

ارتباط نوتروفیلی و نارسایی احتقانی قلب بعد از انفارکتوس حاد میوکارد

دکتر صمد غفاری^۱، دکتر علی گل محمدی^۲

E-mail: ghafaris@gmail.com

^۱نویسنده مسئول؛ استادیار بیماری های قلب وعروق گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۲دستیار بیماری های قلب وعروق 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.

روشن کار: این مطالعه مقطعی- تحلیلی در ۱۴۶ بیماری که با تشخیص انفارکتوس میوکارد در سی سی بو بیمارستان شهید مدنی تبریز بستری شده بودند انجام شد. ۶۴ بیمار واجد شرایط وارد مطالعه شدند. معیارهای تشخیص انفارکتوس در این مطالعه شامل علائم بالینی، معیارهای نوار قلبی و یافته های پارا کلینیک بودند. از کلیه بیماران آزمایش CBC-H1 به عمل آمد و وجود یا عدم وجود آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و از آزمون های آماری محدود 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 داربود ($p=0.01$). در کل از بین ۲۳ 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 ($OR=3/12, p=0.03$). همچنین از بین ۳۵ نفری که نوتروفیل بالای ۸۵۰۰ 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 بذیرش 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 بالای دارند نیاز به اقدامات تهاجمی تری جای 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

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 [۲-۴]، همچنین افزایش تعداد گلبول های سفید بعد از انفارکتوس حاد میوکارد با افزایش خطر عود حادث قلبی - عروقی همراه است [۵،۶].

به دنبال ایسکمی پایدار میوکارد، نکروز انعقادی در عرض ۱۲-۱۸ ساعت ایجاد و در عرض ۱۸-۲۴ ساعت ارتشاح نوتروفیلی پدیدار می شود. نوتروفیل ها در تمام انفارکتوس ها در عرض ۴-۸ ساعت ظاهر شده و در طی ۶-۵ روز به حداقل رسیده و سپس کاهش می یابند. انفارکتوس حاد میوکارد به طور معمول با لکوسیتوز و افزایش تعداد نوتروفیل ها همراه است، ولی معلوم نیست

مطالعه شدند و اطلاعات دموگرافیک، عوامل خطر، سابقه بیماری عروق کرونر 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 $_{\text{CBCH}}^1$ گرفته و در لوله سیتراته و در داخل کلمن با کم ترین فاصله زمانی (کمتر از ۱۲ ساعت) به آزمایشگاه بیمارستان شپید قاضی طباطبایی ارسال شد.

وجود نارسایی قلبی و اختلال عملکرد بطی در چهار روز اول بستره برسی 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 S_3 و یا شواهد رادیوگرافی احتقانی ریوی تعریف شد و اختلال عملکرد در اکوکاردیوگرافی با معیار $^{1\text{EF}}$ $^{45\%}$ زیر $^{85\%}$ مشخص شد و بیماران از نظر تعداد نوتروفیل ها به دو گروه با شمارش مطلق برابر یا بیشتر از 8500 و یا کمتر از 8500 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 10 نفر به علت سابقه نارسایی قلبی، 10 نفر به علت عدم تایید قطعی انفارکتوس حاد، 10 نفر به علت اثبات تأخیر بیش از 12 ساعت از شروع درد، هفت

در سایر مطالعات نشان داده شده، افزایش تعداد گلbul های سفید با افزایش مرگ و میر زودرس بعد از انفارکتوس میوکارد همراه است [۷-۸]. 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 بدنبال انفارکتوس حاد میوکارد به جدار عروق کوچک می چسبند و با کاهش جریان خون کرونر سبب پیشرفت نکروز می شوند و از سوی دیگر روند نکروز میوکارد محرك فاز حاد است که با افزایش تعداد نوتروفیل ها همراه است [۱].

narssayi قلبی عارضه شایع انفارکتوس میوکارد است که مرگ و میر پنج ساله آن به 50% می رسد و مخارج سالیانه آن در ایالات متحده بالغ بر 4 بیلیون 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 احتمالا استرس اکسیداتیو و واسطه های التهابی در پیدایش آن دخالت دارند [۸,۹].

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 تا ۱۳۸۲ در بخش سی سی یو مرکز قلب شهید مدنی تبریز در 146 بیمار با تشخیص انفارکتوس حاد میوکارد انجام شد. بیمارانی که در 12 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 68 بیمار وارد

¹ Ejection Fraction

۱۵۷۱±۸۶۱ و مقدار CPK-MB در گروه اول $p=0.04$ و در گروه دوم 174 ± 138 با $p=0.0232$ بودند. از کل بیماران ۲۹ نفر (۴۲/۶٪) مبتلا به انفارکتوس آنتروسپیتال، 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 ۸۵۰ 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

