

رابطه شمارش گلبول‌های سفید با عملکرد بطن چپ در

جريان انفاركتوس حاد قلبي

علي قائميان *(M.D.) جواد حيدري **(M.D.)

چکیده

سابقه و هدف: لکوسیتوز حیطي در مراحل اولیه سکته حاد قلبي، نشانه پاسخی التهابی میباشد. نقش لکوسیتوز حیطي و نوتروفیلی نسبی به عنوان یک عامل خطرساز برای ایجاد اختلال عملکرد زودرس بطن چپ به دنبال سکته حاد قلبي 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 قلبي میباشد.

مواد روشها: این مطالعه به شکل آینده‌نگر و cohort بوده و دربر گیرنده ۱۴۰ بیمار دچار سکته حاد قلبي میباشد. وجود یا عدم وجود نوتروفیلی در بیماران تعیین شد و اختلال عملکرد سیستولیک بطن چپ در طول ۷ روز اول بسته 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 قلبي اتفاق میگردید که با اکواردیوگرافی تعیین میشود.

یافته‌ها: در ۴۷ درصد از بیماران مورد مطالعه تعداد لکوسیتها بیش از $L/10^9 \times 11$ 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 ration ۳/۸ با فاصله اطمینان ۹۵ درصد بین ۱/۵-۹ و ۶/۶ با فاصله اطمینان ۷/۱۴-۱/۹).

استنتاج: در بیماران دچار سکته حاد قلبي، لکوسیتوز حیطي 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.

واژه‌های کلیدی: سکته قلبي، بطن چپ- ناهنجاری‌ها، شمارش لکوسیتها

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

** دستیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

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

مقدمه

اختلال عملکرد سیستولیک بطن چپ، مهمترین عارضه سکته حاد قلبی میباشد^(۱). مرگ و میر ۵ ساله نارسایی احتقانی قلب به دنبال سکته حاد قلبی حدود ۵۰ درصد میباشد^(۲). معلوم شده است که تعداد لکوسیتهاي گرددش خون با شدت بیماری عروق کرونر مرتبط بوده و یك عامل خطرساز برای پیدايش بیماری های ایسکمیک قلبی میباشد^(۳). سکته حاد قلبی اغلب با لکوسیتوز و افزایش شمارش نوتروفیل ها همراه است^(۴،۵). این عناصر خونی زمینه ساز آسیب به میوکارد میباشند. تداخل عمل پلاکتهاي خون و نوتروفیل ها 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. نوتروفیل ها به عنوان یك واسطه مهم آسیب قلبی شناخته شده اند و با فعال ساختن پاسخ التهابی و اسرس اکسیداتیو در تعدادی از اختلالات مهم قلبی مانند پس زدن پیوند و نارسایی احتقانی قلبی دخیل میباشند^(۶).

در پاسخ به نکروز میوکارد ممکن است نوتروفیلی ایجاد شود و این منجر به آسیب عروقی و ایسکمی گردد^(۷). در این بررسی ها ایجاد لکوسیتوز و نوتروفیلی در پاسخ به وقوع سکته حاد قلبی ذکر گردیده است و این سلول های التهابی، واسطه های آسیب سلولی و التهاب شناخته میشوند، ولی مطابق با اطلاعات در دسترس ما ارتباط نوتروفیلی و ایجاد LVSD تنها در یك مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفته است که در آن این ارتباط مورد تایید قرار

مواد و روش ها

گرفت^(۸). با توجه به اهمیت موضوع و ضرورت انجام مطالعات بیشتر در این مورد، این مطالعه برای ارزیابی ارتباط بین لکوسیتوز یا نوتروفیلی با پیدايش LVSD پس از آن صورت گرفته است.

این مطالعه آینده نگر و از نوع cohort میباشد. در طی مطالعه ۲۱۸ بیمار با تشخیص سکته حاد قلبی بسته شده بودند. تشخیص سکته حاد قلبی وقتی داده میشد که حداقل دو مورد از معیارهای زیر وجود داشته باشد: شرح حال بالینی مطابق با وقوع سکته حاد قلبی، بالا بودن سطح آنزیمی (کراتینین فسفوکیناز)، تغییرات نوار قلب حاکی از وقوع سکته حاد قلبی^(۹).

