

دانشگاه پیام نور

پایان نامه جهت اخذ درجه
کارشناسی ارشد (M.Sc) رشته بیوشیمی

موضوع :

بررسی ارتباط سطح سرمی سلنیوم و آنزیم گلوکاتیون پراکسیدازو ویتامین E با
بیماری عروق کرونری بر اساس آنژیوگرافی در بیماران کاندیدای
آنژیوگرافی

اساتید راهنما :
دکتر سید محمد رضا پریزاده
دکتر مجید غیور مبرهن

اساتید مشاور :
دکتر محمد علی ابراهیمی
دکتر حبیب الله اسماعیلی

نگارش :
فهیمة غفوری قریب

تیرماه 1387

فصل اول

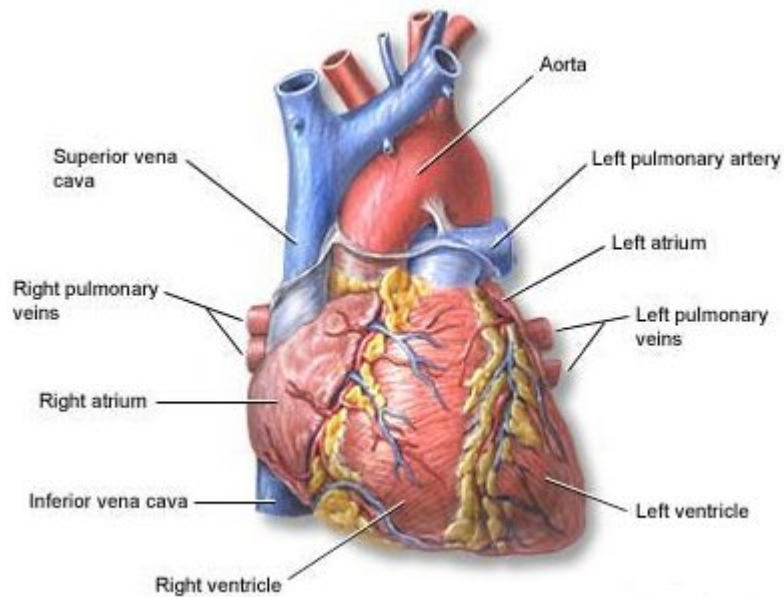
مقدمه

(1-1) کلیات

(1-1-1) ساختمان قلب (آناتومی)

انسان می تواند در غیاب بافت مغز زنده به حیات بیولوژیک خود ادامه دهد (مثلا در افراد دچار مرگ مغزی)

ولی مرگ قلبی همیشه مساوی است با مرگ قطعی. یعنی می توان گفت قلب مهمترین عضو حیاتی بدن است.



شکل 1-1: آناتومی قلب

این عضو مخروطی شکل بصورت کیسه ای عضلانی تقریباً در وسط فضای سینه (کمی متمایل به جلو و طرف چپ) قرار گرفته و ابتدا توسط ریه ها و سپس بوسیله قفسه سینه که استخوانی و بسیار سخت اما قابل انعطاف است محافظت می شود. ابعاد قلب در یک فرد بزرگسال حدود 12x9x6 سانتیمتر و وزن آن در آقایان حدود 300 گرم و در خانم ها حدود 250 گرم (یعنی حدود 0/4 درصد وزن کل بدن) می باشد. حفره های بالایی که کوچکتر و نازک تر هستند بنام دهلیز موسوم بوده و دریافت کننده خون از وریدها می باشند. حفره های پایینی که بزرگتر و ضخیم ترند بطن های قلبی هستند و خون دریافتی را توسط شریانها به بافتهای محیطی پمپ می کنند (98).

(1-1-1-1) آناتومی شرایین کرونر

در آرتریوگرافی کرونر، شاخه های اصلی اپیکاردی و شاخه های ردیف دوم و سوم آنها دیده می شود. شبکه شاخه های کوچکتر داخل میوکاردی عموماً بخاطر اندازه کوچکشان، حرکت قلب و محدودیتهای موجود در سیستمهای آنژیوگرافی دیده نمی شوند(99).

(1-1-1-1) نامگذاری شریانها و وسعت بیماری

شریانهای کرونر شامل سه شریان اصلی هستند که عبارتند از شریان نزولی قدامی چپ¹ و شریان چرخشی چپ² که از تقسیم اصلی چپ³ ایجاد می شوند، و شریان کرونری راست⁴، که بطور مجزا از سینوس کرونری راست آئورت منشأ می گیرد. شریان نزولی قدامی چپ در مسیر خود به سمت نوک قلب در شیار بین بطنی قدامی، شاخه های دیاگونال⁵ و سپتال⁶ را ایجاد می کند، شریان چرخشی چپ با شاخه های کناری⁷ خود، میوکارد را مشروب می کند، و شریان کرونری راست هم با شاخه های مربوط به بطن راست⁸ و شریان نزولی خلفی⁹ و شریان خلفی بطن چپ¹⁰ قسمتهایی از قلب را خون رسانی می کند(99).

بیماری قلبی و عروقی به صورت وجود تنگی بیش از 50 درصد در یک یا چند تا از شرایین اصلی کرونر تعریف می شود، هر چند واضح است که تنگی های کمتر از 50 درصد اهمیت زیادی دارند، چون این ضایعات هستند که بطور شایع منجر به پارگی پلاک و آنفارکتوس حاد میوکارد می شوند. بهتر است تنگی های کمتر از 50 درصد را

¹ left assending artery (LAD)

² left circumflex artery(LCX)

³ left main coronary artwry(LMCA)

⁴ right coronary artery(RCA)

⁵ diagonal branches

⁶septal

⁷ obtuse marginal (OM)

⁸RV branch

⁹ posterior descending artery (PDA)

¹⁰posterior LV branch (PLV)

بعنوان بیماری غیر انسدادی کرونر¹¹ مشخص نمود. همچنین بیماری قلبی و عروقی با عنوان بیماری یک رگ¹²، دو رگ¹³ یا سه رگ¹⁴ توصیف می شود (99).

