

## ارتباط نوتروفیلی با نارسایی احتقانی قلب بعد از سکته حاد قلبی

دکتر مهرداد ساروی\* رضا علیزاده نوایی\*\* فاطمه روزبه\*\* مریم منتظری\*\* سید بهنام اشرف واقفی\*\*

### Evaluating correlation between neutrophil and congestive heart failure

M.Saravi\* R.Alizadeh Navaei F.Rouzbeh M.Montazeri SB.Ashraf Vaghefi

#### \*Abstract

**Background:** Acute myocardial infarction (MI) with inflammatory response is a result of tissue necrosis due to leukocytosis and increased number of peripheral blood neutrophils.

**Objective:** To investigate the relationship between neutrophils and congestive heart failure (CHF).

**Methods:** This cohort study was performed on 100 patients affected by acute MI who had two points out of three standard criteria (physical examination, enzyme and EKG findings) during the last 6 months of 2002 in Yahyanezhad hospital, Babol, Iran. CHF was detected through physical examinations, medical history, chest X-ray, and echocardiography using a CFG 750 VinG Med Instrument at the fourth day of admission. Ejection fraction  $\leq 40\%$  was considered as heart failure. The data included parameters such as ejection fraction, age, sex, location of infarction, time of admission, use of thrombolytics accompanied with laboratory reports on leukocyte count, neutrophil and lymphocyte percentage at the first day of admission which were further analyzed using SPSS, Fisher's exact examination, Univariate, and Loglinear statistical tools.

**Findings:** Out of 54 cases with neutrophilia greater than 65% ( $p=0.003$ ), 25 patients were found to have developed heart failure at 4<sup>th</sup> day. There was a significant correlation between both neutrophilia and heart failure with sex ( $p<0.05$ ). No significant correlation was found ( $p>0.05$ ) when the age of patients taken into account.

**Conclusion:** Our data show that the neutrophilia of admission time correlates significantly with heart failure as an early onset of acute MI. This could be useful both in detection of high-risk people and also diagnostic and therapeutic measures.

**Keywords:** Neutrophil, Congenital Heart Failure, Heart Block

#### \* چکیده

**زمینه:** سکته حاد قلبی پاسخ التهابی به دلیل نکروز بافتی ناشی از لکوسیتوز و بالا بودن نوتروفیل‌های خون محیطی ایجاد می‌شود.

**هدف:** مطالعه به منظور تعیین ارتباط بین نوتروفیلی با نارسایی قلبی انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه تحلیلی (کوهورت) بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به سکته حاد قلبی که با دارا بودن ۲ مورد از ۳ معیار استاندارد (شرح حال، یافته‌های آنزیمی و یافته‌های نواری) در نیمه دوم سال ۱۳۸۱ در بیمارستان یحیی‌نژاد بابل بستری شده بودند به صورت سرشماری انجام شد. نارسایی قلبی براساس شرح حال، معاینه بالینی، عکس قفسه سینه و اکوکاردیوگرافی در روز چهارم بستری تعیین شد و کسر تخلیه کمتر یا مساوی ۴۰ به عنوان نارسایی قلبی در نظر گرفته شد. کسر تخلیه، سن، جنس، محل سکته، مدت بستری و استفاده از ترومبولیتیک‌ها به همراه شمارش لکوسیت‌ها و درصد نوتروفیل‌های روز اول بستری با استفاده از آزمون‌های فیشر، آنالیز تک متغیر و لگاریتم خطی تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** نوتروفیل بیش از ۶۵٪ در ۵۴ نفر از افراد وجود داشت که ۲۵ نفر از آنها در روز چهارم دچار نارسایی قلبی شده بودند. بین نوتروفیلی بیش از ۶۵٪ و کسر تخلیه بطن چپ در هر دو جنس ارتباط معنی‌دار وجود داشت ( $p<0.01$ ).

**نتیجه‌گیری:** تعداد نوتروفیل‌های زمان بستری به طور معنی‌داری با نارسایی قلبی به عنوان عارضه زودرس سکته حاد قلبی ارتباط دارد و می‌تواند در تعیین افراد در معرض خطر و به کارگیری به موقع روش‌های تشخیصی و درمانی کمک کننده باشد.

