

ارتباط نوتروفیلی و نارسایی احتقانی قلب بعد از انفارکتوس حاد میوکارد

دکتر صمد غفاری^۱؛ دکتر علی گل محمدی^۲

^۱نویسنده مسئول: استادیار بیماری های قلب و عروق گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز E-mail: ghafaris@gmail.com

^۲دستیار بیماری های قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی تبریز

چکیده

زمینه و هدف: انفارکتوس حاد میوکارد یکی از شایع ترین علل بستری بیماران در کشورهای صنعتی می باشد و سالانه تعداد زیادی مرگ به علت این بیماری رخ می دهد. این بیماری به طور معمول با لکوسیتوز و افزایش تعداد نوتروفیل ها همراه است. این که نوتروفیلی در انفارکتوس حاد میوکارد علتی برای آسیب میوکارد و بروز نارسایی پمپ قلب می باشد یا این که معلول آن است معلوم نیست، ولی در هر صورت اثبات وجود این رابطه کاربرد بالینی بسزایی خواهد داشت.

روش کار: این مطالعه مقطعی- تحلیلی در ۱۴۶ بیماری که با تشخیص انفارکتوس میوکارد در سی سی یو بیمارستان شهید مدنی تبریز بستری شده بودند انجام شد. ۶۸ بیمار واجد شرایط وارد مطالعه شدند. معیارهای تشخیص انفارکتوس در این مطالعه شامل علائم بالینی، معیارهای نوار قلبی و یافته های پاراکلینیک بودند. از کلیه بیماران آزمایش CBC-H1 به عمل آمد و وجود یا عدم وجود CHF (Congestive Heart Failure) در چهار روز اول بستری تعیین گردید. سپس داده های به دست آمده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و از آزمون های آماری مجذور کای و تی استفاده شد.

یافته ها: میانگین تعداد نوتروفیل در گروه مبتلا به نارسایی قلب ۱۱۲۹۱ و در گروه غیر مبتلا به نارسایی احتقانی قلب ۸۴۴۰ بود. این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($p=0/01$). در کل از بین ۳۳ بیمار مبتلا به نارسایی احتقانی قلب، ۱۶ نفر تعداد نوتروفیل بالای ۸۵۰۰ داشتند و از ۴۵ بیمار غیر مبتلا به نارسایی احتقانی قلب، ۱۹ نفر تعداد نوتروفیل بالای ۸۵۰۰ داشتند ($p=0/03$ OR=۳/۱۲). همچنین از بین ۳۵ نفری که نوتروفیل بالای ۸۵۰۰ داشتند ۲۴ نفر EF (Ejection Fraction) کمتر از ۴۵٪ و ۱۱ نفر EF بیشتر از ۴۵٪ داشتند ($p=0/015$).

نتیجه گیری: در این مطالعه ارتباط مشخصی بین وجود نوتروفیلی در هنگام پذیرش بیماران با میزان بروز نارسایی قلبی و اختلال عملکرد بطنی در اکوکاردیوگرافی طی چهار روز اول بستری به دست آمد، بنابراین در بیمارانی که نوتروفیل بالایی دارند نیاز به اقدامات تهاجمی تری جهت پیشگیری از نارسایی قلبی ضروری به نظر می رسد.

واژه های کلیدی: نوتروفیلی، انفارکتوس حاد میوکارد، نارسایی احتقانی قلبی

دریافت: ۸۴/۳/۵ اصلاح نهایی: ۸۴/۷/۲ پذیرش: ۸۴/۱۰/۱۳

مقدمه

به دنبال ایسکمی پایدار میوکارد، نکرور انقبادی در عرض ۱۸-۱۲ ساعت ایجاد و در عرض ۲۴-۱۸ ساعت ارتشاح نوتروفیلی پدیدار می شود. نوتروفیل ها در تمام انفارکتوس ها در عرض ۴۸ ساعت ظاهر شده و در طی ۶-۵ روز به حداکثر رسیده و سپس کاهش می یابند. انفارکتوس حاد میوکارد به طور معمول با لکوسیتوز و افزایش تعداد نوتروفیل ها همراه است، ولی معلوم نیست