بیماری قلبی و عروقی انسدادی علل غیر آترواسکلروتیک متعددی هم دارد، از جمله ناهنجاریهای مادرزادی شرایین کرونر و میوکاردیال بریدجینگ¹⁵ حالتی که در آن شرایین میو کارد بجای عبور از روی عضله میوکارد از داخل میوکارد عبور می کند و در نتیجه در هنگام سیستول یا انقباض بطن، تحت فشار قرار می گیرد و خونرسانی به میوکارد دچار اشکال می شود (100).

(2-1-1) عملکرد قلب (فیزیولوژی)

قلب مانند تلمبه ای خون تازه (خون شریانی) را تا دور دست ترین نقاط بدن می فرستد. هر نوبت فعالیت قلبی حدود 0/8 ثانیه به طول می انجامد و مرکب از دو مرحله انقباض (سیستول) به مدت 0/27 ثانیه و استراحت (دیاستول) به مدت 0/54 ثانیه می باشد. بنابراین در حالت طبیعی در هر دوره فعالیت قلبی، زمان بی حرکتی و استراحت قلب دو برابر زمان انقباض آن است. قوای محرکه یا تلمبه قلب در اصل در طرف چپ (بطن چپ) این عضو قرار گرفته و بطن راست با پمپاژ ضعیف خود، تنها ارتباط قلب و ریه ها را جهت تبادل گازی برقرار می کند. لذا ضخامت جدار و قدرت انقباضی بطن چپ چند برابر بطن راست بوده و علائم بیماریهای قلبی نیز عمدتاً مربوط به اختلالات موجود در بطن چپ هستند. در بسیاری از آزمایشهای تشخیصی قلب و عروق، از جمله اسکن قلب مطالعه و بررسی بطن چپ، هدف اصلی آزمایش را تشکیل می دهد. با هر ضربان قلب حدود 100 میلی لیتر خون توسط بطن چپ به طرف اعضاء بدن پمپ می شود. حجم خون پمپ شده به اعضاء بدن در یک روز، بالغ بر 10/000 لیتر و در عمر متوسط یک فرد، به بیش از 250 میلیون لیتر می رسد (88).

¹¹ nonobstructive coronary artery disease

¹² single-vessel disease

¹³ two-vessel disease

¹⁴ three-vessel disease

¹⁵ myocardial bridging

(1-1-3) بیماری قلبی و عروقی^{۱۶}

بیماری های قلبی و عروقی در حال حاضر بیشترین علت مرگ و میر را در جهان به خود اختصاص داده اند. در کشور ما نیز بیش از 40 درصد مرگ و میر به علت بیماریهای گردش خون می باشد. عوامل خطر این بیماری ها عبارت اند از: دیس لیپیدمی (کلسترول بالای 240 میلی گرم در دسی لیتر، LDL-C بالای 160 میلی گرم در دسی لیتر، کلسترول HDL-C زیر 35 میلی گرم در دسی لیتر)، دیابت (قند ناشتای بالای 126 میلی گرم در دسی لیتر)، افزایش فشارخون (بیش تر از 160 بر 95 میلی متر جیوه) و چاقی (1). این عوامل در کشورهایی که به طرف صنعتی شدن پیش می روند رو به افزایش است (2و3) امروزه تحقیقات نشان می دهند فاکتورهای متعدد دیگری نیز با بیماری قلبی و عروقی در ارتباط هستند. از جمله این فاکتورها، رادیکالهای آزاد می باشند که در افزایش روند آترواسکلروز نقش دارند (4).

مطالعات انجام شده تعدادی از شهرهای مختلف ایران از جمله رشت، تهران، اصفهان، استان مرکزی و قزوین، نشان دهنده افزایش این عوامل خطر می باشد. (5و6)

شایان ذکر است از بین عوامل محیطی، مساله تغذیه و فعالیت های بدنی نقش عمده ای در تشدید یا پیشگیری از این بیماری دارند (7و8). در پروژه مونیکا که در امریکا و فنلاند انجام گردیده است در کشوری که دارای بالاترین میزان مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی است¹⁶، رژیم غذایی عامل اصلی بیماری های قلبی و عروقی شناخته شده است. (9و10) اتخاذ رژیم غذایی حاوی سبزیجات و میوجات تازه بدلیل داشتن آنتی اکسیدانها که بر علیه اثرات سوء رادیکالهای آزاد عمل می نمایند، در جهت پیشگیری از این بیماریها گام موثری است. متأسفانه در کشورهای در حال توسعه این عوامل خطر در حد بالا می باشند در حالی که کشورهای صنعتی با آگاهی علمی کاهش عوامل خطر، سعی می نمایند بر این مشکل غلبه کنند. (2و3 و 11و12و13و14)

(1-1-3-1) آترواسکلروز

¹⁶ CAD or CHD

از گذشته دور، بیماری آترواسکلروز که علت اصلی بروز بیماری های ایسکمی دهنده عروق قلب و مغز به شمار می رود، یکی از مشکلات بشر بوده است. قدیمی ترین ضایعه آترواسکلروز با ذکر مشخصات آن از نظر آسیب شناسی شرح در اجساد مومیایی مصر باستان با قدمت بیش از سه هزار سال قبل از میلاد یافت شده است. مساله انسداد عروق یک روند التهابی مزمن است که در طی آن فرآیند های ایمنی با عوامل خطر ساز متابولیک واکنش نموده و موجب شروع، گسترش و فعال شدن این ضایعه در شریان های بزرگ و متوسط می گردند. لخته ای که به دنبال شکاف خوردن ضایعه آترواسکلروتیک و یا به دنبال کنده شدن سلول های اندوتلیوم در محل ضایعه در شریان گرفتار پدید می آید می تواند موجب انفارکتوس بافتی (میوکارد و مغز) شود. (15 و 16)

