخالتی در تشدید آن نداشته باشد. در ضمن تفاوت‌های ژنتیکی در جغرافیاهای مختلف می‌تواند توجیه گر نتایج متفاوت مطالعه مشابه باشد.

#### محدودیت‌های مطالعه:

از محدودیت‌های مطالعه می‌توان به ساختار مورد - شاهی بودن پژوهش اشاره کرد و اگر مطالعه‌ای درآینده با ساختار هم گروهی (کوهورت) طراحی شود و از طرفی حجم نمونه بیشتر باشد، نتیجه بهتر و دقیق‌تری در برقراری رابطه سرولوپلاسمین سرم با بیماری کوروناری قلب می‌توان مطرح کرد.

بیماران در نظر گرفته شد. نتایج متفاوت به‌دست آمده در این دو مطالعه شاید به علت تفاوت‌های ژنتیکی در جغرافیاهای مختلف باشد که نمونه‌ی آن کم بود فعالیت (PON-1) به‌عنوان یک عامل آنتی‌اکسیدان در نژاد ایرانی است (۳۳). وجود این اختلافات در نتایج نیاز به انجام مطالعات بیشتر با جامعه‌ی مورد مطالعه‌ی بیشتر را روشن می‌نماید.

#### نتیجه‌گیری

با توجه به نتیجه‌ی این مطالعه که نبودن ارتباط بین آترواسکلروزیس و سرولوپلاسمین را در افراد بدون ریسک فاکتور قلبی مطرح می‌کند و نیز اطلاعات به‌دست آمده از مطالعات قبلی، چنین به نظر می‌رسد که ریسک فاکتورهای اشاره شده (ازجمله

#### References:

- Braunwald E, Antony S, Dennis L. *Stapheal Harrison's Principles of internal medicine. cardiology textbook*; 2008.P. 82-3.
- Ridkar PM, Genest J, Libby P. Risk factors atherosclerotic disease Braunwild E, Zipes DP, Libby P. *Braunwald's heart disease. A textbook of cerdiovascular medicines Philadelphia: W.B. Saunders*; 2001.P. 1010-39.
- Saeedi M. *The efficacy reconstruction and relaxation techniques on anxiety and depression heart rehabiationpatient. (Dissertation). Tehran: Iran University of Medical Science*; 2004.P. 2-4. (Persian)
- Hadaegh F, Harati H, Ghanbarian A, Azizi F. Prevalence of coronary heart disease among Tehran adults: Tehran Lipid and Glucose study. *East Mediterr Health J* 2009; 15(1): 157- 66.
- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121(7):948-54.
- Griges A, Loskalzo K. *Internal Principles of Cecil medicine. 1<sup>st</sup> ed. Tehran: Teimoorzadeh*; 2005.P. 15-7.
- Leewenburgh C, Rasmussen JE, Hsu FF, Mueller DM, Pennathur S, Heinecke JW. Mass spectrometric quantification of markers for protein oxidation by tyrosyl radical, copper and hydroxyl radical in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic plaques. *J Biol Chem* 1997; 272: 3520- 6.
- Fu S, Davies MJ, Stocker R, Dean RT. Evidence for roles of radicals in protein oxidation in advanced human atherosclerotic plaque. *Biochem J* 1998;333 ( Pt 3):519-25.
- Takahashi N, Ortel TL, Putnam FW. Single-chain structure of human ceruloplasmin: the complete amino acid sequence of the whole molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81(2):390-4.
- Royle NJ, Irwin DM, Koschinsky MC, Mac Gillivray RT, Hamerton JL. Human genes encoding prothrombin and ceruloplasmin map to 11P11- q12 and 3q21-24. *Somat Cel. Mol Gener* 1987; 13(3): 285- 92.
- Holmberg CG, Laurell CB. Isolation of the Copper containing protein and a description of its properties. *Acta chem. Scand*; 1948.P. 550-6.
- Fox PL, Mazumder B, Ehrenwald E, Mukhopadhyay CK. Ceruloplasmin and cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 2000;28(12):1735-44.