که آیا نوتروفیلی علتی برای آسیب میوکارد و بروز نارسایی پمپ قلب است یا معلول آن [۱]. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است افزایش تعداد گلبول های سفید در افراد جامعه با شیوع بالای بیماری عروق کرونر و انفارکتوس میوکارد همراه است [۴-۱]. همچنین افزایش تعداد گلبول های سفید بعد از انفارکتوس حاد میوکارد با افزایش خطر عود حوادث قلبی - عروقی همراه است [۵،۲].

در سایر مطالعات نشان داده شده، افزایش تعداد گلبول های سفید با افزایش مرگ و میر زودرس بعد از انفارکتوس میوکارد همراه است [۵-۷]؛ همچنین بین افزایش تعداد لکوسیت ها بعد از انفارکتوس حاد میوکارد و خطر بروز نارسایی قلبی رابطه معنی داری کشف شده است [۱].

انفارکتوس حاد میوکارد به طور شایع با لکوسیتوز و افزایش تعداد نوتروفیل ها همراه است، ولی مشخص نیست آیا این پدیده عامل آسیب میوکارد و یا معلول آن می باشد. از یک سو گزارش شده است که نوتروفیل ها بعد از برقراری پرفیوژن مجدد بدنال انفارکتوس حاد میوکارد به جدار عروق کوچک می چسبند و با کاهش جریان خون کرومر سبب پیشرفت نکروز می شوند و از سوی دیگر روند نکروز میوکارد محرک فاز حاد است که با افزایش تعداد نوتروفیل ها همراه است [۱].

نارسایی قلبی عارضه شایع انفارکتوس میوکارد است که مرگ و میر پنج ساله آن به ۵۰٪ می رسد و مخارج سالانه آن در ایالات متحده بالغ بر ۴۰ میلیارد دلار است [۱]. هر چند که اختلال عملکرد عضله قلب بعد از انفارکتوس میوکارد علل مختلفی دارد لیکن شواهد موجود حاکی از آن است که احتمالاً استرس اکسیداتیو و واسطه های التهابی در پیدایش آن دخالت دارند [۸،۲].

با در نظر گرفتن این واقعیت که نوتروفیلی منعکس کننده شدت التهاب میوکارد است، این مطالعه با هدف بررسی وجود رابطه بین شدت نوتروفیلی و شدت آسیب میوکارد طراحی و اجرا شد.

روش کار

این مطالعه به طور مقطعی - تحلیلی در فاصله زمانی بین مرداد ماه ۱۳۸۱ لغایت خرداد ماه ۱۳۸۲ در بخش سی سی یو مرکز قلب شهید مدنی تبریز در ۱۴۶ بیمار با تشخیص انفارکتوس حاد میوکارد انجام شد. بیمارانی که در ۱۲ ساعت اول بعد از شروع درد سینه مراجعه و بیماری همزمان دریچه ای یا سیستمیک یا سابقه نارسایی قلبی نداشتند و تا چهار روز زنده ماندند، وارد مطالعه شدند. در نهایت ۶۸ بیمار وارد

مطالعه شدند و اطلاعات دموگرافیک، عوامل خطر، سابقه بیماری عروق کرومر و سابقه داروهای مصرف شده به دست آمد.

بر اساس تعریف سازمان بهداشت جهانی تشخیص انفارکتوس حاد میوکارد بر پایه یافته های بالینی، نوار قلب و اندازه گیری آنزیم های قلبی است [۸]. از این بیماران نمونه خون برای آزمایش CBCH₁ گرفته و در لوله سیتراته و در داخل کلمن با کم ترین فاصله زمانی (کمتر از ۱۲ ساعت) به آزمایشگاه بیمارستان شهید قاضی طباطبایی ارسال شد.