**کلیدواژه‌ها:** نوتروفیل‌ها، نارسایی احتقانی قلب، سکته قلبی



**\* مقدمه :**

از مطالعه خارج شدند. نارسایی قلبی براساس معیارهای انجمن قلب آمریکا (شرح حال، معاینه بالینی، عکس قفسه سینه و اکوکاردیوگرافی) تعیین شد. متغیرهای مورد بررسی عبارت بودند از: سن، جنس، محل سکته قلبی، شمارش کلی لکوسیت‌ها، درصد نوتروفیل‌ها و CPK زمان بستری، استفاده از آنژیوپلاستی اولیه و ترومبولیتیک‌ها در زمان بستری، استفاده از داروهای آسپیرین، دیگلوکسین، دیورتیک‌ها، نیترات‌ها، مسدودکننده‌های گیرنده بتا، مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین و مسدودکننده‌های کانال کلسیم قبل یا در زمان بستری. داده‌ها توسط نرم‌افزار آماری SPSS با استفاده از آزمون‌های فیشر آنالیز تک‌متغیر و لگاریتم خطی تجزیه و تحلیل شدند و  $p < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

**\* یافته‌ها :**

از ۱۰۰ بیمار مورد بررسی ۵۷ نفر زن و ۴۳ نفر مرد بودند که میانگین سنی زنان و مردان به ترتیب  $57/82 \pm 13/51$  و  $54/67 \pm 12/08$  سال بود. محل سکته قلبی در ۳۲ مورد قدامی، ۳۳ مورد تحتانی و ۳۵ مورد خلفی بود. در میان افراد مورد مطالعه ۳۳ مورد سابقه خانوادگی مثبت، ۲۶ مورد دیابت، ۴۶ مورد بالا بودن چربی‌های خون، ۳۳ مورد بیماری عروق کرونر، ۲۳ مورد پرفشاری خون، ۲۹ مورد کراتینین بالا، ۲۸ مورد WBC بالاتر از ۱۱۰۰۰، ۶۴ مورد لنفوسیت بالای ۲۵ درصد، ۵۴ مورد نوتروفیل بالاتر از ۶۵ درصد و ۷۹ مورد CPK بالای ۶۰۰ داشتند.

در این مطالعه ۶۷ نفر (۳۶ زن و ۳۱ مرد) کسر جهشی بطن چپ بالاتر از ۴۰ و ۳۳ نفر (۲۱ زن و ۱۲ مرد) کسر جهشی بطن چپ کمتر یا مساوی ۴۰ داشتند. ۲۳ نفر از کسانی که WBC بالاتر از ۱۱۰۰۰ داشتند، کسر جهشی بطن چپ روز چهارم آنها کمتر یا مساوی ۴۰ بود که این اختلاف در مقایسه با افرادی که

سکته حاد قلبی با لکوسیتوز و بالابودن نوتروفیل‌های خون محیطی همراه است که می‌تواند به خاطر پاسخ التهابی در نتیجه نکرورز بافتی یا آسیب ناشی از باز شدن رگ توسط ترومبولیتیک‌ها باشد.<sup>(۳۱)</sup> قسمتی از آسیب عروقی ناشی از ایسکمی می‌تواند به واسطه نوتروفیل‌ها باشد. در نتیجه تعداد آنها بیان‌گر شدت ایسکمی است.<sup>(۳۳)</sup> در مطالعه‌های مختلف ارتباط تعداد لکوسیت‌های خون محیطی و شدت درگیری عروق کرونر در آنژیوگرافی، کاهش جریان خون شریان‌های اپیکاردیال قلب، وجود لخته در شریان قلبی، افزایش میزان خطر سکته قلبی، سکته مجدد و مرگ داخل بیمارستانی و شوک گزارش شده است.<sup>(۳۵)</sup> با فرض این که تعداد لکوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها می‌تواند بیان‌گر شدت آسیب‌های قلبی باشد این مطالعه با هدف تعیین ارتباط لکوسیتوز و نوتروفیلی با عوارض زودرس قلبی مانند نارسایی قلبی انجام شد.

**\* مواد و روش‌ها :**

این مطالعه تحلیلی به صورت کوهورت بر روی ۱۰۰ بیمار که با تشخیص سکته حاد قلبی از مهرماه ۱۳۸۱ تا فروردین ۱۳۸۲ در بیمارستان یحیی‌نژاد بابل بستری شده بودند، انجام شد. سکته قلبی با معیارهای استاندارد (دو مورد از سه مورد شرح حال بالینی منطبق بر سکته حاد قلبی، افزایش سطح آنزیمی و یافته‌های مثبت نوار قلبی) تشخیص داده شد. بیمارانی که شمارش لکوسیتی آنها در زمان بستری قابل دسترسی نبود یا شروع علائم آنها بیش از ۱۲ ساعت از زمان بستری بود و نیز افرادی که دارای شواهد ثابت عفونت در یک هفته زمان بستری، مصرف استروئیدها در یک ماه اخیر، بدخیمی در سه سال اخیر، تروما و آسیب جدی، جراحی و خون‌ریزی از دستگاه گوارش طی یک ماه اخیر بودند از مطالعه خارج شدند. با توجه به هدف بررسی نارسایی قلبی در روز چهارم بستری، افرادی که فوت یا مرخص شده بودند نیز