13. Chinmay K, Mukho P, Eduardo E, paul LF. Ceruloplasminenhanced smooth muscle cell and endothelial cell mediated LDL oxidation by a superoxide dependent mechanism. *J biochemical Chem* 1996; 271: 14723-78.
14. Gutteridge J, Richmond R, Halliwell B. Oxygen free radicals and lipid peroxidation, Inhibition by ceruloplasmin. *FBSS lett* 1980; 112: 269-72.
15. Yamoshaji S, kajimoto G. oxidant effect of ceruloplasmin on microsomal lipid proxidation. *FEBS left* 1983; 152:168-70.
16. Al-Timimi DJ, Dormandy TL. The inhibition of lipid autoxidation by human caeruloplasmin. *Biochem J* 1977;168(2):283-8.
17. Goldstein L, Kaplan H, Edelon H. Ceruloplasmin a scarenger of superoxidase onion radicels. *J Biol Chem* 1979; 254: 404-5.
18. Adelstein S, Coombs TL, vallee BL. Metalloenzymes and myocardial infarction The relation between serum copper and ceruloplasmin and its catalytic activity. *N Engl J. med* 1956; 255: 105-9.
19. Bustamante J, Martin mafo MC, Fernandez J, Quiros B, Ortiz ManchadoO. Zinc, copper and ceruloplasmin in arteriosclerosis. *Biomedicine* 1976; 25: 244-5.
20. Powell JT, Nuller B, Greenhalgh R. Acute phase proteins in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Cardivasc Surg* 1987; 28: 528-30.
21. Jayakumari N, Ambikakumari V, Blaakrishnon K. Antioxidant status in relation to free radical production during stable and unstable anginal syndromes. *Atherosclerosis* 1992; 28: 528-30.
22. Belch J, chora M, Hutchison S, Loeimer R, sturrock R, Forbes C, et al. Free radical pathology in CAD. *Free Radic Biol Med* 1989. 6: 375-8.
23. Miyajima H, Takahashi Y, Serizawa M, Keneko E, Getlin JD. Increased plasma lipid proxidation in patient with aceruloplasminemia. *Free Radic Biol Med* 1996; 20:757-60.
24. Manttari M, Manninen V, Huttunen J, palosuo T, Ehnholm C. Serum ferritin and ceruloplosmin as coronary risk factors. *Eur Heart J* 1994. 15: 1599-603.
25. Wolf TL, Kotun J, Meador- Woodruff JH. Plasmin copper, iron, ceruloplasmin – and ferroxidase, activity in schizopfhrenia. *schizopfer. Res* 2006; 86: 167-74.
26. Virit O, Selek S, Bulut M, Savas HA, Celik H, Erel O, et al. High ceruloplasmin levels are associated with obsessive compulsive disorder: a case control study. *Behav Brain Funct* 2008;4:52.
27. Singh TK. Serrumceruloplasmin in acute myocardial infarction. *Aceta Cardiol* 1992;47(4):321-9.
28. Reunanen A, Kenkt P, Aran RK, Serumceruloplasmin level and the risk of myocardial infarection and stroke. *An J Epidemiol* 1992;136(9):1082-90.
29. Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, Álvarez Ferré J, Padilla López CA, Rivas García F, Perona JS, et al. [Study of the serum levels of leptin, ceruloplasmin and lipoprotein (a) as indicators of cardiovascular risk in a population of adolescents in Granada (Spain)]. *Nutr Hosp* 2011;26(5):1130-3.
30. Tang WHW, Wu Y, Hartiala J, Fan Y, Stewart AFR, Roberts R, et al. Clinical and genetic association of serum ceruloplasmin with cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(2):516-22.
31. Göçmen AY, Sahin E, Semiz E, Gümuşlü S. Is elevated serum ceruloplasmin level associated with increased risk of coronary artery disease? *Can J Cardiol* 2008;24(3):209-12.
32. Enbergs A, Dorszewski A, Luft M, Mönning G, Kleemann A, Schulte H, et al. Failure to confirm ferritin and caeruloplasmin as risk factors for the angiographic extent of coronary arteriosclerosis. *Coron Artery Dis* 1998;9(2-3):119-24.

