

رابطه شمارش گلبول‌های سفید با عملکرد بطن چپ در جریان انفارکتوس حاد قلبی

علی قائمیان (M.D.)* جواد حیدری (M.D.)**

چکیده

سابقه و هدف: لکوسیتوز محیطی در مراحل اولیه سکته حاد قلبی، نشانه پاسخی التهابی می‌باشد. نقش لکوسیتوز محیطی و نوتروفیلی نسبی به عنوان یک عامل خطر ساز برای ایجاد اختلال عملکرد زودرس بطن چپ به دنبال سکته حاد قلبی ناشناخته می‌باشد. هدف این مطالعه، مشخص ساختن ارتباط بین لکوسیتوز و نوتروفیلی نسبی در پیدایش اختلال عملکرد زودرس متوسط تا شدید بطن چپ به دنبال سکته حاد قلبی می‌باشد.

مواد روش‌ها: این مطالعه به شکل آینده‌نگر و cohort بوده و دربر گیرنده ۱۴۰ بیمار دچار سکته حاد قلبی می‌باشد. وجود یا عدم وجود نوتروفیلی در بیماران تعیین شد و اختلال عملکرد سیستولیک بطن چپ در طول ۷ روز اول بستری در این دو گروه مورد بررسی قرار گرفت. اختلال عملکرد سیستولیک بطن چپ (LVSD (Left ventricular systolic dysfunction متوسط تا شدید در این مطالعه به کسر تخلیه ای (EF, ejection fraction) کمتر از ۴۰ درصد در هفته اول به دنبال سکته حاد قلبی اتلاق می‌گردید که با اکوکاردیوگرافی تعیین می‌شد.

یافته‌ها: در ۴۷ درصد از بیماران مورد مطالعه تعداد لکوسیت‌ها بیش از $10^9 / L \times 11$ بوده است و ۶۴ درصد نوتروفیلی نسبی (درصد نوتروفیل بیش از ۶۵ درصد) داشته‌اند. LVSD در ۶۴ درصد از افراد مورد مطالعه دیده شد. از این بیماران ۶۵ درصد لکوسیتوز و ۸۵ درصد نوتروفیلی نسبی داشته‌اند. در حالی که این ارقام در افراد بدون LVSD به ترتیب ۳۲ و ۴۵ درصد بوده است. تحلیل آماری نشان داد که بین لکوسیتوز و پیدایش LVSD و نیز بین نوتروفیلی و LVSD ارتباط معنی‌داری وجود دارد (به ترتیب Odd ratio ۳/۸ با فاصله اطمینان ۱۴/۷-۲/۹). با فاصله اطمینان ۹۵ درصد بین ۱/۵-۹ و ۶/۶ odd ratio با فاصله اطمینان ۱۴/۷-۲/۹).

استنتاج: در بیماران دچار سکته حاد قلبی، لکوسیتوز محیطی با نوتروفیلی نسبی به طور مستقل با پیدایش LVSD متوسط تا شدید ارتباط داشته و شناخت آن ممکن است به اقدامات درمانی زودرس در این بیماران کمک کند.

واژه های کلیدی: سکته قلبی، بطن چپ- ناهنجاری‌ها، شمارش لکوسیت‌ها

* متخصص قلب و عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران
مرکز آموزش درمانی فاطمه زهرا (س)

**دستیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۲/۷/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۲/۹/۱۸ تاریخ تصویب: ۸۲/۱۱/۲۹