ادوارد جنر که برای نخستین بار واکسیناسیون را معرفی نمود، برای اولین بار نیز فرضیه وجود انسداد در شریان های کرونر را به عنوان علت بروز آنژین پایدار در سال 1786 مطرح نموده است. جیمز هریک در 1912 ثابت نمود که مسدود شدن شریان های به شدت آترواسکلروتیک کرونر توسط یک لخته عامل بروز انفارکتوس حاد میوکارد می باشد. حدود 50 سال طول کشید تا اینکه کونستانتینیدس، چاپمن و فریدمن در سال 1960 با اتوپسی های دقیق مراحل پیشرفت و گسترش آترواسکلروز و تشکیل لخته خون را شرح دادند. این متخصصین بحث شکاف خوردن پلاک آترواسکلروتیک را به عنوان عامل شروع روند تشکیل لخته مطرح نموده اند. بعدها محققین دیگر دریافتند که کنده شدن لایه اندوتلیوم از روی پلاک آترواسکلروتیک می تواند این روند را فعال نماید. هم اکنون مشخص شده است که تشکیل لخته بر روی پلاک آترواسکلروتیک پاره شده و یا پلاکی که لایه اندوتلیوم از روی آن کنده شده است عامل بروز انفارکتوس حاد میوکارد، آنژین ناپایدار و بسیاری از موارد مرگ ناگهانی بوده که مجموعه این موارد با نام سندروم های حاد کرونری یاد می شود. (16)

ضایعه آترواسکلروتیک: ضایعه آترواسکلروتیک (آتروما) ^{۱۷} ضخیم شدن غیر قرینه انتیما، ^{۱۸} درونی ترین لایه شریان های متوسط و بزرگ است. مجرای درون رگ با ضخیم شدن لایه انتیما تنگ می شود. انجمن قلب امریکا

بر اساس اطلاعات حاصل از اتوپسی های انجام شده در سنین مختلف پیشنهاد می نمایند که ضایعات آترواسکلروتیک سیر خاصی را از دوران جوانی تا سنین بالاتر طی می کنند و در بیماران مبتلا به نوع شدید و علامت دار این ضایعه، مخلوطی از تمام این تغییرات بافتی مشاهده می شود. بر اساس این بررسی، ضایعه از تشکیل

نوارهای درخشنده چربی^{۱۹} در لایه انتیما در افراد جوان که حاوی سلول های حباب دار است شروع و در سیر خود به پلاک فیبروآتروماتو، پلاک فیبروز و پلاک های عارضه دار (Complicated plaque) تبدیل می شود.

(17 و 16)

با توجه به آن که هیپرکلسترولمی، دیابت، کشیدن سیگار، چاقی، پرفشاری خون و زندگی بی تحرک و نشسته از عوامل خطر ساز در بروز این ضایعات شناخته شده اند تا 30 سال قبل تصور بر آن بود که با کنترل این عوامل به ویژه هیپرکلسترولمی و پرفشاری خون، بتوان تا آخر قرن بیستم ابتلا به بیماری های کرونری را محدود ساخت. اما به نظر می رسد وجود عوامل دیگری موجب شکست در این امر شده است. (17)

این ضایعه از سلول ها، عناصر موجود در بافت همبند، چربی و مواد حاصل از تخریب سلولی تشکیل شده است. سلول های التهابی و ایمنی که از خون وارد این ضایعه می شوند یکی از بخش های اصلی این ضایعه را تشکیل می دهند. سایر سلول هایی که در ساختار این ضایعه دیده می شوند عبارتند از سلول های اندوتلیوم و

عضلات صاف. سلول هایی با ظاهر حباب دار و کف آلود همراه با قطرات چربی آزاد خارج سلولی در مرکز ضایعه آترومی دیده می شوند که توسط یک سرپوش متشکل از سلول های عضلانی و یک ماده زمینه ای پر از کلاژن محدود شده اند. سلول های لنفوسیت T، ماکروفاژها و ماست سل ها به این ضایعه نفوذ نموده و به ویژه در کناره های ضایعه که برجستگی آن به شکل یک لبه به بخش سالم درونی رگ می پیوندد (و حالت شانه مانندی در اطراف ضایعه به وجود می آورد) به تعداد زیاد دیده می شوند. از این محل شانه مانند است که ضایعه آترومی

¹⁸ Intima

¹⁹ Fatty Streaks

²⁰ Foam cells

گسترش می یابد. علائم حاکی از فعالیت التهابی در بسیاری از سلول های ایمنی موجود در آتروم دیده شده و سیتوکین های بسیاری توسط این سلول ها تولید می گردد. (17)