وجود نارسایی قلبی و اختلال عملکرد بطنی در چهار روز اول بستری بررسی شد. علت بررسی در چهار روز اول به این دلیل بود که بعد از این مدت وقوع نارسایی قلبی شاید تحت تاثیر مداخلات درمانی و یا سایر عوارض انفارکتوس باشد. نارسایی قلبی به صورت کراکل های قاعده ای دو طرفه به همراه S₃ و یا شواهد رادیوگرافیک احتقانی ریوی تعریف شد و اختلال عملکرد در اکوکاردیوگرافی با معیار EF¹ زیر ۴۵٪ مشخص شد و بیماران از نظر تعداد نوتروفیل ها به دو گروه با شمارش مطلق برابر یا بیشتر از ۸۵۰۰ و یا کمتر از ۸۵۰۰ تقسیم شدند. داده های حاصله با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای تحلیل داده های کمی از آزمون تی و در مورد داده های کیفی از آزمون مجذور کای استفاده شد. میزان نسبت شانس (Odds ratio) در بعضی از داده های کیفی که اثر معنی دار در بیماران بین دو گروه به دست آمده بود استفاده شد. برای بررسی ارتباط میزان نوتروفیلی با سن بیماران نیز از آزمون همبستگی استفاده و عدد ($p < 0.05$) به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در کل ۱۰ نفر به علت سابقه نارسایی قلبی، ۱۰ نفر به علت عدم تایید قطعی انفارکتوس حاد، ۱۰ نفر به علت اثبات تاخیر بیش از ۱۲ ساعت از شروع درد، هفت

¹ Ejection Fraction

۱۵۷۱±۸۶۱ و مقدار CPK-MB در گروه اول $p=0.04$ و در گروه دوم 174 ± 138 با $p=0.04$ بودند. از کل بیماران ۲۹ نفر (۴۲/۶٪) مبتلا به انفارکتوس آنتروسیپتال، ۱۲ نفر (۱۷/۶٪) انفارکتوس وسیع قدامی و ۲۷ نفر (۳۹/۷٪) مبتلا به انفارکتوس تحتانی (شامل تحتانی جانبی و تحتانی خلفی) بودند. همچنین از بین ۳۵ نفری که نوتروفیل بالای ۸۵۰۰ داشتند ۲۴ نفر (۶۸/۶٪)، EF کمتر از ۴۵٪ و ۱۱ نفر (۳۱/۴٪) EF بیشتر از ۴۵٪ داشتند از نظر آماری ارتباط مستقیم معنی داری بین بروز نوتروفیلی و کاهش کسر تخلیه بطن چپ به دست آمد ($p=0.015$) (جدول ۱).

جدول ۱. مقایسه درصد متغیرها در دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به CHF

گروه مطالعه	گروه مبتلا به CHF	گروه غیر مبتلا به CHF	سطح معنی داری
متغیر	CHF	CHF	
نوتروفیل بالای ۸۵۰۰	۷۰	۴۲	۰/۰۳
سابقه بیماری عروق کرونر	۳۵	۴۷	۰/۳۵
دریافت استرپتوکیناز	۵۲	۷۶	۰/۰۵
سابقه دیابت	۱۳	۲۴	۰/۲۷
مصرف سیگار	۵۲	۶۰	۰/۵۴
سابقه فشارخون بالا	۴۳/۵	۳۳	۰/۴۱
دریافت هپارین	۹۱	۹۳	۰/۷
دریافت دیگوکسین	۴/۳	۲/۲	۰/۶۳
دریافت ترکیبات نیتراتی	۸۷	۸۹	۰/۸۱
دریافت آسپرین	۱۰۰	۱۰۰	-
دریافت مهارکننده ACE	۸۷	۸۹	۰/۸۱
دریافت بتا بلوکر	۶۵	۹۶	۰/۰۰۱
دریافت دیورتیک	۲۶	۱۱	۰/۱