مقدمه

اختلال عملکرد سیستمیک بطن چپ، مهم‌ترین عارضه سکتة حاد قلبی می‌باشد (۱). مرگ و میر ه ساله نارسایی احتقانی قلب به دنبال سکتة حاد قلبی حدود ۵۰ درصد می‌باشد (۲،۱). معلوم شده است که تعداد لکوسیت‌های گردش خون با شدت بیماری عروق کرونر مرتبط بوده و یک عامل خطر ساز برای پیدایش بیماری‌های ایسکمیک قلبی می‌باشد (۴،۳). سکتة حاد قلبی اغلب با لکوسیتوز و افزایش شمارش نوتروفیل‌ها همراه است (۶،۵). این عناصر خونی زمینه ساز آسیب به میوکارد می‌باشند. تداخل عمل پلاکت‌های خون و نوتروفیل‌ها با آندوتلیوم عروق، بسیار مورد توجه می‌باشد. این تداخل می‌تواند منجر به تشکیل و آزادسازی مواد فعال کننده عروق گردد که به نوبه خود، جریان موضعی عروق کرونر را تغییر می‌دهد. نوتروفیل‌ها به عنوان یک واسطه مهم آسیب قلبی شناخته شده‌اند و با فعال ساختن پاسخ التهابی و استرس اکسیداتیو در تعدادی از اختلالات مهم قلبی مانند پس زدن پیوند و نارسایی احتقانی قلبی دخیل می‌باشند (۷ تا ۱۰).

در پاسخ به نکروز میوکارد ممکن است نوتروفیلی ایجاد شود و این منجر به آسیب عروقی و ایسکمی گردد (۱۱، ۱۲). در این بررسی‌ها ایجاد لکوسیتوز و نوتروفیلی در پاسخ به وقوع سکتة حاد قلبی ذکر گردیده است و این سلول‌های التهابی، واسطه‌های آسیب سلولی و التهاب شناخته می‌شوند، ولی مطابق با اطلاعات در دسترس ما ارتباط نوتروفیلی و ایجاد LVSD تنها در یک مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفته است که در آن این ارتباط مورد تایید قرار

مواد و روش‌ها

گرفت (۳). با توجه به اهمیت موضوع و ضرورت انجام مطالعات بیشتر در این مورد، این مطالعه برای ارزیابی ارتباط بین لکوسیتوز یا نوتروفیلی با پیدایش LVSD پس از آن صورت گرفته است.

این مطالعه آینده‌نگر و از نوع cohort می‌باشد. در طی مطالعه ۲۱۸ بیمار با تشخیص سکتة حاد قلبی بستری شده بودند. تشخیص سکتة حاد قلبی وقتی داده می‌شد که حداقل دو مورد از معیارهای زیر وجود داشته باشد: شرح حال بالینی مطابق با وقوع سکتة حاد قلبی، بالا بودن سطح آنزیمی (کراتینین فسفوکیناز)، تغییرات نوار قلب حاکی از وقوع سکتة حاد قلبی (۱۳).

بیماران با شواهد عفونت، بدخیمی، تروما یا جراحی عمده اخیر و بیماران با شرح حال مصرف داروهای استروئیدی در یک ماهه اخیر از مطالعه خارج شدند. همه بیماران در کلاس ۱ یا Killip ۲ قرار داشتند. همچنین بیمارانی که به هنگام بستری، نارسایی احتقانی واضح داشتند از مطالعه خارج و تعداد ۱۴۰ بیمار وارد این مطالعه شدند. در هر بیمار اطلاعات زیر ثبت گردید: سن، جنس، محل سکتة قلبی (قدامی، تحتانی، خلفی، ساب آندوکاردیال)، شرح حال وجود فشارخون و نارسایی کلیوی (کراتینین بیشتر از 1.5 mg/dl) شمارش لکوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها و سطح کراتینین فسفوکیناز (CPK) سرمی و مصرف داروهای قلبی در طول ۷ روز اول بستری. تعداد لکوسیت‌ها، بیش از $11 \times 10^9/L$ لکوسیتوز و درصد نوتروفیل‌های بزرگتر یا مساوی ۶۵ درصد، نوتروفیلی تلقی گردید (۱۳).

در این مطالعه ۷۵ درصد بیماران مرد بودند. سن متوسط $56/8 \pm 12/3$ بوده است. ۶۴ درصد بیماران نوتروفیلی نسی و ۴۷ درصد لکوسیتوز داشتند. ۵۸ درصد از بیماران دچار سکنه سطح قدایی قلب بودند و هیچ یک از بیماران CPK نرمال نداشتند (جدول شماره ۱).