33. Azizi F, Rahmani M, Raiszadeh F, Solati M, Navab M. Association of lipids, lipoproteins, apolipoproteins and paraoxonase enzyme activity with premature coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2002;13(1):9-16.



## SURVEY OF CORRELATION BETWEEN SERUM CERULOPLASMIN LEVEL AND CORONARY ARTERY DISEASE

*Kamal KhademVatani<sup>1</sup>, Mohammad Hasan Khadem-Ansari<sup>2</sup>, Solmaz Oloofi<sup>3</sup>, Ali Shakibi<sup>4</sup>, Alireza Rostamzadeh<sup>5</sup>, Behnam Askari<sup>6</sup>, Maryam Mehrpooya<sup>7</sup>, Mojghan Hajahmadi-poor Rafsanjani<sup>8</sup>, Mir-Hosein Seyed Mohammadzad<sup>9\*</sup>*

*Received: 29 Sep, 2015; Accepted: 1 Dec, 2015*

### Abstract

**Background & Aims:** Over the last decade, cardiovascular disease (CVD) has become the single largest cause of death worldwide including all developing regions. The coronary artery disease (CAD) is the most lethal form of CVD. Ceruloplasmin is a ferroxidase enzyme with two paradoxically oxidative and antioxidative performances. Some studies show that ceruloplasmin give rise to atherosclerosis by oxidative effect on low density lipoprotein (LDL).

**Materials & Methods:** This study was done in Urmia Seyed-ol Shohada Hospital. The serum levels of ceruloplasmin were measured in 43 consecutive CAD patients (more than 75% stenosis at least in one coronary arteries by selective coronary angiography) and 43 consecutive control subjects (normal epicardial coronary arteries by selective coronary angiography). Exclusion criteria were lymphoma, pregnancy, oral contraceptive drugs, rheumatoid arthritis, Alzheimer's disease, heart failure (LVEF<40%), diabetes mellitus, heavy smokers, obsessive disorders, schizophrenia, dyslipidemia, and hypertension. CAD patients and normal group were matched for hypertension and dyslipidemia.

**Results:** There wasn't significant statistical difference in serum ceruloplasmin level between CAD patients (298±115mg/L) and control subjects (281±81mg/L). There wasn't significant gender difference in serum ceruloplasmin level.

**Conclusion:** The result of the present study doesn't support the hypothesis that a high serum ceruloplasmin level is a risk factor for coronary artery disease. If we exclude major CAD risk factors and effective factors on serum ceruloplasmin level, it can be stated that a high serum ceruloplasmin level is not an independent risk factor for atherosclerotic CAD.

**Keywords:** Ceruloplasmin, Coronary artery disease, Atherosclerosis

**Address:** Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

**Tel:** +98 9143458377

**Email:** hmohammadzad@gmail.com

SOURCE: URMIA MED J 2016; 26(11): 992 ISSN: 1027-3727

<sup>1</sup> Associate Professor, Fellowship in Advanced Echocardiography, Cardiology Department, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>2</sup> Professor, Clinical Biochemistry Department, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences

<sup>3</sup> General Physician, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>4</sup> B.Sc in Nursing, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>5</sup> Assistant Professor, Fellowship in Advanced Echocardiography, Cardiology Department, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>6</sup> Assistant Professor, Cardiovascular Surgery Department, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>7</sup> Assistant Professor, Fellowship of Interventional Cardiology, Cardiology Department, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>8</sup> Associate Professor, Fellowship of Electrophysiology, Cardiology Department, Faculty of Medicine, Urmia Medical Sciences University

<sup>9</sup> Associate Professor, Cardiology Department, Fellowship in Interventional Cardiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)