بحث

یافته ها نشان داد بین وجود سابقه قلبی بیماری عروق کرونر، سابقه دیابت، سیگار کشیدن و سابقه پرفشاری خون در دو گروه تفاوت قابل ملاحظه‌ای وجود نداشت. مصرف بتابلوکرها در گروه مبتلا به نارسایی قلبی نیز کمتر از گروه دوم بود و تاثیر دریافت استرپتوکیناز در کاهش موارد نارسایی قلبی در مطالعه حاضر دیده شد که با سایر مطالعات هم خوانی دارد [۲]. اما تفاوت عمده بین دو گروه شیوع بالای شمارش نوتروفیل (بیشتر از ۸۵۰۰) بود که از نظر آماری نیز حایز اهمیت است ($p=0.03$).

نفر به علت مرگ در چهار روز اول، دو نفر به علت بیماری همزمان دریچه های قلب، یک نفر به علت اورمی و یک نفر به علت پنومونی همزمان و ۳۷ نفر به علت مشکلات تدارکاتی در جمع آوری و ارسال به موقع نمونه ها به آزمایشگاه از مطالعه کنار گذاشته شدند.

میانگین سنی بیماران مورد مطالعه $60 \pm 11/02$ سال بود. بین سن و تعداد نوتروفیل ارتباط آماری معنی دار به دست نیامد.

بیماران مورد مطالعه ۶۲ بیمار مرد (۹۱٪) و شش بیمار زن (۹٪) بودند و اختلافی از نظر تعداد نوتروفیل در دو جنس وجود نداشت.

هیچ تفاوت معنی داری بین وجود سابقه بیماری عروق کرونر، کشیدن سیگار، دیابت، فشار خون بالا و بروز نارسایی قلبی دیده نشد. هیچ تفاوت معنی داری بین دریافت استرپتوکیناز، دیگوکسین، ترکیبات نیتراتی، مهار کننده های آنزیم تبدیل کننده آنژیو تانسین، هپارین، دیورتیک و ابتلای به نارسایی قلبی دیده نشد.

از ۵۸ بیمار دریافت کننده بتابلوکر ۱۵ نفر دچار نارسایی قلبی شدند. بین دریافت بتابلوکر و ابتلای به نارسایی قلبی ارتباط آماری معنی دار به دست آمد ($p=0.001$). میانگین سنی بیماران در گروه با شمارش نوتروفیلی بالای ۸۵۰۰، $58 \pm 10/5$ و در گروه با شمارش نوتروفیل زیر ۸۵۰۰، 60 ± 11 بود. ۴۷٪ از بیماران مبتلا به نارسایی قلبی در مقایسه با ۴۳٪ از بیماران غیر مبتلا به نارسایی قلبی سیگاری بودند، ولی تفاوت آماری معنی دار بین دو گروه مشاهده نشد. فاصله زمانی بین شروع علائم تا خونگیری در گروه اول ۴/۹ ساعت و در گروه دوم ۴/۵ ساعت بود. میانگین تعداد نوتروفیل در بین بیماران 9404 ± 4000 بود. این میانگین برای گروه مبتلا به نارسایی قلبی ۱۱۲۹۱ و برای گروه غیر مبتلا به نارسایی قلبی ۸۴۴۰ بود اختلاف آماری معنی دار بین دو گروه دیده شد ($p=0.01$). در کل از بین ۲۳ بیمار مبتلا به CHF ۱۶ نفر (۶۹/۵٪) تعداد نوتروفیل بالای ۸۵۰۰ داشتند و از ۴۵ بیمار غیر مبتلا به CHF ۱۹ نفر (۴۲/۲٪) تعداد نوتروفیل بالای ۸۵۰۰ داشتند ($OR=3/12$ ، $p=0.03$). آنزیم های قلبی در ۲۱ بیمار با نارسایی قلبی و ۳۹ بیمار بدون نارسایی قلبی اندازه گیری شد. مقدار CPK توتال در گروه اول 1919 ± 1011 ، گروه دوم