در ۶۵ بیمار (۴۶ درصد) LVSD متوسط تا شدید در طول هفته اول بستری یا اکوکاردیوگرافی تشخیص داده شده بود. Odds ratio همراهی LVSD با نوتروفیلی $6/6$ (با ۹۵ درصد) فاصله اطمینان $2/9 - 14/7$ بوده است، بنابراین نوتروفیلی یک عامل پیش گویی کننده برای پیدایش LVSD می باشد (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱: خصوصیات پایه بیماران
n=140

سن (سال)	۵۶/۸ ± ۱۲/۳
مذكر	۱۰۵ (۷۵٪)
عمل سکنه قلبي	
قدایی	۸۱ (۵۸٪)
تختانی	۴۵ (۳۲٪)
ساب آندوکارد	۱۴ (۱۰٪)
تست های آزمایشگاهی	
کراتینین $1/5 \text{ mg/dl}$	۱۲ (۹٪)
لکوسیتوز $< 11 \times 10^9/L$	۶۶ (۴۷٪)
نوتروفیل $< 65\%$	۸۹ (۶۴٪)
CPK	
$< 200 \text{ U/L}$	۰ (۰٪)
$200-600 \text{ U/L}$	۲۶ (۱۱٪)
$> 600 \text{ U/L}$	۱۱۴ (۸۹٪)
درمان	
ترومبولیتیک	۹۸ (۷۰٪)
آسپرین	۱۳۶ (۹۷٪)
دیگوسین	۲ (۱٪)
دیورتیک	۱۴ (۱۰٪)
نیترات	۱۴۰ (۱۰۰٪)
بنابوکر	۱۲۰ (۸۶٪)
وقفه دهنده ACE	۱۲۲ (۸۷٪)
آنتاگونیست کلسیم	۲۱ (۱۵٪)

در طول ۷ روز اول بستری از بیماران اکوکاردیوگرافی به عمل آمد و در صورت وجود کسر تخلیه ای (Fraction Ejection) کمتر از ۴۰ درصد با روش Simpson تشخیص LVSD متوسط تا شدید داده می شد (۱۳). پزشکانی که از بیماران اکوکاردیوگرافی انجام می دادند از وجود یا عدم وجود نوتروفیلی در آن ها آگاه نبودند.

سطح سرمی CPK به ۳ گروه تقسیم گردید: کمتر از U/L ۲۰۰، بین ۲۰۰-۶۰۰ و بیش از ۶۰۰.

کلیه داروهای قلبی که بیماران در طول بستری دریافت کردند، ثبت گردید. داروهای مهارکننده Angiotensin converting enzyme (ACE) در ۱۲۲ بیمار (۸۷ درصد) و ترومبولیتیک ها در ۹۸ بیمار (۷۰ درصد) به کار رفت، ولی با توجه به فواید ثابت شده داروهای فوق، امکان همسان سازی بیماران از نظر دریافت این دو دارو وجود نداشت.

از آزمون کای دو برای ارزیابی بیماران با و بدون LVSD با توجه به وجود لکوسیتوز یا نوتروفیلی استفاده شد. سطح α کمتر از ۰/۰۵ با اهمیت تلقی گردید. برای بررسی ارتباط متغیرهایی مانند سن، جنس، سطح سکنه قلبي و سطح سرمی CPK با ایجاد LVSD از Odds ratio با ۹۵ درصد فاصله اطمینان از آنالیز Multivariable regression استفاده شد.

