

اثرات تجویز توأم ویتامین های آنتی اکسیدانی E و C بر عملکرد دیاستولیک بطن چپ و QT dispersion در بیماران با انفارکتوس حاد قدامی میو کارد شده با استرپتوکیناز

رقیه یونسلو* - دکتر سید شهاب الدین صدر** - دکتر علیرضا شعبانزاده*** - دکتر یحیی جابری**** - دکتر حمید رضا پور حسینی*****

* دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی
** متخصص فیزیولوژی، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی
*** متخصص فیزیولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی
**** متخصص قلب و عروق، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان، بیمارستان حضرت ولیعصر (عج)، گروه قلب
***** متخصص قلب و عروق، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی (ره)، گروه قلب

چکیده

زمینه و هدف: خون‌رسانی مجدد (ری پرفیوژن) بعد از ایسکمی ممکن است عملکرد قلب را به طور عمیقی تغییر دهد. واسطه‌های اصلی این عارضه رادیکال‌های اکسیژن و نوتروفیلها هستند. ویتامین‌های C و E یک نقش آنتی اکسیدانی شکننده زنجیره ترتیب حلال در آب و حلال در چربی دارند. آنها همچنین چربی‌ها، پروتئین‌ها و غشاهای آنها را از آسیب اکسیداتیو محافظت می‌کنند. هدف از این مطالعه ارزیابی اثرات درمان با ویتامین های C و E بر اختلال عملکرد دیاستولیک بطن چپ و ناهمگونی رپولاریزاسیون میوکارد در بیماران با انفارکتوس حاد میوکارد درمان شده با استرپتوکیناز می باشد.

روش بررسی: در این مطالعه بالینی ۵۴ بیمار با تشخیص اولین انفارکتوس حاد قدامی قلبی وارد مطالعه شدند و به دو گروه کنترل - بدون درمان آنتی اکسیدانی - و گروه آزمون - تحت درمان با ویتامین‌های C و E (۶۰۰ میلی‌گرم روزانه از هر کدام) که از اولین روز انفارکتوس حاد قلبی شروع و تا دو هفته ادامه می یافت - تقسیم شدند. عملکرد دیاستولیک بطن چپ بوسیله ارزیابی طرح فلوی میترا با اکوکاردیوگرافی بررسی شد که در روزهای سوم و چهاردهم اندازه گیری می شد. و ناهمگونی رپولاریزاسیون میوکارد بوسیله اندازه گیری QT interval dispersion در روزهای اول و چهاردهم بررسی شد.

یافته‌ها: درمان با ویتامین C و E در گروه آزمون اختلال عملکرد دیاستولی بطن چپ را بهبود بخشید. مقادیر Peak A و IVRT به ترتیب 0.1 ± 0.06 و 11.28 ± 2.26 در روز چهاردهم بطور معنی داری کوچکتر از مقادیر آنها (0.17 ± 0.08 و 23.22 ± 4.81) در روز سوم بود ($P \text{ value} < 0.01$). مقادیر Peak E و نسبت E/A در روز چهاردهم در مقایسه با روز سوم افزایش معنی داری یافته بود ($P \text{ value} < 0.01$). درمان با ویتامین‌های C و E مقادیر QTd (اختلاف بین لیدی QT) فاصله در روز چهاردهم را نسبت به روز اول کاهش داد ($P \text{ value} < 0.01$). ولی در گروه کنترل اختلاف معنی داری وجود نداشت.

نتیجه گیری: این نتایج پیشنهاد می کنند که درمان ترکیبی با ویتامین C و E در بیماران با انفارکتوس حاد میوکارد ممکن است اثرات حفاظتی در برابر استرس اکسیداتیو داشته باشد.

واژگان کلیدی: ویتامین های آنتی اکسیدانی C و E، انفارکتوس حاد میوکارد، QT dispersion، اختلال عملکرد دیاستولی

پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۳/۱۷

وصول مقاله: ۱۳۸۳/۱۲/۱۷

نویسنده مسئول: خیابان ۱۶ آذر، خیابان پور سینا، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی
younesloo2004@yahoo.com