نوتروفیلی به عنوان مشخصه‌های سکتة حاد قلبی در افرادی که درد قفسه سینه داشتند، یاد شده است.<sup>(۱۰)</sup> در این مطالعه وجود نوتروفیلی به عنوان مشخصه زودرس افزایش خطر نارسایی قلبی در بیماران سکتة قلبی بود. مطالعه ونگ و همکاران نشان داده است که هر چه فاصله زمانی شروع علائم تا مصرف ترومبولیتیک‌ها بیش‌تر باشد، تعداد نوتروفیل‌ها بیش‌تر و پیش‌آگهی بدتر است.<sup>(۱۱)</sup>

در چندین مطالعه و مدل حیوانی ارتباط فیزیولوژیک بین نوتروفیل‌ها و حوادث قلبی-عروقی نشان داده شده است.<sup>(۱۱)</sup> ارتشاح نوتروفیل‌ها به داخل بافت قلبی جزئی از فرایند التهابی است.<sup>(۱۲)</sup> این مواد و سلول‌ها پس از فعال شدن به دیواره اندوتلیوم عروق می‌چسبند و باعث افزایش مقاومت عروقی و مانع از گشاد شدن آنها می‌شوند، لذا باعث کاهش جریان خون در رگ‌های قلبی،<sup>(۴)</sup> افزایش خاصیت لخته‌زایی در رگ‌ها،<sup>(۱۳و۱۴)</sup> افزایش چسبندگی پلاکت‌ها و در نتیجه گسترش ایسکمی می‌شوند.<sup>(۱۳و۱۴و۱۵و۱۶)</sup> رادیکال‌های آزاد اکسیژن که نتیجه فعالیت نوتروفیل‌ها هستند باعث ایجاد آسیب بافتی می‌شوند.<sup>(۱۳)</sup> نتیجه تقابل نوتروفیل‌ها و دیگر سلول‌های التهابی، آزاد شدن آنزیم‌های لیزوزومی و متابولیت‌های اسید آراشیدونیک است که باعث افزایش مقاومت عروقی و آسیب میوکارد می‌شوند.

تحقیقات متعدد نشان داده‌اند که باز شدن رگ مسدود واکنش‌های نوتروفیلی را تشدید می‌کند که می‌تواند علت آسیب و آریتمی باشد.<sup>(۹)</sup> اگرچه در مطالعه نیل و همکاران به خلاف این نظریه اشاره شده است.<sup>(۱)</sup>

نوتروفیل‌ها ممکن است آسیب مستقیم وارد نکنند ولی از طریق واسطه‌های دیگر مثل اینترلوکین، عامل نکروز توموری و سیتوکین‌های التهابی با وزن ملکولی کم از گروه اینترلوکین ۸ دارای آثار منفی بر قدرت انقباضی میوکارد باشند. در برخی مطالعه‌ها نشان داده شده است که هپارین باعث کاهش اثرات مواد فوق می‌شود.<sup>(۱۲)</sup> در مطالعه‌های دیگر دیده شده است که

WBC کمتر از ۱۱۰۰۰ داشتند از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p=0/000$ ). از ۵۴ نفری که نوتروفیل بیش‌تر یا مساوی ۶۵ درصد داشتند، ۲۵ نفر در روز چهارم کسر جهشی بطن چپ کمتر یا مساوی ۴۰ داشتند ( $p=0/03$ ) که این ارتباط معنی‌دار در هر دو جنس مشاهده شد ( $p<0/05$ ). ارتباط معنی‌داری بین نوتروفیلی و نارسایی قلب با سن افراد مورد مطالعه با استفاده از آنالیز تک متغیره مشاهده نشد. با به کارگیری آزمون لگاریتم خطی بین نوتروفیلی و نارسایی قلبی با سطح CPK بیماران مبتلا به سکتة حاد قلبی ارتباط معنی‌دار وجود داشت ( $p<0/05$ ) (جدول شماره ۱). ارتباط نوتروفیلی و نارسایی قلبی با دریافت استرپتوکیناز در بیماران مبتلا به سکتة حاد قلبی معنی‌دار نبود.