به نظر می رسد هیپرکلسترولمی موجب فعال شدن موضعی سلول های اندوتلیوم در شریان های بزرگ و متوسط گشته و احتباس لیپوپروتئین ها، به ویژه با جرم حجمی کم^{۲۱}، در لایه انتیما عامل اصلی در شروع روند تشکیل آتروم باشد. اکسیداسیون این لیپوپروتئین ها توسط رادیکال های آزاد که توسط ماکروفاژها تولید می گردد و تغییر آنزیمی آن ها در انتیما موجب تولید لیپیدهایی می شود که از نظر زیستی فعال می باشند. سلول های اندوتلیوم و عضلانی صاف موجود در محیط آتروم ممکن است دارای نقش مهمی نیز در این روند باشند. این لیپوپروتئین های اکسید شده باعث آزاد شدن فسفولیپیدهایی می شوند که سلول های اندوتلیوم را به ویژه در محل هایی از رگ که تحت فشار همودینامیک است فعال می سازند. LDL های اکسید شده خود محرک واکنش های التهابی بوده و موجب جذب مونوسیت های خون و تکثیر ماکروفاژهای حاصل از مونوسیت های جذب شده می گردد. این واکنش های التهابی برای از بین بردن LDL های اکسید شده پدید می آید. در این سیر، چربی های اکسیده شده ماکروفاژها را بیشتر فعال کرده و پدیده اکسیداسیون خود را تشدید می کنند. در اثر هیپرکلسترولمی، پاسخ های التهابی که برای خنثی کردن اثر LDL های اکسیده شده آغاز می شوند نمی توانند عملکرد خود را کامل کنند و در عوض چرخه التهاب، سبب اکسیده شدن لیپوپروتئین ها و بروز التهاب بیشتر در انتیما می گردد. لنفوسیت های T که از مراحل اولیه در ضایعه آترواسکلروتیک حضور دارند، واکنش های التهابی را به صورت یک چرخه معیوب تشدید می کنند. سلول های ماکروفاژ و عضلات صاف لیپوپروتئین های اکسیده را می بلعند و سیتوپلاسم آن ها از قطرات حاوی استرهای کلسترل پر شده و به آن ها ظاهر حباب دار و کف آلود می دهد.

(16 و 17)

²¹ LDL

همچنین جریان خون در محل هایی از رگ که مستعد ابتلا به آترواسکلروز است (محل دو شاخه شدن شریان)

۲۲

به گونه ای است که سلول های اندوتلیوم را تحت فشار قرار می دهد. این امر موجب افزایش مولکول هایی در سطح سلول اندوتلیوم می شود که قدرت چسبیدن این سلول ها را به محیط و سلول های دیگر افزایش می دهند. هم چنین مولکول های التهابی در این محیط پر فشار توسط سلول های اندوتلیوم بیشتر تولید می گردد. به این شکل فشار های همودینامیک و افزایش لیپوپروتئین های خون موجب فعال شدن روند التهاب در دیواره شریان می شوند.

(16و17)

(1-1-3-1-1) پلاکت ها و آترواسکلروز

پلاکت ها از عناصر کلیدی در تشکیل و گسترش پلاک های آترومی به شمار می روند. این سلول ها در روند انعقاد خون نقش مهمی ایفا نموده و در صورت بروز آسیب به رگ ها موجب توقف خونریزی می شوند. پلاکت ها اولین سلول های خونی هستند که در محل فعال شدن سلول های اندوتلیوم حاضر می شوند. گلیکوپروتئین های موجود در سطح این سلول های بدون هسته با مولکول های موجود در سطح سلول های اندوتلیوم در هم به دام افتاده این امر خود می تواند در فعال شدن بیشتر سلول های اندوتلیوم دخیل باشد. مهار کردن این مولکول ها در پلاکت ها از نفوذ لکوسیت ها و هم چنین پدید آمدن آترواسکلروز در موش هایی که مبتلا به هیپرکلسترولمی هستند جلوگیری می نماید.

