ارتباط بین سلول‌های سفید خون و زیر رده‌های آن با آترواسکلروز عروق کرونر

دکتر علی اسماعیلی ندیمی[۱] - دکترجعفر احمدی کهنعلی[۲]- دکتر یونس نوذری[۳]

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات متعددی ارتباط بین عوامل التهابی مختلف با بیماری عروق کرونر را مورد بررسی قرار داده‌اند. نشان داده شده که سلول‌های سفید خون محیطی، عامل خطر مستقل بیماری عروق کرونر هستند. مطالعات کمی ارتباط زیر رده‌های سلول‌های سفید با بیماری عروق کرونر را مورد بررسی قرار داده‌اند. مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط بین سلول‌های سفید و زیر رده‌های آن با وجود و شدت آترواسکلروز عروق کرونر انجام شد.

روش تحقیق: در این مطالعه مقطعی، ۳۰۷ بیمار مراجعه‌کننده به بخش آنژیوگرافی بیمارستان امام خمینی (ره) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد بررسی قرار گرفتند. نمونهٔ خون تمام بیماران جهت بررسی شمارش کامل سلول‌های سفید و اندازه‌گیری قند و کلسترول گرفته شد؛ سپس از بیماران آنژیوگرافی عروق کرونر به عمل آمد. پس از تعیین شدت تنگی عروق، معادل آن در سیستم Gensini تعیین شد. جهت تجزیه و تحلیل آماری در موارد تعیین ارتباط متغیرهای پیوسته با هم از همبستگی پیرسون و تعیین ارتباط متغیرهای رتبه‌ای (Gensini Score) با متغیرهای عددی پیوسته از همبستگی اسپیرمن استفاده شد. سطح معنی‌داری آماری $\alpha \leq$ ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: ۷۳/۸٪ از بیماران مرد و ۲۶/۲٪ زن بودند؛ میانگین سنّی بیماران ۵۵/۴ سال بود. میانگین تعداد سلول‌های سفید در مردان ۷۴۰۰ و در زنان ۷۲۰۰ در میلیمتر مکعب بود. میانگین شاخص درگیری عروق کرونر (Gensini Score) در مردان ۴۱/۶ و در زنان ۲۵/۶ بود. پس از حذف عوامل سن، جنس، سیگار، کلسترول، فشار خون و نمایه توده بدنی، ارتباط معنی‌داری بین تعداد کل سلول‌های سفید خون (P=۰/۰۲) و پلی‌مورفونوکلئرها (P=۰/۰۴) با شدت آترواسکلروز عروق کرونر به دست آمد.

نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق نشان داد که بین تعداد سلول‌های سفید و پلی‌مورفونوکلئرها و شدت درگیری آترواسکلروتیک عروق کرونر ارتباط وجود دارد که می‌تواند نمایانگر نقش پدیدهٔ التهابی در آترواسکلروز باشد.

واژه‌های کلیدی: آترواسکلروز؛ عروق کرونر؛ سلول‌های سفید خون

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند (دوره ۱۳؛ شماره۱؛ بهار سال ۱۳۸۵)

دریافت: ۸٤/٥/۱۱ اصلاح نهایی: ۸٤/۱۰/۸ پذیرش: ۸٤/۱۱/۱۱

[۱] نویسنده مسؤول؛ استادیار گروه آموزشی قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
آدرس: رفسنجان- بیمارستان حضرت علی ابن ابیطالب (ع)- بخش قلب و عروق
تلفن: ۸۲۲۰۰۱۵-۰۳۹۱ نمابر: ۰۳۹۱۸۲۲۰۰۲۲ پست الکترونیکی: dr_nadimi@yahoo.co.uk
[۲] پزشک عمومی- بیمارستان حضرت علی بن ابیطالب(ع)- واحد حمایت از توسعه تحقیقات بالینی
[۳] استادیار گروه آموزشی قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

نشان داده شده است که التهاب در آترواسکلروز و سندرم‌های حادّ عروق کرونر نقش دارد. شواهد حکایت از آن دارد که آترواسکلروز یک بیماری التهابی است (۲،۱). مطالعات آینده‌نگر همه‌گیرشناسی نشان داده است که شاخصهای التهابی همانند پروتئین مرحله حاد، آمیلوئید سرم A و سلول‌های سفید خون، به عنوان عوامل خطرزای مستقل پیشگویی‌کننده حوادث قلب و عروق هستند (۵،۴،۳).