در این مطالعه شمارش نوتروفیل بالای ۸۵۰۰ بعد از انفارکتوس میوکارد با پیدایش نارسایی قلبی ($p=0/03$) ($r=3/1$) مرتبط است و همین رابطه در مورد کسر تخلیه زیر ۴۵٪ نیز صادق است ($p=0/01$).

یافته‌های ما گزارش‌هایی را که بر اهمیت شمارش نوتروفیل‌ها در تعیین پیش‌آگهی حوادث کرونری تأکید داشتند، تأیید می‌نماید. در برخی از مطالعات بین تعداد باند سل‌ها (Band cells) و وجود و شدت آتروسکلروز در آنژیوگرافی رابطه‌ای کشف شده است [۱۰،۹]. یک مطالعه آینده‌نگر نشان داد نوتروفیلی و لنفوسیتوپنی نسبی نشانه‌های قابل اعتمادی از انفارکتوس حاد میوکارد هستند [۱۱]. مطالعه حاضر نشان می‌دهد نوتروفیلی نسبی در زمان بستری بیمار مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد یک شاخص اولیه مفید در تعیین بیماران پرخطر است. این بیماران در صورت بهره‌مند شدن از اقدامات درمانی موثرتر و در صورت لزوم آنژیوپلاستی از خطر کمتری در بروز علایم نارسایی قلبی برخوردار خواهند بود.

اساس فیزیولوژیک رابطه بین نوتروفیلی و بروز نارسایی قلبی بعد از انفارکتوس حاد میوکارد در چند نمونه حیوانی بررسی شده است. در پاسخ به التهاب حاصل از انفارکتوس، نوتروفیل‌ها در میوکارد ایسکمیک جمع می‌شوند و بعد از فعال شدن به آندوتلیوم چسبیده و تغییر شکل می‌دهند و سبب افزایش مقاومت و کاهش جریان خون در شریان‌های کرونری شده و در نهایت به تشدید ایسکمی می‌انجامند [۷،۱]. از طرف دیگر نوتروفیل‌ها با آزاد کردن رادیکال‌های آزاد اکسیژن به سلول‌ها آسیب می‌رسانند. در چند مطالعه نشان داده شده که برقراری مجدد پرفیوژن در میوکارد ایسکمیک سبب تشدید این واکنش‌ها شده و به آریتمی و اختلال عملکرد بیشتری می‌انجامد [۲]. مطالعه‌ای بر روی سگ‌ها نشان داد نوتروپنی ساختگی شدید نمی‌تواند به کاهش اختلال عملکرد مکانیکی منجر شده و یا آریتمی را بکاهد و یا مانع آسیب عروق کوچک شود [۱].

بر اساس مطالعه حاضر نمی‌توان رابطه علت و معلولی بین نوتروفیلی و پیدایش نارسایی قلبی مطرح نمود. نوتروفیل‌ها شاید به طور مستقیم در اختلال

