زهرا رخشیدن، کارشناس آزمایشگاه و کارشناس ارشد ژنتیک، مرکز بهداشت مشگین شهر، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
سپیده اصول دینی، کارشناس علوم آزمایشگاهی، مرکز بهداشت مشگین شهر، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
مهناز نوبخت مللو، کارشناس علوم آزمایشگاهی، مرکز بهداشت مشگین شهر، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
سجاد اسلامی، کارشناس علوم آزمایشگاهی، بیمارستان ولیعصر مشکین شهر، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

پروتئین‌های فاز حاد

پروتئین‌های فاز حاد پروتئین‌هایی هستند که میزان آن‌ها در آسیب‌های بافتی مانند تروما، آنفارکتوس میوکارد، عفونت‌های حاد، سوختگی‌ها، التهاب مزمن همانند 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.عامل اصلی در تحریک تولید پروتئین‌های فاز حاد سیتوکین‌های التهابی مثل اینترلوکین ۱ و اینترلوکین ٦ و TNF α می باشند.

انواع پروتئین‌های فاز حاد

- C-reactive protein (CRP)
- Alpha-۱ acid glycoprotein
- Alpha-۱ antitrypsin
- Haptoglobins
- Ceruloplasmin
- Serum amyloid A
- Fibrinogen
- Ferritin
- Complement components C۳, C٤

مهمترین پروتئین های فاز حاد

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 به شمار می آید (به‌ویژه به غلظت فیبرینوژن بستگی دارد). این آزمون حساس بوده ولی شاخص غیراختصاصی از تغییر پروتئین پلاسما است که نتیجه التهاب و یا آسیب بافتی است.

- فاکتورهایی مانند اندازه ی هماتوکریت، ناهنجاری های گلبول قرمز مانند گلبول داسی شکل و درنگ در انجام تست بیش از ٤ ساعت، در نتیجه تستESR تاثیر می گذارند. بنابراین این تست نسبت به ویسکوزیته پلاسما، کارایی کمتری دارد.
- نتیجه این تست تحت تاثیر سن، جنس، چرخه قاعدگی، بارداری و داروها بویژه استروئیدها قرار می‌گیرد.
- میزان نرمال ESR، امکان وجود بیماری را منتفی نمی‌کند. افزایش کم ESR مثل ۲۰ تا ۳۰ میلی‌متر بر ساعت، جای نگرانی زیادی ندارد ولی ESR بالای ۱۰۰ میلی‌متر بر ساعت قابل‌توجه بوده و نشان‌دهنده این است که بدن با مشکل مواجه است.
- **در موارد زیر ESR افزایش می یابد:**

۱-هرگونه اختلال التهابی مانند عفونت و روماتیسم
۲-بیماری سل
۳-پاسخ اولیه در آنفارکتوس میوکارد
٤-کم‌خونی
۵-روماتیسم پلی‌میالژی یا آرتریت گذرا

- **در موارد زیر ESR کاهش می یابد:**

۱-پلی‌سیتمی
۲-پایین بودن غلظت فیبرینوژن در خون
۳-نارسایی احتقانی قلبی
٤-اسفروسیتوز
۵-سلول‌های داسی شکل

- **ESR بسیار مفیدتر از پروتئین واکنش‌دهنده C (CRP):** برای تشخیص و کنترل رماتیسم پلی‌میالژی یا آرتریت گذرا بوده و همچنین تست ESR در زمان عود بیماری یا بازگشت به حالت اول، بیشتر بالا می‌ماند.
- استفاده همزمان از CRP و ESR در بررسی شدت بیماری التهابی حاد لگنی مفید واقع می‌شود.
- افزایش ESR ، مارکری برای بیماری عروق کرونر قلب است.

۲- ویسکوزیته پلاسما (Plasma viscosity)

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

♦افزایش موازی با تست ESR دارد، ولی ویسکوزیته پلاسما تحت تأثیر تغییرات هماتوکریتمثل آنمی، پلی‌سیتمی و تأخیر در انجام تست، قرار ندارد. ازاین‌رو ویسکوزیته پلاسما نسبت به ESR، بیشتر استفاده شده و قابل اعتمادتر است.

♦ ویسکوزیته پلاسما تحت تأثیر جنس قرار ندارد ولی با تغییر سن آن هم به میزان کمتر ازESR تغییر می‌کند و نیز تحت تأثیر ورزش و بارداری نیز قرار دارد.

♦سطح افزایش‌یافته آن معمولاً نشان‌دهنده‌ی وجود مشکلات پاتولوژی است، ولی سطح کاهش‌یافته‌ی آن را می‌توان نادیده گرفت.

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

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

♦افزایش ویسکوزیته پلاسما و هیپرفیبرینوژنمیا (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 محیطیperipheral 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 و بیماری نئوپلاستیک 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 Cاستریپتوکوک پنومونیه اخذ شده است، اما همچنین می‌تواند به کروماتین موجود در کمپلکسDNA - هیستون هسته، متصل شود و با یک بار اتصال، قادر است مسیر کمپلمان را از راه کلاسیک فعال کند.

♦ غلظت CRP پس از ۷ روز از درمان مناسب برای مننژیت باکتریایی به میزان نرمال بازمی‌گردد، درصورتی‌که 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 مثل آرتریت روماتوئید، عفونت و یا بدخیمی مفید بوده و به‌عنوان یک مارکر برای پیش‌آگهی 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، نکروزسلولی، آنفارکتوس میوکارد، آمبولی ریوی.