بیماران با شواهد عفونت، بدخیمی، ترومای جراحی عمدہ اخیر و بیماران با شرح حال مصرف داروهای استروئیدی در یک ماهه اخیر از مطالعه خارج شدند. همه بیماران در کلاس ۱ یا ۲ Killip قرار داشتند. همچنین بیمارانی که به هنگام بستره، 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 سکته قلبی (قدامی، تختانی، خلفی، ساب آندوکاردیال)، شرح حال وجود فشارخون و نارسایی کلیوی (کراتینین بیشتر از ۱۱۰ mg/dl) شمارش لکوسیتها، سطح کراتینین فسفوکیناز (CPK) سرمی و مصرف داروهای قلبی در طول ۷ روز اول بستره. تعداد لکوسیتها، بیش از ۱۱۰^۹/L نوتروفیلها و لنفوسيتها و سطح کراتینین فسفوکیناز (CPK) در یك مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفته است که در آن این ارتباط مورد تایید قرار

در این مطالعه ۷۵ درصد بیماران مرد بودند. سن متوسط بیماران $۵۶/۸+۱۲/۳$ بوده است. ۶۴ درصد بیماران نوتروفیلی نسی و ۴۷ درصد لکوسیتوز داشتند. ۵۸ درصد از بیماران چار سکته سطح قدامی 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 بسترهای اکوکاردیوگرافی Odds ratio تشخیص داده شده بود. همراهی LVSD با نوتروفیلی $۶/۶$ (با ۹۵ درصد) فاصله اطمینان $(۲/۹-۱۴/۷)$ بوده است، بنابراین نوتروفیلی یک عامل پیش‌گویی کننده برای پیدایش LVSD می‌باشد (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱: خصوصیات پایه بیماران
n=140

	سن (سال) $۵۶/۸ \pm ۱۲/۳$ $۱۰۵ (\% ۷۵)$	ذکر عمل سکته قلبی قدامی تحنی ساب آندوکارد تستهای آزمایشگاهی کراتینین $1/5\text{mg/dL}$ $۱۱*10^9/L <$ لکوسیتوز نوتروفیل $> 65\%$	CPK $<200 \text{U/L}$ $200-600 \text{U/L}$ $> 600 \text{U/L}$ درمان ترومبولیتیک آسپیرین دیگوگسین دیبورتیک نترات بنابلوکر وقفه دهنده ACE آنتاگونیست کلسیم
۸۱ (%۵۸)			
۴۵ (%۳۲)			
۱۴ (%۱۰)			
۱۲ (%۹)			
۶۶ (%۴۷)			
۸۹ (%۱۴)			
۰ (%۰)			
۲۶ (%۱۱)			
۱۱۴ (%۸۹)			
۹۸ (%۷۰)			
۱۳۶ (%۹۷)			
۲ (%۱)			
۱۴ (%۱۰)			
۱۴۰ (%۱۰۰)			
۱۲۰ (%۸۶)			
۱۲۲ (%۸۷)			
۲۱ (%۱۵)			

در طول ۷ روز اول بسترهای از بیماران اکوکاردیوگرافی به عمل آمد و در صورت وجود کسر تخیله‌ای (Fraction Ejection) کمتر از ۴۰ درصد با روش Simpson تشخیص LVSD متوسط تا شدید داده می‌شد (۱۳). پژوهشکاری که از بیماران اکوکاردیوگرافی انجام می‌دادند از وجود یا عدم وجود نوتروفیلی در آنها 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 بسترهای دریافت کردند، ثبت گردید. داروهای مهارکننده ACE (Angiotensin converting enzyme) بیمار ۱۲۲ (درصد) و ترومبوپلیتیک‌ها 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 سکته قلبی و سطح سرمی CPK با ایجاد LVSD از Odds ratio با ۹۵ درصد فاصله اطمینان از آنالیز Multivariable regression استفاده شد.

یافته‌ها

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 داده اند که شمارش نوتروفیل ها ممکن است نقش پروگنوستیک برای حواirth عروق کرونر داشته باشد (۱۳، ۱۴). در این مطالعه وقفه دهنده های 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 یافته های Kyne و همکاران (۲۰۰۰) میباشد که نشان داده اند 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 دهنده های ACE تغییری نکرده و نیز این که تعداد کلی لکوسیتها به طور مستقل با پیدایش CHF به دنبال سکته حاد قلبی ارتباطی ندارد (۱۳). نوتروفیل های فعال شده، رادیکال های آزاد اکسیژن رها میسازند و وقفه دهنده های ACE خصوصیات ضد اکسیدان دارند (۱۵-۱۷). بعضی گزارش ها نشان داده اند که رادیکال های آزاد و پوشاننده های اکسیدان جهت وقفه ACE وابسته به سولفیدریل بوده و این ممکن است توجیه کننده اثر حفاظتی وقفه دهنده های ACE در مطالعه حاضر باشد. چون در این مطالعه از بین وقفه دهنده ACE تنها از کاپتوپریل استفاده شد.