سلول‌های سفید خون نقش مهمّی در شروع و تشدید پدیده آترواسکلروز دارند؛ همچنین در وقوع حوادث قلبی و مغزی هم می‌توانند نقش داشته باشند (۶).

ارتباط بین تعداد افزایش‌یافته سلول‌های سفید خون و بیماری عروق کرونر در مطالعات متعددی بررسی شده است؛ ولی پاسخ به این سؤال هنوز مشخص نیست که آیا زیررده خاصّی از سلول‌های سفید خون با این بیماری مرتبط هستند.

در یک مطالعه آینده‌نگر ارتباط بین بیماری عروق کرونر با نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها به دست آمد (۷). در مطالعه دیگری نشان داده شد که بیماری عروق کرونر با منوسیت‌ها ارتباط دارد (۸)؛ همچنین با افزایش تعداد عوامل خطرساز، میانگین سلول‌های سفید خون نیز به طور قابل توجهی بالا می‌رود (۹).

سلول‌های سفید خون و ائوزینوفیل‌ها با افزایش مرگ و میر در بیماران قلبی مرتبط می‌باشند (۱۱,۱۰). مطالعات کمی ارتباط سلول‌های سفید خون را با شدت بیماری عروق کرونر مورد بررسی قرار داده‌اند. در مطالعه‌ای که در ژاپن انجام شد، نشان داده شد که بین نوتروفیل‌های باند و شدت درگیری عروق کرونر ارتباط معنی‌داری وجود دارد (۱۲). Kostis و همکاران گزارش کردند که بین تعداد کل سلول‌های سفید خون محیطی و شدت بیماری عروق کرونر ارتباط معنی‌داری وجود دارد (۱۳).

با توجه به مجموع موارد پیش‌گفت، در این مطالعه ارتباط بین تعداد سلول‌های سفید و زیررده‌های آنها با وجود و شدت آترواسکلروزیس عروق کرونر مورد بررسی قرار گرفت.

روش تحقیق

این مطالعه مقطعی بر روی ۳۰۷ بیمار که به طور متوالی به بخش آنژیوگرافی بیمارستان امام خمینی(ره) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران مراجعه می‌کردند، انجام شد. معیار ورود به مطالعه، دارا بودن علائم و نشانه‌های بیماری ایسکمی قلب و اندیکاسیون آنژیوگرافی عروق کرونر بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز عبارت بود از: سابقه سکته حاد قلبی، بیماری دریچه‌ای قلب، میوکاردیت، بیماری کبدی، مصرف داروهای کاهنده چربی و سابقه عفونت حاد در دو هفته اخیر.

پس از ورود به مطالعه، از تمام بیماران اطلاعات مربوط به مصرف سیگار و میزان آن بر حسب (پاکت- سال)، سن، جنس، فشار خون، قد و وزن ثبت گردید و نمونه خون جهت بررسی شمارش کامل سلول‌های خون (CBC)، قند خون ناشتا و کلسترول گرفته شد؛ سپس بیماران تحت آنژیوگرافی عروق کرونر با روش Seldingers قرار گرفتند و فیلم آن توسط سه متخصص قلب رویت شد و بر اساس محل و شدت تنگی، درجه‌بندی شاخص درگیری عروق کرونر (Gensini Score) (۱۴) برای هر بیمار تعیین گردید. این سیستم درجه‌بندی برای اولین بار در سال ۱۹۸۳ توسط Gensini ارائه گردید. پس از تعیین درصد تنگی عروق کرونر (۰.۲۵.۵۰.۷۵.۹۰.۹۹.۱۰۰) معادل آن به ترتیب (۰.۱.۲.۴.۸.۱۶.۳۲) در سیستم Gensini منظور گردید و سپس بر اساس محل تنگی و رگ درگیر، ضریبی در نظر گرفته می‌شد که پس از ضرب عدد Gensini در ضریب مربوطه و جمع اعداد به دست آمده، حاصل نهایی شاخص درگیری عروق کرونر یعنی Gensini Score ثبت می‌شد. در نهایت بیماران بر اساس Gensini Score به دست آمده به چهار گروه تقسیم شدند (جدول ۱).