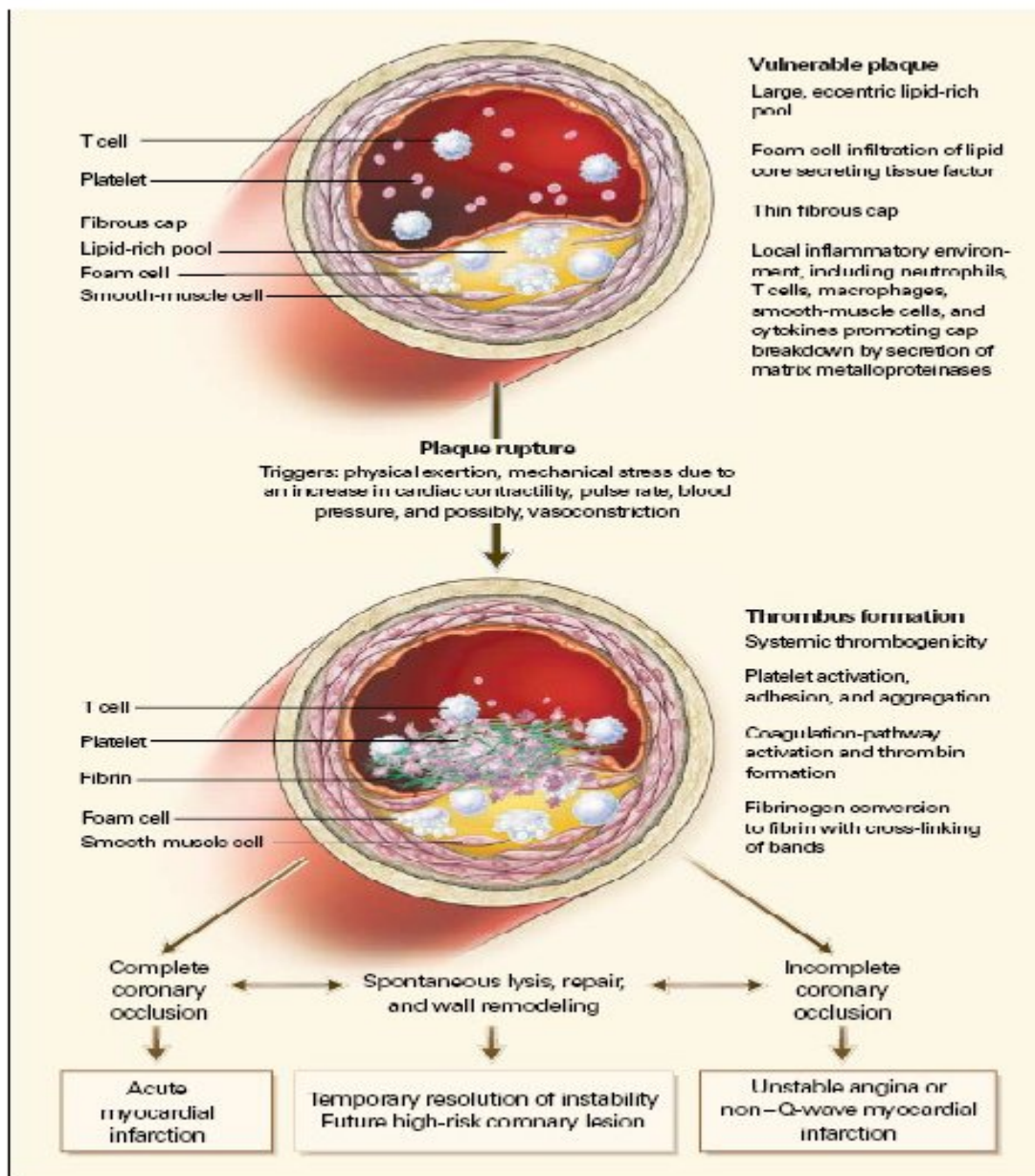
۲۳

اهمیت تشکیل لخته در بروز سندروم های کرونری حاد (شامل آنژین ناپایدار، انفارکتوس میوکاردا بدون موج Q، انفارکتوس حاد با بالا رفتن قطعه ST و بسته شدن ناگهانی مجرای رگ کرونر پس از باز کردن درمانی آن) ثابت شده است. اعتقاد بر این است که فعال شدن پلاک آترومی و تشکیل یک لخته که مجرا را مسدود می

²² Adhesion molecules

²³ thrombosis

سازد موجب بسته شدن حاد رگ و بروز انفارکتوس می شود. سرپوش موجود بر روی پلاک با افزایش فعالیت سلول های التهابی و تولید آنزیم های پروتئولیتیک تضعیف شده و هم چنین سلول های مرکزی در ضایعه فعال می شوند. این امر در نهایت موجب شکاف خوردن پلاک در این محل می گردد. هم چنین سلول های اندوتلیوم ممکن است به علت فشار جریان خون عبوری از کنار پلاک آترومی از روی آن کنده شوند. هم شکاف خوردن پلاک آترومی و هم کنده شدن سلول های اندوتلیوم از روی آن می تواند لایه زیر اندوتلیوم را در محل ضایعه در برابر عناصر موجود در خون قرار دهد. (17و18) (شکل 1-1)



شکل 1-2: روند پاتوفیزیولوژیک که به سندورم بالینی آنژین ناپایدار منجر می شود. عوامل فیزیولوژیک متعددی می تواند روند شکاف خوردن پلاک های آسیب پذیر را فعال نماید. شکاف خوردن پلاک آترواسکلروتیک موجب فعال شدن پلاکت ها و به دنبال آن چسبیدن و تجمع این سلول ها در محل ضایعه و فعال شدن روند تشکیل لخته می گردد. اگر این لخته مجرای رگ را به طور کامل مسدود نماید. عضله میوکارد دچار انفارکتوس حاد و شده این امر به بالا رفتن قطعه ST منجر می شود. هم چنین اگر این لخته مجرای رگ را به میزان زیادی تنگ نماید اما موجب انسداد کامل آن نشود بیمار دچار آنژین ناپایدار می گردد.

(1-1-3-2) آترواسکلروز و التهاب

پاتو فیزیولوژی آترواسکلروز پیچیده و مولتی فاکتوریال است، با شناسایی فاکتورهای استاندارد که شامل هیپرتانسیون، دیس لیپیدمی، جنس و دیابت است می توان احتمال پیشرفت بیماری قلبی کرونری علامتدار را تخمین زد. شناخت یک فاکتور برای پیش بینی و پیشگیری روند آترواسکلروز منجر به انجام یکسری تحقیقات برای پیدا کردن ماکرهای حساس و اختصاصی تر شده است.

شواهدی در حال پیشرفت مبنی بر اینکه آترواسکلروز بیماری است که با التهاب شناسایی می شود و بصورت ضایعات زودرس قابل شناسایی در رگه های چربی ایجاد کننده آترواسکلروز مشخص می شود، وجود دارد. شاخصهای بالینی التهاب شامل پروتئینهای واکنش دهنده با پپتید C، لیپوپروتئینهای با دانسیته پائین تغییر یافته، هموسیتین و فاکتور نکروز کننده تومور²⁴ به عنوان عوامل خطری شناخته شده اند که موجب افزایش اطلاعات راجع به بیش آگاهی و کنترل بیماری می گردند. (22)

ایجاد پاسخهای التهابی و واسطه های مخصوص آن در هر دوز میکروبی دیگر می تواند پروسه آترواسکلروز را در کنار سایر فاکتورهای دیگر تقویت کند و به عنوان مثال دیده شده که عفونتهای دندانی (پری ادینت) خود می تواند به عنوان عامل خطری برای پیشروی بیماریهای قلبی عروقی شوند. بیماریهای دندانی، عفونتهای باکتریال هستند که همراه باکتری، التهاب و پاسخ ایمنی قوی برای پیشروی آتروژنز CHD و انفارکتوس میوکاردی (MI) هستند توجه این مسئله باز برمی گردد و به وجود واسطه های التهابی که از ضایعات دندانی بطور متناوب ایجاد می شوند، واکنشهای