یافته ها

جدول شماره ۲: متغیرهای مرتبط با پیدایش LVSD در طول ۷ روز اول وقوع سکته حاد قلبی

نوتروفیلی در ۱۲ ساعت اول سکته حاد قلبی همراه با پیدایش LVSD متوسط تا شدید می‌باشد. این یافته مطابق با برخی مطالعات دیگر می‌باشد که نشان داده‌اند که شمارش نوتروفیل‌ها ممکن است نقش پروگنوستیک برای حوادث عروق کرونر داشته باشد (۱۴، ۱۳، ۶). در این مطالعه وقفه دهنده‌های ACE در جلوگیری از پیدایش LVSD نقش حفاظتی داشته است و نیز تعداد کلی لکوسیت‌ها همراهی معنی‌دار و مستقلی با وجود LVSD داشته است. این دو یافته مغایر با یافته‌های Kyne و همکاران (۲۰۰۰) می‌باشد که نشان داده‌اند که نوتروفیلی به دنبال سکته حاد قلبی با وقوع بیش‌تر نارسایی احتقانی قلب (CHF) همراه است، ولی فراوانی CHF در این بیماران با درمان به وسیله وقفه دهنده‌های ACE تغییری نکرده و نیز این که تعداد کلی لکوسیت‌ها به طور مستقل با پیدایش CHF به دنبال سکته حاد قلبی ارتباطی ندارد (۱۳). نوتروفیل‌های فعال شده، رادیکال‌های آزاد اکسیژن رها می‌سازند و وقفه دهنده‌های ACE خصوصیات ضد اکسیدان دارند (۱۵ تا ۱۷). بعضی گزارش‌ها نشان داده‌اند که رادیکال‌های آزاد و پوشاننده‌های اکسیدان جهت وقفه ACE وابسته به سولفیدریل بوده و این ممکن است توجیه کننده اثر محافظتی وقفه دهنده‌های ACE در مطالعه حاضر باشد. چون در این مطالعه از بین وقفه دهنده ACE تنها از کاپتوپریل استفاده شد.

معلوم شده است که تعداد لکوسیت‌های گردش خون با شدت بیماری عروق کرونر ارتباط دارد و بالا بودن لکوسیت‌های گردش خون یک عامل خطر ساز

متغیر	LVSD (۶۵)	بدون LVSD (۷۵)	OR	فاصله ۹۵ اطمینان	a
سن (سال)	۵۹±۱۲	۵۵±۱۲/۴	۲/۰۶	۱/۶-۲/۶	NS
جنس مذکر	۴۷ (٪۴۵)	۵۵ (٪۵۵)	۰/۷۶	۱/۵-۹	NS
گلبول‌های اسفید < L 11×10^9	۴۲ (٪۶۴)	۵۸ (٪۲۶)	۳/۸۸	۱/۵-۹	<0/001
نوتروفیلی < ٪۶۵	۵۵ (٪۶۲)	۳۴ (٪۳۸)	۶/۶	۱/۴-۷	<0/001
سکته سطح قدامی	۵۹ (٪۷۳)	۲۲ (٪۲۷)	۲۳/۷	۹-۶۲	<0/001
کراتینین < ۱/۵ mg/dl CPK	۷ (٪۵۸)	۵ (٪۴۲)	۱/۶۸	۲-۵/۵	NS
۲۰۰-۶۰۰ < ۶۰۰	۵۹ (٪۵۲)	۵۵ (٪۴۸)	۲/۶	۱/۳-۱۰	0/01
داروها					
آسپرین	۶۴ (٪۴۷)	۷۲ (٪۵۳)	۲/۶	۳/۷-۲۷	NS
دیگوسین	۱ (٪۵۰)	۱ (٪۵۰)			NS
دیورتیک	۱۳ (٪۹۳)	۱ (٪۷)			NS
نیترات‌ها	۶۵ (٪۴۶)	۷۵ (٪۵۴)			NS
بتابلاکرها	۵۵ (٪۴۶)	۶۵ (٪۵۴)	۰/۸۵		NS
وقفه دهنده‌های ACE	۶۳ (٪۴۶)	۵۹ (٪۴۸)	۸/۵۴	۱/۶-۳۷	0/01
آنتاگونیست‌های کلسیم	۳ (٪۱۴)	۱۸ (٪۸۶)	۰/۱۵		NS

NS: Not Significant

تعداد لکوسیت‌ها مستقل از درصد نوتروفیل‌ها بوده است ($r=0/02$) و لکوسیتوز بیش از $11 \times 10^9/L$ ارتباط آماری معنی دار با وجود LVSD متوسط تا شدید داشته است و odds ratio ۳/۸۸ (با ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۱/۵-۹) بوده است.