جهت تجزیه و تحلیل آماری در موارد تعیین ارتباط متغیرهای پیوسته با هم از همبستگی پیرسون و تعیین ارتباط متغیرهای رتبه‌ای (Gensini Score) با متغیرهای عددی پیوسته از همبستگی اسپیرمن استفاده شد. سطح معنی‌داری آماری $\alpha \leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۳۰۷ بیمار مورد مطالعه، ۷۳/۸٪ مرد و ۲۶/۲٪ زن بودند. میانگین سنی در مردان ۵۵/۶ و در زنان ۵۵/۳ سال بود. ۲۶/۸٪ از افراد مبتلا به فشار خون بالا، ۲۶/۴٪ دچار افزایش کلسترول خون، ۳۸/۱٪ سیگاری و ۱۶/۲٪ مبتلا به دیابت بودند. بین دو جنس از نظر شیوع مصرف و تعداد نخ سیگار مصرفی اختلاف معنی‌داری وجود داشت؛ به طوری که ۴۸/۶٪ از مردان و ۹٪ از خانم‌ها سیگاری بودند. از نظر سایر عوامل خطرزا بین دو جنس تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

میانگین سلول‌های سفید خون در مردان ۷۴۰۰ و در زنان ۷۲۰۰ در میلیمتر مکعب بود که اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند. میانگین شاخص Gensini در مردان ۴۱/۶ و در زنان ۲۵/۶ بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. در این مطالعه ۲۰٪ از افراد با آنژیوگرافی کرونر طبیعی در گروه یک، ۲۶٪ در گروه دو، ۲۷٪ در گروه سه و ۲۷٪ در گروه چهار شاخص Gensini قرار گرفتند.

پس از حذف عوامل سن، جنس، نمایهٔ تودهٔ بدنی، کلسترول و سیگار ارتباط معنی‌داری بین تعداد کل سلول‌های سفید و پلی‌مورفونوکلئرها با شدت درگیری عروق کروز به دست آمد (P<۰/۰۵) (جدول ۱).

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که بین تعداد سلول‌های سفید خون با شدت درگیری عروق کرونر ارتباط معنی‌داری وجود دارد؛ همچنین بین تعداد نوتروفیل‌های خون محیطی با شاخص درگیری عروق کرونر نیز ارتباط مثبتی وجود داشت؛ این ارتباط پس از حذف سن، جنس، نمایه توده بدنی، سیگار، فشار خون بالا و کلسترول خون باز هم وجود داشت. در مطالعه Prentice و همکاران ارتباط مثبتی بین نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها با بیماری عروق کرونر گزارش شد (۷).

در مطالعه پاریس ارتباط منوسیت‌ها با سکته قلبی و همچنین مرگ ناگهانی قلبی به دست آمد (۸). در مطالعه‌ای که در ژاپن انجام شد، بین شدت درگیری عروق کرونر با سلول‌های باند ارتباط معنی‌داری وجود داشت (۱۲)؛ بنابراین یافته‌های مطالعه حاضر به طور نسبی با مشاهدات قبلی در مورد ارتباط سلول‌های سفید خون با بیماری عروق کرونر منطبق می‌باشد.

ارتباط افزایش تعداد کل سلول‌های سفید و نوتروفیل‌های خون محیطی با بیماری عروق کرونر ممکن است نمایانگر یک پدیده التهابی مزمن باشد. بر اساس تئوری "پاسخ به صدمه" التهاب می‌تواند نقش عمده‌ای در بیماریزایی آترواسکلروز ایفا کند (۱۳،۱۵،۱۶).

این فرضیه با اثبات نقش سایر عوامل التهابی نظیر فیبرینوژن، پروتئین مرحله حاد، لیپوپروتئین A، در ایجاد و تشدید بیماریهای عروق کرونر منطبق می‌باشد (۵،۴،۳). امروزه این باور به طورگسترده‌ای مورد قبول است که آترواسکلروز پدیده التهابی مزمنی است و حملات حاد ممکن است در واقع نشانی از شعله‌ور شدن بیماری زمینه‌ای باشد؛ به عنوان مثال از بالا بودن پروتئین مرحله حاد به عنوان یک عامل پیشگویی‌کننده در جهت پیدایش حوادث کرونر و همچنین تعیین خطر وقوع حوادث بعدی در مبتلایان به