سیستمیک را ایجاد می کند. در این مطالعه نقش بالقوه فاکتورهای مختلف التهابی و ایمونولوژیک به خوبی تشریح شده و نشان داده شده که آنها می توانند به عنوان یک عامل خطر احتمالی بیماری قلبی و عروقی موثر باشند. (23)

در یک مطالعه ای با اندازه گیری سائیکوکائین های رها شده توسط لکوسیتها از جمله IL1B و IL6 و IL8 و TNF α در افرادی که سابقه سکته قلبی در سنین جوانی داشته اند، مشخص شد که این بار بیماران نسبت به افراد سالم (بعنوان گروه کنترل) که حتی از نظر سن و جنس با آنها برابری می کردند، از سطح IL8 و TNF α و IL6 بالاتری برخوردار بودند. یافته های فوق این نکته را می رساند که افزایش آزاد سازی این سائیکوکائینها احتمالاً نقشی در ایجاد سکته ایسکمیک در افراد جوان باید داشته باشند (24).

(1-1-3-2) تست های تشخیصی بیماری عروق کرونر

1) گرفتن نوار قلبی (الکتروکاردیوگرافی)^{۲۵}:

دستگاه الکتروکاردیوگرام از فعالیت های الکتریکی قلب بیمار نموداری را روی کاغذ ترسیم می کند. ممکن است پزشک معالج اینکار را در هنگام راه رفتن، دویدن بیمار روی یک نوار متحرک یا پدال زدن روی یک دوچرخه ثابت (تست ورزش) و یا در وضعیت خوابیده به پشت روی تخت انجام دهد. طی این تست می توان ضربان غیر طبیعی، سلولهای میوکاردا تخریب شده قلب، مشکلات جریان خون در شریانهای کرونری و بزرگ شدن قلب را تشخیص داد (103).

2) آنژیوگرافی کرونر^{۲۶}:

²⁵ ECG

²⁶ coronary angiography

علیرغم پیشرفتهای قابل توجه در روشهای غیر تهاجمی، کاتتریسم قلبی همچنان یک ابزار بالینی کلیدی برای ارزیابی آناتومی و فیزیولوژی قلب و عروق است. در این روش، کاتترها یا لوله های پلاستیکی توخالی کوچک (با قطر 2 تا 3 میلی متر) با بیحسی موضعی در داخل یک شریان یا ورید محیطی (معمولاً شریان و ورید فمورال سطح) گذاشته می شود، و نوک آن برای اندازه گیری فشار یا تزریق یک ماده حاجب^{۲۷} مایع به داخل قلب هدایت می شود. یافته های حاصل وسعت و شدت بیماری قلبی را تعیین می کنند و لذا در تصمیم گیری برای مناسبترین درمان طبی، جراحی یا با استفاده از کاتتر کمک می کنند (101).

کاتتریسم قلبی تنها زمانی انجام می گیرد که لازم باشد وجود شرایط بالینی مورد ظنی تأیید شود، یا شدت آناتومیک یا فیزیولوژیک آن مشخص شود، یا وجود شرایط مهم همراه مورد سؤال باشد. این نیاز معمولاً وقتی ایجاد می شود که بیماری علائم محدود کننده یا پیشرونده اختلال عملکرد قلبی^{۲۸} یا ایسکمی میوکارد را تجربه می کند یا وقتی شواهد عینی مثل تست ورزش یا اکوکاردیوگرافی مطرح کننده آنست که بیمار از نظر پیشرفت سریع بیماری، انفارکتوس میوکارد، یا سایر حوادث بد در خطر بالایی قرار دارد. در این شرایط، اغلب کاتتریسم قبل از درمان جراحی یا مداخلات بر مبنای کاتتر^{۲۹} انجام می شود. امروزه بسیاری از بیماران با بیماری درجه یا مادرزادی قلب فقط بر مبنای اطلاعات بالینی و تستهای غیرانوازیو تحت جراحی قرار می گیرند، اما در بیماران مبتلا به بیماری قلبی و عروقی، کاتتراسیون قلبی و آتریوگرافی کرونر تنها روشهایی هستند که می توانند آناتومی کرونر را با دقت کافی تعیین کنند تا در مورد جراحی یا مداخلات بر مبنای کاتتر تصمیم گیری شود (101).

آتریوگرافی کرونر، کماکان استاندارد طلایی تعیین وجود یا فقدان تنگی های ناشی از بیماری عروق کرونر است و قابل اعتمادترین اطلاعات آناتومیک را برای تعیین مناسب بودن درمان طبی، مداخلات کرونری از طریق پوست^{۳۰}، یا جراحی بای پس عروق کرونر با گرافت^{۳۱} در بیماران با بیماری قلبی و عروقی ایسکمیک بدست می

²⁷ contrast media

²⁸ cardiac dysfunction

²⁹ catheter based interventions

³⁰ percutaneous coronary intervention (PCI)

³¹ coronary artery bypass graft(CABG)

دهد. بعبارت دیگر، آرتریوگرافی کرونر برای تعیین وجود تنگی های کرونر، تعیین گزینه های درمانی، و پیش آگهی در بیماران با علایم و یافته های بیماری قلبی و عروقی بکار می رود (99).