عملکرد انقباضی دخیل نباشند، اما می‌توانند انعکاس دهنده فعالیت واسطه‌های مختلف التهابی از جمله اینترلوکین دو، شش و عامل نکروز تومور آلفا و سیتوکین‌های التهابی با وزن مولکولی پایین از خانواده اینترلوکین هشت باشند [۲،۱]. نوتروفیل‌ها شاید مستقیماً عامل آسیب میوکارد نبوده و فقط منعکس‌کننده فعالیت سیستم و واسطه‌های التهابی باشند که در طیف وسیعی از بیماران با آنژین ناپایدار، انفارکتوس بدون بالا رفتن قطعه ST و نیز در انفارکتوس با بالا رفتن قطعه ST، ارتباط بین شمارش بالای نوتروفیل‌ها و میزان بالای مرگ و میر و نارسایی قلبی به اثبات رسیده است [۲]. مطالعاتی که بر نقش نوتروفیل‌ها در آسیب عروق کوچک و نکروز میوکارد تأکید داشتند با توجه به مشاهدات بر روی بیمارانی که تحت پرفیوژن مجدد کرونر قرار گرفته بودند متمرکز بودند. در مطالعه‌ای نشان داده شد که در آنژین ناپایدار که پدیده پرفیوژن مجدد به عنوان عامل آسیب رسان دخالت ندارد نیز نوتروفیلی با شیوع بالای مرگ و میر و نارسایی قلبی همراه است. نوتروفیل‌ها نشانه‌ای از پاسخ التهابی می‌باشند که شدت خود این التهاب به ناپایداری پلاک آترومی و حوادث متعاقب آن مربوط می‌باشد [۲].

نتیجه‌گیری

از مطالعه حاضر می‌توان نتیجه گرفت نوتروفیلی اگر عامل و یا معلول برای آسیب میوکارد باشد در ساعت‌های اول بعد از انفارکتوس حاد میوکارد یک شاخص ارزنده از شدت آسیب ایسکمیک میوکارد است و می‌تواند بیمارانی را که در معرض خطر بالایی از نظر پیدایش نارسایی قلبی هستند مشخص نماید. بدیهی است اگر این آزمایش در بدو ورود بیمار به اورژانس انجام شود می‌توان بیماران با شمارش نوتروفیل بالای ۸۵۰۰ را در مراکز مجهزتر بستری نمود و کاندیدای اقدامات تهاجمی‌تر مانند آنژیوپلاستی کرد.

تشکر و قدردانی

از پرسنل محترم بخش CCU مرکز قلب شهید مدنی و پرسنل آزمایشگاه بیمارستان شهید قاضی طباطبایی که در انجام این پژوهش با ما همکاری نمودند تقدیر و تشکر می‌گردد.

References

- 1- Kyne L, Hausdorff JM, Knight E, Dukas L, Azhar G, Wei JY. Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2000Jan; 139(1):94-100.
- 2- Furman MI, Gore JM, Anderson FA, Budaj A, Goodman SG, Avezum A. Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*. 2004Jan; 147(1):42-8.
- 3- Kostis JB, Turkevich D, Sharf J. Association between leukocyte count and the presence and extent of coronary atherosclerosis as determined by coronary arteriography. *Am J Cardiol*. 1984Aug; 53(8):997-9.
- 4- Endrud K, Grimm RH. The white blood cell count and risk for coronary heart disease. *Am Heart J*. 1992; 124:207-13.
- 5- Gillum RF, Ingarm DD, Makuc DM. White blood cell count, coronary heart disease, and death: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am Heart J*. 1993Mar; 125(3):855-63.
- 6- Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bantley JH, Braunwald E. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. OPUS-TIMI 16 Investigators. *Am J Cardiol*. 2001Mar; 87(5):636-9.
- 7- Furman MI, Becker RC, Yarzebski J, Savegeau JM, Gore J, Goldberg RJ. Effect of elevated leukocyte count on in-hospital mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996Oct; 78(8):945-8.
- 8- Dhalla A, Hill MF, Singal PK. Role of oxidative stress in transition of hypertrophy to heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996Aug; 28(2): 506-14.
- 9- Braunwald E, Zipes D, Libby P. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 6th ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 2001: 1131.
- 10- Kawaguchi H, Mori T, Kawano T, Kono S, Sasaki J, Arakawa K, et al. Band neutrophil count and the presence and severity of coronary atherosclerosis. *Am Heart J*. 1996 Jul; 132(1): 9-12.
- 11- Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA, Suman VJ, Piere RV, Santrach PJ. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1995Mar; 122(5):335-41.