جدول ۱- ارتباط بین سلول‌های سفید و زیررده‌های آن با شاخص درگیری عروق کرونر در بیماران دچار بیماری ایسکمی قلبی

شاخص خون محیطی	Gensini Score 0 گروه ۱	Gensini Score 1-25 گروه ۲	Gensini Score 25-61 گروه ۳	Gensini Score ≥62 گروه ٤	سطح معنی‌داری
سلول‌های سفید ($Cell/mm^3$)	۶۵۳۹	۷۱۱۸	۷۴۵۲	۷۹۲۰	۰/۰۲
باندسل‌ها ($Cell/mm^3$)	۲۵۶	۳۷۳	۳۴۱	۳۷۲	۰/۱۱
ائوزینوفیل‌ها ($Cell/mm^3$)	۳۸۰	۳۴۷	۳۰۷	۳۵۲	۰/۸۶
لنفوسیت‌ها ($Cell/mm^3$)	۲۶۶۶	۲۶۰۶	۲۸۵۰	۲۹۶۴	۰/۱۴
منوسیت‌ها ($Cell/mm^3$)	۳۳۰	۳۶۳	۳۴۷	۳۶۸	۰/۸۷
پلی مورفونوکلئرها ($Cell/mm^3$)	۳۱۱۸	۳۵۶۳	۳۸۳۳	۴۰۳۰	۰/۰۴

بیماری عروق کرونر، به طور گسترده‌ای استفاده می‌شود؛ این عامل همانند بالا بودن سلول‌های سفید خون، نشان از پدیده التهابی مزمن دارد؛ در همین جهت تحقیق پیرامون برخی عوامل عفونی مانند کلامیدیا، هلیکوباکتر و سیتومگال ویروس که ممکن است نشان از یک فرایند التهابی مزمنی باشد، ادامه دارد. این نوع نگرش ممکن است تغییرات مهمّی در درمان و اداره این بیماری در آینده ایجاد کند. نکته مهم این است که آیا این دو پدیده علّی- معلولی هستند؟ زیرا افزایش تعداد سلول‌های سفید و نوتروفیل‌ها هم علامت التهاب و هم مؤثر در این پدیده به طور همزمان می‌باشد. افزایش تعداد سلول‌های سفید متناسب با شدّت پدیده التهابی زمینه‌ای است و از طرفی این سلول‌ها خود نقش مضّر مستقیم دارند. به نظر می‌رسد این سلول‌ها نقش مهمّی در روند ایجاد و تشدید این بیماری دارند. از آنجا که انجام آزمایش ساده و کم‌هزینه شمارش سلول‌های خونی و برخی عوامل التهابی نظیر پروتئین مرحله حاد می‌تواند کمک مهمّی در جهت تعیین احتمال خطر در بیماران مبتلا به آترواسکلروز داشته باشد، انجام این آزمایشها توصیه می‌شود؛ البته در جهت اثبات نقش سلول‌های سفید و زیررده‌های آن در بیماریهای عروق کرونر به مطالعات بیشتری نیاز می‌باشد.

نتیجه‌گیری

بین تعداد سلول‌های سفید و پلی‌مورفونوکلئرها و شدت درگیری آترواسکلروتیک عروق کرونر ارتباط وجود دارد که می‌تواند نمایانگر نقش پدیدهٔ التهابی در آترواسکلروز باشد.

تقدیر و تشکر

از زحمات فراوان کارکنان بخش آنژیوگرافی و مرکز تحقیقات قلب و عروق بیمارستان امام خمینی(ره) که در انجام این پژوهش یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع:

1- Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (treat angina with aggressed and determine cost of therapy with an invasive or conservative strategy- thrombolysis in myocardial infarction 18 trial) substudy. J Am Coll Cardiol. 2002; 40(10): 1761-68.

2- Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999; 340(2): 115-26.

3- Hoffmeister A, Rothenbacher D, Bazner U, Frohlich M, Brenner H, Hombach V, et al. Role of novel markers of inflammation in patients with stable coronary heart disease. Am J Cardiol. 2001; 87 (3): 262-66.

4- Torres JL, Ridker PM. Clinical use of high sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events. Curr Opin Cardiol. 2003; 18 (6): 471-78.

5- Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Espiniola-Klein C, Schlitt A, Rippin G, et al. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand factor, and leukocyte count) and statin therapy to long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. Am J Cardiol. 2002; 89 (8):901-908.

6- Elkind MS, Sciacca R, Boden-Albala B, Homma S, Di Tullio MR. Leukocyte count is associated with aortic arch plaque thickness. Stroke. 2002; 33(11): 2587-92.

7- Prentice RL, Szatrowski TP, Fujikura T, Kato H, Mason MW, Hamilton HH. Leukocyte count and coronary heart disease in a Japanese cohort. Am J Epidemiol. 1982; 116(3): 495-509.

8- Olivares R, Ducimetiere P, Claude JR. Monocyte count: a risk factor for coronary heart disease? Am J Epidemiol. 1993; 137(1): 49-57.

9- Zeltser D, Rogowski O, Fusman R, Rotstein R, Rubinstein A, Koffler M, et al. The multiplicity of atherosclerotic risk factors corresponds to the appearance of increased leukocyte count in the peripheral blood: relevance to the pathogenesis of the disease. J Cardiovasc Risk. 2001; 8 (6): 379-82.

10- Cooper HA, Exner DV, Waclawiw MA, Domanski MJ. White blood cell count and mortality in patients with ischemic and nonischemic left ventricular dysfunction. Am J Cardiol. 1999; 84 (3): 252-57.

11- Hospers J, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS, Weiss ST. Eosinophilia and positive skin test predict cardiovascular mortality in a general population sample followed for 30 years. Am J Epidemiol. 1999; 150 (5): 482-91.

12- Hiroshi K, Tsukasa M. Band neutrophil count and the presence and severity of coronary atherosclerosis. Am Heart J. 1996; 132 (1): 9-12.

13- Kostis JB, Turkvich D, Sharp J. Association between leukocyte count and the presence and extent of coronary atherosclerosis as determined by coronary angiography. Am J Cardiol. 1984; 53 (8): 997-99.

14-Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart. Am J Cardiol. 1983; 51 (3): 606.

15- Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med. 1976; 295 (8):369-77.

16- Danesh J, Whincup P, Walker M, Lenon L ,Thomson A , Appleby P , et al . Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. BMJ 2000; 321 (7255): 199-204.

Correlations between coronary atherosclerosis and either total or differential leukocyte count

A. Esmaeili Nadimi[1], J. Ahmadi Kohanali[2], Y. Nozari[3]

Abstract

Background and Aim: Many studies have shown a positive relationship between inflammatory factors and coronary artery disease (CAD). It has been proved that the total white blood cell count is an independent risk factor for CAD.A few studies have revealed the relationship between differential white blood cell count and CAD. The aim of this study was to investigate the correlations between coronary atherosclerosis and either total or differential leukocyte count

Materials and Methods: This cross-sectional study included 307 patients who were referred to coronary angiography ward of Imam Khomeini hospital in Tehran. Blood samples of all were taken and sent to laboratory to determine total and differential leukocyte count, fasting blood sugar, and cholesterol level. Then, coronary angiography of the subjects was done. After determining the degree of coronary stenosis it was matched with Gensini scoring system. For statistical analysis of continuous variables relationship, Pearson's correlation coefficient, and for determining the relationship between ordinal variables and continuous quantitative variables Spearman's correlation coefficient were applied. $\alpha \leq 0.05$ was considered as the significant level.

Results: The patients included 73.8% males and 26.2% females; and the mean age was 55.4 years. The average of total white blood cell count was 7400/mm³ in males and 7200/mm³ in females. The mean Gensini score in males was 41.6 and in females 25.6. There were significant positive correlations between coronary atherosclerosis and either total leukocyte count ($P<0.020$) or polymorphonuclear (PMN) count ($P<0.04$) after ignoring factors such as age, sex, body mass index, cigarette smoking, cholesterol, and hypertension.

Conclusion: The significant positive correlations between coronary atherosclerosis and both leukocyte and PMN count can emphasize the role of inflammatory process in CAD.

Key Words: Leukocyte count; Coronary artery disease; Atherosclerosis

[1] **Corresponding Author; Assistant Professor, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences. Rafsanjan, Iran. dr_nadimi@yahoo.com**
[2] **Physician**
[3] **Assistant Professor, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences. Tehran, Iran**