۹۸ بیمار تحت درمان با ترومبولیتیک قرار گرفتند که این درمان در مقابل پیدایش LVSD نقش محافظتی داشته است و Odds آن ۲/۹۴ (با ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۱/۱-۷/۵) بوده است. داروهای مهارکننده ACE نیز اثر محافظتی با Odds ۸/۵۴ (با ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۱/۶-۱۷) داشته است. سایر عوامل مثبت پیش گویی کننده LVSD، سکته سطح قدامی قلب و سطوح سرمی CPK بیش از ۶۰۰ واحد بوده‌اند.

بحث

یافته اصلی مطالعه حاضر این بوده است که وجود

دارد که نشان می‌دهد برقراری هرچه سریع‌تر جریان خون موجب بهبود عملکرد سیستمیک بطن، بهبود عملکرد دیاستولیک بطن و کاهش مرگ و میر کلی در سکتة حاد قلبی می‌گردد (۲۱). از طرفی خون‌گیری مجدد ناحیه ایسکمیک میوکارد ممکن است موجب reperfusion arrhythmias و اختلال قدرت انقباضی به دنبال ایسکمی (myocardial stuning) گردد (۲۲). این مطالعه درمان با ترومبولیتیک با استروپتوکیناز اثر محافظتی در مقابل پیدایش LVSD داشته است.

برای مشخص ساختن ارتباط علت و معلولی بین LVSD و شمارش لکوسیت‌ها با درصد نوتروفیل‌ها اندازه‌گیری سطوح سیتوکین‌های سرمی، الاستاز یا میلوپروکسیداز نوتروفیل‌ها می‌تواند کمک بیش‌تری بنماید که در این مطالعه اندازه‌گیری نشده است. به علت تعداد نسبتاً کم بیماران، همسان‌سازی بعضی فاکتورهای بیماری عروق کرونر به ویژه دیابت امکان پذیر نبود. نکته سوم این‌که در بیمارستان محل مطالعه امکان انجام آنژیوپلاستی برای بیماران دچار سکتة حاد قلبی وجود نداشت و بنابراین نقش خون‌گیری مجدد مکانیکی برای حفاظت در مقابل پیدایش LVSD در این مطالعه مشخص نمی‌باشد. انجام مطالعات کنترل شده و تحلیلی برای تعیین ارتباط علت و معلولی بین LVSD و لکوسیتوز در هنگام بستری در بیماران دچار سکتة حاد قلبی برای مشخص ساختن زودرس LVSD با ارزش می‌باشد و شناخت آن ممکن است برای انجام اقدامات درمانی زودرس جهت پیش‌گیری از LVSD مفید باشد.

برای پیدایش بعدی بیماری‌های ایسکمیک قلبی به شمار می‌رود (۱۸،۴). بعد از سکتة حاد قلبی، ترشح نوتروفیل‌ها یک جزء مهم پاسخ التهابی به شمار می‌رود. رادیکال‌های آزاد مشتق از اکسیژن که توسط نوتروفیل‌های فعال شده، رها می‌شوند برای سلول‌ها سم محسوب می‌شوند (۱۵). در این مطالعه شمارش کلی لکوسیت‌ها فاکتوری مستقل از درصد نوتروفیل‌ها بوده و ارتباط آماری معنی‌داری با پیدایش LVSD متوسط تا شدید داشته است. در بررسی حاضر و نیز در مطالعه Kyne و همکاران (۲۰۰۰) مشخص نگردید که آیا ارتباط بین نوتروفیلی و اختلال بطنی علت و معلولی است یا نه. برای اندازه‌گیری دقیق‌تر پاسخ التهابی میوکارد ممکن است مشخص نمودن سطح سیتوکین‌ها مانند سطح سرمی الاستاز یا میلوپروکسیداز نوتروفیل‌ها لازم باشد. نوتروفیل‌ها ممکن است نقش مستقیم نداشته و ارتباط آن‌ها تنها یک ارتباط تقریبی (Proxy) باشد. در حال حاضر شواهد دیگری وجود دارد که سیتوکین‌های "پیش التهابی" مانند Tumor necrosis factor و اینترلوکین‌ها دارای اثرات اینوتروپ منفی می‌باشند (۲۰،۱۹،۹). بنابراین ممکن است که لکوسیت‌های دیگری به جز نوتروفیل‌ها به پیدایش LVSD کمک کنند.