روش انجام :

ونتريکولوگرافي چپ³²: پس از اندازه گیری فشارهای قلبی، بخش آنیوگرافیک کاتتریسم قلبی با ونتريکولوگرافي بطن چپ، تزریق مستقیم ماده حاجب بداخل حفره بطن چپ، آغاز می شود. با استفاده از دستگاه تزریق کننده³³، 30 تا 45 میلی لیتر ماده حاجب رادیوگرافی با سرعت 10 تا 12 میلی لیتر در ثانیه بداخل بطن چپ تزریق می شود. تصاویر آنژیوگرافیک حاصل ضبط می شود و سایه قلب در انتهای دیاستول و انتهای سیستول تعیین می شود، و حجمهای بطن چپ و کسر تخلیه³⁴ محاسبه و نیز ارزیابی کیفی اختلالات موضعی حرکت دیواره قلب انجام می شود. بطن چپ طبیعی در هر ضربان، 50 تا 80٪ حجم انتهای دیاستولی اش را تخلیه می کند، یعنی کسر تخلیه 0/50 تا 0/80 است (101).

(3) اکو کاردیوگرافی:

تغییر امواج صوتی در تصاویر، نشان دهنده اندازه قلب و شکل قلب و حرکات آن می باشد. همچنین از امواج صوتی برای نشان دادن مقدار پمپ خون حین خارج شدن از قلب نیز استفاده می شود (103).

(4) سونوگرافی:

در این روش با استفاده از امواج صوتی قلب و عروق آن بررسی می شوند (103).

³² left ventriculography

³³ power injector

³⁴ ejection fraction

5) تست تالیوم:

این تست کارکرد ماهیچه‌های قلب را در زمانی که خون به قلب جریان دارد، نشان می‌دهد. مقدار کمی مواد رادیواکتیو در سیاهرگ بازوی دست تزریق می‌شود و با یک دوربین از برداشت این مواد توسط ماهیچه‌ی قلب تصویربرداری می‌گردد (103).

6) و نتریو کولر گرام:

تزریق مستقیم ماده حاجب به داخل حفره‌ی بطن چپ قلب را می‌گویند. مانند آنژیوگرافی انجام می‌شود، ولی تصاویر حاصله ضبط می‌گردد (103).

7) اولتراسوند در عروق کرونری:

در این روش بوسیله‌ی لوله‌ای کوچک که وارد عروق محیطی می‌شود، میزان جریان خون اندازه‌گیری می‌گردد. سپس از سرخرگ‌های کرونری قلب تصویری برداشت می‌شود که نشان‌دهنده‌ی ضخامت و سایر خصوصیات این رگ‌ها می‌باشد. این روش به پزشک معالج امکان دیدن جریان خون و سایر انسدادها را فراهم می‌کند (103).

8) داپلر سونو کاروتید:

در این روش از امواج صوتی برای مشخص کردن انسدادها و باریکی‌های سرخرگ کاروتید استفاده می‌شود (103).

9) توموگرافی کامپیوتری پرتاب الکترون:

این وسیله اسکن بسیار سریع می باشد که امکان تهیه ی تصویر سریع از ترکیب کلسیم عروق کرونر را ایجاد می کند. این روش می تواند بیماری قلبی را، قبل از این که بیمار هیچ علامتی را احساس کند، تشخیص دهد (103).

10) تغییرات فاکتورهای خونی:

از مدت ها پیش مشخص شده بود که افزایش کلسترول، تری گلیسرید، LDL و HDL می تواند سبب ایجاد بیماریهای قلبی و عروقی گردد. تحقیقات بعدی سبب کشف فاکتورهای پیش آگهی دیگری از جمله همو سیستین، CRP، گاما گلو تامیل ترانسفراز گردید. تست های بیو شیمیایی پس از انفارکتوس میوکارد نیز می تواند راه گشای مناسبی در مورد سیر بیماری باشد و زمان سکته را نیز مشخص نماید. از جمله از این تست ها می توان به تست آنزیمهای کراتین کیناز، آلانین آمینو ترانسفراز، آسپاراتات آمینو ترانسفراز، لاکتات دهیدروژناز، میوگلوبین و تروپونین T اشاره نمود (102).

- لاکتات دهیدروژناز (LDH):

آنزیم LDH یک تترامر بوده و از چهار زنجیره پلی پپتیدی تشکیل شده است، زنجیره های پلی پپتید از نوع H و یا M می باشند که ترکیب آنها باعث بوجود آمدن پنج ایزوزیم (H₃M₂, H₂M₂, H₃M, H₄, M₄) LDH می گردد. ایزوزیم های H₄ و H₃M مخصوص بافت قلب می باشند و در انفارکتوس میوکارد تعیین فعالیت آنها ارزش تشخیصی خوبی دارد. در این بیماری به علت ضایعه وارده به بافت میوکارد قلب ایزوآنزیم های این بافت از سلولها آزاد شده، وارد جریان خون می شوند. سنجش فعالیت H₄ و H₃M سرم در آزمایشگاه تشخیص طبی 10 ساعت بعد از شروع AMI در سرم افزایش می یابد. H₄ در عرض 48 ساعت به پیک رسیده و بعد از 10 روز به حد طبیعی برمی گردد (102).

- آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST):

این آنزیم در سیتوپلاسم و میتوکندری سلولهای بافتهای قلب، کبد و عضلات وجود دارد، در صورتیکه این بافت ها دچار آسیب شوند میزان AST سرم افزایش خواهد یافت. در انفارکتوس میوکارد فعالیت AST سرم 6-4 ساعت بعد از حمله (درد سینه) در خون بالا می رود و در عرض 24 تا 36 ساعت به بالاترین حد خود رسیده و به تدریج کاهش می یابد، بطوری که بعد از 4-5 روز به حد طبیعی باز می گردد. در حمله های کشنده و خطرناک قلبی میزان فعالیت AST، 10-15 برابر حد طبیعی آن می باشد (102).