۳-عفونت‌ها به‌ویژه عفونت‌های باکتریایی:

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

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

♦ بدخیمی

♦ رد پیوند

♦ افزایش اندک و یا بدون تغییر آن در استئوآرتریت ، لوپوس اریتماتوس سیستمیک SLE ، لوسمی، آنمی، پلی‌سیتمی، عفونت ویروسی، کولیت اولسراتیو، بارداری، استروژن یا استروئیدها، دیده می‌شود.

♦ شواهدی مبنی بر وجود CRP افزایش‌یافته و ارتباط آن با ریسک فاکتور مهم بیماری آترواسکلروزیس وجود دارد. سطح CRPبالا می‌تواند مرتبط با پیش‌آگهی ضعیف‌تری برای بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد باشد.

♦ تست CRP نقش پیشگویانه برای پیشرفت بیماری دیابت نوع ۲ حتی بعد از تعدیل وزن بیمار دارد نیز افزایش سطحCRP برای هر نشانه‌ای از حضور سندرم متابولیک، دیده می‌شود.

٤- فریتین (Ferritin)

فریتین یک کمپلکس پروتئین-آهن است که در اغلب بافت‌ها یافت می‌شود اما به‌طور اختصاصی در مغز استخوان و سیستم رتیکواندوتلیال دیده می‌شود. فریتین یک پروتئین فاز حاد بوده و می‌تواند در التهاب، بدخیمی یا سرطان و بیماری کبدی افزایش یابد.

♦ فریتین یک پروتئین ذخیره کننده اولیه‌ی آهن است و اغلب

برای تعیین وضعیت آهن بیماران استفاده می‌شود. اگرچه، در زمان وجود هر یک از عوامل افزایش‌دهنده‌ی فریتین، این تست به‌عنوان یک تست مناسب برای تعیین ذخیره‌ی آهن استفاده نمی‌شود.

♦ فقط ۱۰ درصد از نمونه های میزان افزایش‌یافته‌ی فریتین، ناشی از افزایش آهن اضافی می‌باشد. مصرف مداوم الکل، سندرم متابولیک، چاقی، دیابت، سرطان، عفونت و شرایط التهابی، مواردی هستند که ۹۰ درصد اندازه ی افزایش‌یافته‌ی فریتین را تشکیل می‌دهند.

۵- هاپتوگلوبین(Haptoglobin)

♦ هاپتوگلوبین یک گلوبولین آلفا دو(alpha-۲ globulin) بوده که وظیفه‌ی آن حذف هموگلوبین آزاد پلاسما می‌باشد. پس زمانی که همولیز رخ دهد، سطح هاپتوگلوبین کاهش می‌یابد.

♦ هاپتوگلوبین یک پروتئین فاز حاد محسوب می‌شود.

♦هاپتوگلوبین در سرطان (بخصوص سرطان ثانویه استخوان)، التهاب، تروما، جراحی، درمان استروئیدی و یا آندروژنی و همچنین دیابت افزایش می یابد.

٦- سرم آمیلوئید A (Serum amyloid A)

♦ از خانواده آپولیپوپروتئین‌ها بوده و به‌وسیله 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 روماتویید 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 ٤١ تا ٤٣ کیلودالتون بوده و به شدت گلیکوزیله شده است (تا ٤٥ درصد)

♦ آلفا ۱- اسید گلیکوپروتئین 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 آلفا ۱-آنتی تریپسین تعدیل فعالیت آنزیم neutrophil-protease در ریه است. کمبود آن شایع‌ترین اختلالات ارثی در میان سفیدپوستان است. اندام‌هایی که در اثر کمبود این پروتئین گرفتار می‌شوند ریه‌ها و کبد هستند.

منابع:

1. Aguiar FJ, Ferreira-Junior M, Sales MM, et al;C-reactive protein: clinical applications and proposals for a rational use.RevAssoc Med Bras. 2013 JanFeb;59(1):85-92.
2. Yayan J; Erythrocyte sedimentation rate as a marker for coronaryheart disease. VascHealth Risk Manag. 2012;8:219-23. doi: 10.2147/VHRM.S29284. Epub 2012 Apr 11.
3. Black S, Kushner I, Samols D;C-reactive Protein. J Biol Chem. 2004 Nov19;279(47):48487-90. Epub 2004 Aug 26.
4. Henriquez-Camacho C, Losa J; Biomarkers for Sepsis. Biomed Res Int. 2014;2014:547818. Epub 2014 Mar 30.
5. Lelubre C, Anselin S, Zouaoui Boudjeltia K, et al; Interpretation ofC-reactive protein concentrations in criticallyill patients. Biomed Res Int. 2013;2013:124021. doi: 10.1155/2013/124021. Epub 2013Oct 28.
6. MontgomeryJE, Brown JR; Metabolic biomarkers for predicting cardiovascular disease. VascHealth Risk Manag. 2013;9:37-45. doi: 10.2147/VHRM. S30378. Epub 2013 Jan 29.
7. ZimmermannO, Li K, ZaczkiewiczM, et al;C-Reactive Protein in Human Atherogenesis: Facts and Fiction. Mediators Inflamm. 2014;2014:561428. Epub 2014 Apr 1.
8. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, et al;Risk of type 2 diabetes attributable to C-reactive protein and other risk factors.Diabetes Care. 2007 Oct;30(10):2695-9. Epub 2007 Jul 10.
9. Goot K,Hazeldine S, BentleyP, et al; Elevated serum ferritin - what shouldGPs know? Aust Fam Physician. 2012 Dec;41(12):945-9-