برقراری جریان خون به میوکارد ایسکمیک توسط آنژیوپلاستی یا ترومبولیتیک موجب کاهش آسیب سلولی غیرقابل برگشت می‌گردد (۱۳). شواهد آزمایشگاهی بالینی وجود

فهرست منابع

1. Heart failure guideline agency for health care policy and research publication no. 94-06612, Rockville, Md: US *department of health and human services* 1994.
2. O, Connell JB, Bristow MR, Economic impact of heart in the united in the stats: time for a different approach. *J heart lung trasplant* 1994; 13: S107-12.
3. Kodtic JB, Tukevith D, shard J. Association between leukocyte count and the presence and extent of coronary atherosclerosis as determined by coronary arteriography. *Am J cardiol* 1984; 53: 997-9.
4. Gillum RF, Ingram DD, Makue DM, white blood cell count coronary heart disease and death: the NHANES I epidemiologic follow- up study. *Am heart J* 1993; 125: 855-63.
5. Braunwald E. heart disease: a *text book of cardiovascular medicine*. 5th edition. Philadelphia: WB saunders Co; 1997.
6. Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. *Ann intern med* 1995; 122: 335-41.
7. Winn RK, Ramamoorthy C, Vedder NB. Leukocyte-endothelial cell interaction in ischemia-reperfusion injury. *Ann NY Acad sci* 1997; 832: 311-21.
8. Virkhaus R, lucchesi BR, simpson PJ, the role of adhesion moleculad in cardiovascular pharmacology: meeting review. *J pharmacol Exp ther* 1995; 723: 569-75.
9. Hill MF, singal PK. Right and left myocardial antioxidant responses during heart failure subsequent to myocardial infarction. *circulation* 1997; 96: 2414-20.
10. Kelly RA, smith TW. Cytokines and cardiac contractile dysfunction. *Circulation* 1997; 95: 778-81.
11. Wems SW, lucchesi BR inflammation and myocardial infarction *Br med Bull* 1987; 43: 640-71.
12. Entman ML, micheal L, rosen R., et al. inflammation in the course of early myocardial ischemia. *FASEB* 1991; 5: 2529-37.
13. Kyne L, hausdorff JM, Knight E. Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction. *Am heart J* 2000; 139: 94-100.
14. Kawaguchi H, Mori T, Kawano T bend neutrophil count and the presence and serverity of coronary *atherosclerosis*. *Heart J* 19896; 132: 9-12.
15. Lucchesi BR. Myocardial ischemia, reperfusion and free redical injury *Am J cardial* 1990; 65: 114-231.
16. De cavanagh EM, fraga CG, ferder L, et at. Enalapril and captopril enhance antioxidant defenses in mouse tissues. *Am J physiol* 1997; 727: R514-8.
17. Bartosz M, kedziaro J, Bartosz G, Antioxidant properties of captopril and

- enalapril *free radic boil med* 1997; 23: 729- 35.
18. Endurk K, grimm RH, the blood cell count and risk for coronary heart disease *Am heart J* 1992; 124: 107-13.
19. Andrassen AK, nordog I, simonsen Levels of circulating adesion molecules in congestive hear failure and after heart transplant. *Am J cardiol* 1998; 81: 604-8.
20. Wagner DR, Mc timan C, sanders VJ, adenosine inhibits lipopolysaccharide induced secretion of tumor necrosis factor- alpha in the failing C, heart *circulation* 1998; 97: 521-4.
21. Fibrinolytic therapy trialits (FTT) Collaborative f\group: indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infaction: Collaborative overview mortality major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994 Feb; 343(8893): 311-22.
22. Bolli R: Myocardial stunning in man *circulation* 1988; 86: 1671-1691.