- آلانین آمینو ترانسفراز (ALT):

این آنزیم در اکثر بافتها پراکنده بوده ولی میزان آن به مراتب کمتر از AST است. از آنجاییکه این آنزیم در اکثر بافتهای بدن وجود دارد، لذا ضایعات بافتهای مختلف می تواند میزان آنرا در سرم بالا ببرد. بنابراین افزایش سطح سرمی ALT به تنهایی نمی تواند یافته آزمایشگاهی مطمئنی به شمار آید.

- کراتین کیناز (CK):

این آنزیم دارای سه ایزوزیم اصلی بوده که هر یک از دو زنجیره پلی پپتیدی تشکیل شده است، این زنجیره ها به نامهای B و M نامیده شده که ترکیب دimer MB, MM و BB را به وجود می آورند. ایزآنزیم MB به مقدار کم در عضله میوکارد قلب وجود دارد (در حدود 5 درصد کل کراتین کیناز) ولی عضلات دیگر بدن فاقد

این ایزوزیم اند. در حال حاضر تعیین فعالیت CK-MB یکی از حساسترین و اختصاصی ترین تستهای بیوشیمیایی در تشخیص انفارکتوس میوکارد بشمار می آید(102).

- گاما گلو تامیل ترانسفراز (GGT) :

این آنزیم منحصراً در بیماریهای کبدی، مجاری صفراوی و پانکراس در پلاسما افزایش یافته و در بیماریهایی نظیر انفارکتوس میوکارد نیز به علت آسیب وارده به کبد سطح این آنزیم در سرم بالا می رود(102).

- میو گلوبین:

افزایش میو گلوبین سرم که در نتیجه ضایعات میوکارد افزایش می یابد به روش الایزا قابل تشخیص است. این افزایش 2 ساعت بعد از سکته قلبی قابل اندازه گیری است. به این علت که آزاد شدن میو گلوبین از سایر بافت های بدن پائین است می تواند به عنوان یک آزمایش غربالگری کمک کننده باشد (102).

- تروپونین T :

تروپونین نیز در تشخیص سکته قلبی در ساعات اولیه می تواند آزمایش مطمئنی باشد. در سکته قلبی افزایش تروپونین T مشابه افزایش CK است اما 80 برابر افزایش نشان می دهد. به علاوه افزایش تروپونین T بر عکس CK به مدت 10 روز ادامه پیدا می کند. چهار ساعت بعد از سکته قلبی افزایش تروپونین T شروع شده و سپس کمی کاهش می یابد و مجدداً بعد از چهار روز افزایش می یابد بنابراین تروپونین T در تشخیص سکته قلبی در ساعات اول بیمار مفید است. البته امروزه مشخص شده است که تروپونین T در چندین نوع است. از جمله آنها می توان به تروپونین I اشاره کرد که در حال حاضر با در اختیار داشتن کیت می توان آنرا اندازه گیری کرد. (102).

(1-1-4) آنتی اکسیدان ها

این ترکیبات همانطور که از نامشان پیداست، موادی هستند که قادرند با اثرات مضر رادیکالهای آزاد که می توانند به طور طبیعی طی فرآیندهای فیزیولوژیک موجب اکسیداسیون در بافت ها شوند مقابله کنند.

از جمله آنتی اکسیدان ها مواد مغذی (ویتامین ها و املاح معدنی) و آنزیم ها (پروتئین های موجود در بدن که در انجام واکنش های شیمیایی نقش کمکی دارند) هستند. بنظر می رسد این مواد در جلوگیری از ایجاد بیماری هایی مانند سرطان، بیماری قلبی، سکته مغزی، آلزایمر، آرتروز و روماتوئید و کاتاراکت نقش دارند.

استرس اکسیداتیو زمانی روی می دهد که مواد اکسیدان و آنتی اکسیدان حالت تعادل نداشته باشند. رادیکال های آزاد اتم های فعال یا قطعات ملکولهای شیمیایی هستند که به دلیل الکترون هایی که دارند بار دار هستند. از جمله این رادیکال ها آنیون سوپر اکسید، رادیکال هیدروکسیل و فلزاتی همچون آهن و مس هستند. رادیکال های آزاد حاوی اکسیژن که تحت عنوان گونه های واکنشگر اکسیژنی نامیده می شوند (ROS) مهم ترین رادیکال های آزاد بیولوژیک هستند. ROS شامل رادیکال های سوپر اکسید و رادیکال هیدروکسیل، باضافه مشتقات اکسیژن با الکترون های نابرابر مانند پراکسید هیدروژن، اتم اکسیژن و اسید هیپوکلروس هستند. بدلیل آنکه رادیکال های آزاد یک یا تعداد بیشتری الکترون نابرابر دارند بشدت نا پایدار هستند. این رادیکال ها توانایی دریافت و یا از دست دادن الکترون را دارند، در نتیجه به سلول ها، پروتئین ها و DNA صدمه می زنند. (25 و 26)

این رادیکال ها از منابع داخل (اندوژنوس) و خارج (اکزوژنوس) بدن ایجاد می شوند. اکسیدان های حاصل از فرآیند های داخل بدن در نتیجه تنفس هوای نرمال و متابولیسم، و التهاب تشکیل می شوند. رادیکال های آزاد اکزوژنوس نیز از فاکتورهای محیطی مانند آلودگی، نور خورشید، ورزش شدید، اشعه ایکس، سیگار و الکل ناشی می شوند. از آنجائیکه سیستم های آنتی اکسیدانی انسان کامل نیستند بنابراین با افزایش سن بخش های سلولی آسیب دیده بواسطه اکسیداسیون در بدن تجمع می یابند. (27)

(1-4-1-1) فرآیند آنتی اکسیدانی