جدول ۱- ارتباط نوتروفیلی و نارسایی قلبی با سطح CPK در بیماران مبتلا به سکتة حاد قلبی

سطح CPK	نوتروفیل	
	کسر جهشی بطن چپ $\leq 40$	کسر جهشی بطن چپ $> 40$
$\leq 600$	۱	۷
$> 600$	۷	۱۸
	۳۰	۲۴

### \* بحث و نتیجه‌گیری :

این مطالعه نشان داد که وجود نوتروفیلی بیش از ۶۵ درصد در ۱۲ ساعت اول پس از سکتة قلبی با نارسایی زودرس قلبی همراه است. این ارتباط متأثر از استفاده از داروهای مهارکننده آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین نبوده و در سنین جوانی و پیری هم تفاوت معنی‌داری ندارد. در این مطالعه تعداد سلول‌های سفید نیز ارتباط مستقلی با نارسایی قلبی نداشتند.

در برخی مطالعه‌ها به ارتباط نوتروفیل‌ها و حوادث عروقی قلب اشاره شده است.<sup>(۹)</sup> در مطالعه اخیر ارتباط قوی بین درصد نوتروفیل‌ها و آترواسکلروز در آنژیوگرافی عروق کرونر دیده شده است. در مطالعه دیگری از

prognosis on patients with primary unstable angina. *Am Heart J* 2000; 139: 867-73

7. Emanuellsson H, Karlson BW, Herlitz J. Characteristics and prognosis of patients with acute myocardial infarction in relation to occurrence of congestive heart failure. *Eur Heart J* 1994 Jun; 15(6): 761-8

8. Ernst E, Hammersmidt DE, Bagge U et al. Leukocytes and risk of ischemic disease. *JAMA* 1987; 257:2318-24

9. Frangogianis NG, Youker KA, Rossen RD et al. Cytokines and microcirculation in ischemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 31:776-9

10. Gillum RF, Ingram DD, Makue DM. White blood cell count, coronary heart disease and death: the NHANES 1 epidemiologic follow up study. *Am Heart J* 1993; 125: 855-63

11. Kawaguchi H, Mori T, Kawano T et al. Band neutrophil count and the presence and severity of coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1996 Jul; 132: 9-12

12. Kyne L, Hausdorff JM, Knight E et al. Neutrophilia and congestive heart failure. *Am Heart J* 2000; 139: 94-100

13. Marx N, Neumann FJ, Otto I et al. Induction of cytokine expression in leukocytes in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 165-70

14. Sheridan FM, Cole PG, Ramage D. Leukocyte adhesion to the coronary microvasculature during ischemia and reperfusion in an invivo canine model. *Circulation* 1996; 93: 1784-7

15. Wong CK, French JK, Andrews J, et al. Usefulness of presenting electrocardiogram in prediction myocardial salvage in a first

افزایش نوتروفیل‌ها با کاهش پاسخ به ترومبولیتیک‌ها همراه بوده است.<sup>(۱۶)</sup>

در این مطالعه ارتباط نوتروفیلی و نارسایی قلبی در گروه‌های مختلف سنی اختلاف معنی‌داری نداشت. البته در برخی مطالعه‌ها تفاوت پاسخ میوکارد به استرس ناشی از ایسکمی در افراد جوان و مسن آورده شده است.<sup>(۱۷)</sup> لذا بهتر است از بیماران مبتلا به سکته حاد قلبی که نوتروفیلی هم دارند مراقبت بیش‌تری به عمل آید و در صورت لزوم از روش‌های تهاجمی‌تری استفاده شود.

#### \* مراجع :

1. Barron HV, Canon CP, Sabina A et al. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102:2329-40

2. Bazzoni G, Dejana E, Del Maschio A. Platelet neutrophil interactions Possible relevance in the pathogenesis of thrombosis and inflammation. *Haematologica* 1991 Nov- Dec; 76(6): 491-9

3. Celi A, Pelligrini G, Lorenzo R et al. P selectin induces the expression of tissue factor on monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91: 8767-71

4. Danesh J, Collins R, Appelby P et al. Association of fibrinogen, Creactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: metaanalysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-82

5. De Gaetano G, Cerletti C, Eangelista V. Recent advances in platelete poymorphonuclear leukocyte interaction. *Haemostasis* 1999; 29:41-49

6. Donald M. Carlos A, Robert P et al. Effect of leukocytosis at initial examination on

acute myocardial infarction. Eur Heart J 2002; 23: 399-404

16. Wong CK, French JK, Gao W et al. Relation of initial platelete counts to thrombolysis in myocardial infarction flow rates at 90 minutes after commencing fibrinolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2002;

90: 54-7

17. Wong CK, French JK, Gao W, White H. Relationship between initial white blood cell count, stage of acute myocardial infarction evolution at presentation, and incidence of thrombolysis in myocardial infarction flow after streptokinase. Am Heart J 2003; 145: 807-11