معلوم شده است که تعداد لکوسیتها ی گردش خون با شدت بیماری عروق کرونر ارتباط دارد و بالا بودن لکوسیتها ی گردش خون یک عامل خطرساز

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

متغیر	LVSD (۶۰)	بدون (۷۰) LVSD	اطمینان (%)	فاصله ۹۵	a
سن (سال)	۵۹±۱۲	۵۵±۱۲/۴ (%۵۰)	۱/۶-۲/۶	۲/۰۶	NS
جنس منذکر	۴۷ (%۴۵)	(%)	۰/۲۶	۳/۸۸	≤ ۰/۰۰۱
گلبول های اسفید $11*10^9$	۴۲ (%۶۴)	(%)	۰/۸	۱/۰-۹	≤ ۰/۰۰۱
نوتروفیلی $\frac{۱}{۰/۰۰۱}$	۵۰ (%۶۲)	(%)	-۱۴/۷ ۲/۹	۶/۶	< ۰/۰۰۱
سکته سطح قدامی	۵۹ (%۷۳)	(%)	۹-۶۲	۲۲/۷	< ۰/۰۰۱
کربنیک CPK	۷ (%۵۸)	(%)	۲-۵/۵	۱/۶۸	≤ ۰/۰۰۱
۲۰۰-۶۰۰	۶ (%۲۳)	(%)	۲/۰۷	۰/۰۱	۰/۰۱
داروها	۶ (%۰۲)	(%)	۰/۶	۱/۳-۱۰	۰/۰۱
آسپرین	۶۴ (%۴۷)	(%)	۲/۶	۳/۷-۲۷	NS
دیگرسین	۱ (%۵۰)	(%)	۱	NS	NS
دیورتیک	۱۳ (%۹۳)	(%)	۱	NS	NS
نتبراتها	۶۰ (%۴۶)	(%)	۷۰ (%۵۴)	NS	NS
بتابلاکرها	۵۵ (%۴۶)	(%)	۶۰ (%۵۴)	۰/۸۵	۰/۰۱
وقفه دهنده های ACE	۶۳ (%۴۶)	(%)	۸/۰۴	۱/۶-۳۷	۰/۰۱
آناتاگونیست های کلیسم	۲ (%۱۴)	(%)	۰/۱۰	۱۸ (%۸۶)	NS

NS: Not Significant

تعداد لکوسیتها مستقل از درصد نوتروفیل ها بوده است ($r=0/02$) و لکوسیتوز بیش از $11*10^9/L$ ارتباط آماری معنی دار با وجود LVSD متوسط تا شدید داشته است و $3/88$ odds ratio (با ۹۵ درصد فاصله اطمینان $1/5-9$) بوده است.

۹۸ بیمار تحت درمان با ترموبولیتیک قرار گرفته که این درمان در مقابل پیدایش LVSD نقش حفاظتی داشته است و Odds آن $2/94$ (با ۹۵ درصد فاصله اطمینان $1/1-7/5$) بوده است. داروهای مهارکننده ACE نیز اثر حفاظتی با $8/54$ Odds (با ۹۵ درصد فاصله اطمینان $1/6-17$) داشته است. سایر عوامل مثبت پیش گویی کننده LVSD، سکته سطح قدامی قلب و سطوح سرمی CPK بیش از ۶۰ واحد بوده اند.

بحث

یافته اصلی مطالعه حاضر این بوده است که وجود

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

برای مشخص ساختن ارتباط علت و معلولی بین LVSD و شارش لکوسیتها با درصد نوتروفیل‌ها اندازه‌گیری سطوح سیتوکین‌های سرمی، الاستاز یا میلوپرکسیداز 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 سکته حاد قلی وجود نداشت و بنابراین نقش خون‌گیری مجدد مکانیکی برای حفاظت در مقابل پیدایش LVSD در این مطالعه مشخص نباید. انجام مطالعات کنترل شده و تحلیلی برای تعیین ارتباط علت و معلولی بین LVSD و لکوسیتوز در هنگام بستره در بیماران دچار سکته حاد قلی 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 سکته حاد قلی، 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 بطی علت و معلولی است یا نه. برای اندازه‌گیری دقیق‌تر پاسخ التهابی میوکارد ممکن است مشخص نمودن سطح سیتوکین‌ها مانند سطح سرمی الاستاز یا میلوپرکسیداز 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 اینترلکین‌ها دارای اثرات اینوتروب منفی می‌باشند (۱۹، ۲۰). بنابراین ممکن است که لکوسیتها دیگری به 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 زیادی 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 transplant* 1994; 13: S107-12.
3. Koditic JB, Tukeyith 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 molecules 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 severity of coronary *atheroslerosis*. *Heart J* 19896; 132: 9-12.
15. Lucchesi BR. Myocardial ischemia, reperfusion and free radical 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 trialts (FTT) Collaborative fgroup: 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.