معنی داری	سطح	گروه غیر مبتلا	گروه مطالعه به CHF	متغیر
	CHF			
۰/۰۳	۴۲	۷۰	۸۵۰	نوتروفیل بالای
۰/۳۵	۴۷	۳۵	۳۵	سابقه بیماری عروق کرونر
۰/۰۵	۷۶	۵۲	۵۲	دربافت استرپتوکیناز
۰/۲۷	۲۴	۱۳	۱۳	سابقه دیابت
۰/۵۴	۶۰	۵۲	۵۲	صرف سیگار
۰/۴۱	۳۳	۴۳/۵	۴۳/۵	سابقه فشارخون بالا
۰/۷	۹۳	۹۱	۹۱	دربافت هپارین
۰/۶۳	۲/۲	۴/۳	۴/۳	دربافت دیگوکسین
۰/۸۱	۸۹	۸۷	۸۷	دربافت ترکیبات نیتراتی
-	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	دربافت آسپرین
۰/۸۱	۸۹	۸۷	۸۷	دربافت مهارکننده ACE
۰/۰۱	۹۶	۶۵	۶۵	دربافت بتا بلوکر
۰/۱	۱۱	۲۶	۲۶	دربافت دیورتیک

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 ملاحظه ای وجود نداشت. مصرف بتا بلوکرها 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 ۸۵۰) بود که از نظر آماری نیز حائز 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 کثار گذاشته شدند. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه 60 ± 11 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، مهارکننده های آنزیم تبدیل کننده آنژیو تانسین، هپارین، دیورتیک و ابتلای به نارسایی قلبی دیده نشد. از ۵۸ بیمار دریافت کننده بتا بلوکر ۱۵ نفر دچار نارسایی قلبی شدند. بین دریافت بتا بلوکر و ابتلای به نارسایی قلبی ارتباط آماری معنی دار به دست آمد ($p=0.001$). میانگین سنی بیماران در گروه با شمارش نوتروفیل بالای ۸۵۰ ± ۵۸ و در گروه با شمارش نوتروفیل زیر ۸۵۰ ± ۶۰ بود. ۴۷٪ از بیماران غیر مبتلا به نارسایی قلبی سیگاری بودند، ولی تفاوت آماری معنی دار بین دو گروه مشاهده نشد. فاصله زمانی بین شروع علیم تا خونگیری در گروه اول $4/9$ ساعت و در گروه دوم $5/4$ ساعت بود. میانگین تعداد نوتروفیل در بین بیماران 4000 ± 400 بود. این میانگین برای گروه مبتلا به نارسایی قلبی 11291 ± 844 و برای گروه غیر مبتلا به نارسایی قلبی 8440 بود اختلاف آماری معنی دار بین دو گروه دیده شد ($p=0.01$). در کل از بین ۲۳ بیمار مبتلا به گروه ۱۶ نفر (۶۹/۵٪) تعداد نوتروفیل بالای ۸۵۰ داشتند و از ۴۵ بیمار غیر مبتلا به 19 CHF نفر (۴۲/۲٪) تعداد نوتروفیل بالای ۸۵۰ داشتند ($p=0.03$ ، OR= $3/12$). آنزیم های قلبی در ۲۱ بیمار با نارسایی قلبی و ۳۹ بیمار بدون نارسایی قلبی اندازه گیری شد. مقدار CPK توtal در گروه اول 1919 ± 1011 ، گروه دوم

عملکرد انقباضی دخیل نباشند، اما می‌توانند انعکاس دهنده فعالیت واسطه‌های مختلف التهابی از جمله اینترلوکین دو، شش و عامل تکروز تومور آلفا و سیتوکین‌های التهابی با وزن مولکولی پایین از خانواده اینترلوکین هشت باشند [۲]. نوتروفیل‌ها شاید مستقیماً عامل آسیب میوکارد نبوده و فقط منعکس کننده فعالیت سیستم و واسطه‌های التهابی باشند که در طیف وسیع از بیماران با آنژین نایابیار، 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 تکروز میوکارد تأکید داشتند با توجه به مشاهدات برروی بیمارانی که تحت پرفیوژن مجدد کرونر قرار گرفته بودند متمن‌کرکز بودند. در مطالعه‌ای نشان داده شد که در آنژین نایابیار 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 نایابیاری پلاک آتروومی و حوادث متعاقب آن مربوط می‌باشد [۲].

نتیجه گیری

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 بالای از نظر پیدایش نارسایی قلبی هستند مشخص نماید. بدیهی است اگر این آزمایش در بد و ورود بیمار به اورژانس انجام شود می‌توان بیماران با شمارش نوتروفیل بالای ۸۵۰ را در مراکز مجہزتر بسترهای نمود و کاندیدای اقدامات تهاجمی تر 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.

در این مطالعه شمارش نوتروفیل بالای ۸۵۰۰ بعد از انفارکتوس میوکارد با پیدایش نارسایی قلبی ($p=0.03$) (۱) مرتبط است و همین رابطه در مورد کسر تخلیه زیر ۴۵٪ نیز صادق است ($p=0.01$).^۱

یافته‌های ما گزارش‌هایی را که بر اهمیت شمارش نوتروفیل‌ها در تعیین پیش‌آگهی حوادث کرونری تاکید داشتند، تایید 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 آینده نگر نشان داد نوتروفیلی و لنفوسيتوپنی نسبی نشانه‌های قابل اعتمادی از انفارکتوس حاد میوکارد هستند [۱۱]. مطالعه حاضر نشان می‌دهد نوتروفیلی نسبی در زمان بسترهای بیمار مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد یک شاخص اولیه مفید در تعیین بیماران پرخطر است. این بیماران در صورت بیرون مدد 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 چسبنده 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 نوتروفیل‌ها 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

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, Pierie 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.