مقدمه

استفاده از آنتی اکسیدان ها در انسان برای درمان بیماری ها، حدود دو دهه است که مورد توجه واقع شده است (۱). آنتی اکسیدان های رفتگر رادیکال های آزاد مانند ویتامین E (توکوفرول)، ویتامین C (آسکوربیک اسید) و کاروتینوئیدها، جزء آنتی اکسیدان های ویتامینی هستند که شروع واکنش های زنجیره ای اکسیداسیون یا تداوم آنها را مهار می کنند و بر همین اساس عامل شکننده زنجیر هم نامیده می شوند (۲،۳). ویتامین E اصلی ترین آنتی اکسیدان محلول در چربی پلاسما، گلبول های قرمز و بافت ها می باشد و نقش اساسی را در حفظ تمامیت غشاهای بیولوژیکی بازی می کند که عمدتاً در غشای سیتوپلاسمیک عمل می کند. ویتامین C یا آسکوربیک اسید یکی از ویتامین های ضروری برای فعالیت های فیزیولوژیک طبیعی هر ارگانیسمی است. این ویتامین محلول در آب بوده و به طور وسیعی در مایعات داخل و خارج سلولی توزیع شده است. آسکوربیک اسید مشتق هگزوز است که تقریباً مسطح می باشد و از گلوکز و گالاکتوز ساخته می شود و در سبزیجات، میوه ها و بافت های حیوانی از قبیل کبد، کلیه و مغز یافت می شود. آنزیم کلیدی لازم برای سنتز آسکوربیک اسید، ال-گلونولاکتون اکسیداز می باشد. ویتامین C در سطح غشای سلول با رادیکال های آزاد توکوفرول (ویتامین E) واکنش داده، آنها را دوباره احیا می کند. این اثرات سینرژیک ویتامین های E و C می تواند اثرات بیشتر آنتی اکسیدانی مخلوط ویتامین ها در مقایسه با اثرات آنها به تنهایی را شرح دهد (۳، ۴).

مطالعات گوناگونی نشان داده اند که تولید مقادیر انبوه رادیکال های آزاد اکسیژن (ROS) طی برقراری مجدد جریان خون (فلو) بعد از انفارکتوس میوکارد اتفاق می افتد و بنا براین نوع خاصی از آسیب میوکارد را که به آسیب ایسکمی قلبی اضافه می شود القا می کند که با نام آسیب ایسکمیک-ری پرفیوژن (I/R) میوکارد شناخته شده است (۵). ROS های تولید شده دارای پتانسیل بالا برای آسیب زدن به سلولهای عروقی و میوسیت های قلبی به طور مستقیم هستند (۶،۷) و باعث آسیب اکسیداتیو می شوند (۸).

در مطالعات تجربی، پیشنهاد شده است که کاهش در وضعیت آنتی اکسیدانی و افزایش در استرس اکسیداتیو ممکن است در پاتوژنز اختلال عملکرد قلبی و نارسایی قلبی به دلایل مختلف نقش داشته باشد (۹). اولین اختلال قابل اثبات در عملکرد قلب، اشکال در شل شدن میوکارد است (اختلال عملکرد دیاستولی) (۱۰) که نتیجه آن اختلالات پر شدن بطنی در هنگام دیاستول می باشد (۱۱). اختلال عملکرد دیاستولی بطن چپ نقش مهمی را در نارسایی قلبی بازی می کند و میزان مرگ و میر ناشی از آن ممکن است به همان اندازه نارسایی سیستولی بالا باشد (۱۲).

ظرفیت آنتی اکسیدانی قلب در شرایط فیزیولوژیک کافی بوده، احتمالاً می تواند ROS های تولید شده در جریان انتقال الکترون را به

کفایت جمع کند و هیچ آسیب اکسیداتیوی حاصل نشود. اما واضح است که قلب به خوبی برای این منظور در مواقع تولید انفجاری ROS، در شرایط استرس اکسیداتیو مثل آسیب I/R میوکارد مجهز نیست (۱۳).

در مطالعات گوناگون اثرات ویتامین های آنتی اکسیدانی E و C و A به صورت ترکیب درمانی یا جدا بررسی شده و نشان داده شده است که درمان با این ویتامین ها در شرایط استرس اکسیداتیو می تواند مفید باشد (۴، ۱۴).

QTd (اختلاف بین لیدی فاصله QT) در الکترو کاردیو گرام یک پارامتر مهم است که انعکاسی از ناهمگونی ریپلریزاسیون بطنی می باشد (۱۱). Giedrimien D و همکاران نشان دادند که ایسکمی مقادیر پایه QTd را افزایش می دهد (۱۵). Bednarz و همکاران نیز گزارش کردند که تجویز ویتامین های E و C، مانع از افزایش مقادیر QTd به دنبال ورزش در بیماران با انفارکتوس حاد میوکارد می شود (۱۶). پیشنهاد شده است که اختلالات پر شدن بطن چپ باعث افزایش مقادیر زمانی QTd در الکتروکاردیوگرام می شود (۱۷، ۱۱).

در این مطالعه ما در صدد بودیم اثرات ترکیب درمانی خوراکی با ویتامین های E و C را در دو هفته اول انفارکتوس حاد میوکارد ترومبولیتیک تراپی شده بر عملکرد دیاستولیک بطن چپ قلب و اندازه QTd بیازماییم و هم چنین با بررسی ارتباط بین اندازه QTd و پارامترهای عملکرد دیاستولیک بطن چپ اندکس الکترو کاردیوگرافی از عملکرد دیاستولیک بطن چپ معرفی نماییم.

روش بررسی

در این مطالعه تعداد ۵۴ بیمار در محدوده سنی ۴۵ تا ۷۵ سال که با تشخیص اولین انفارکتوس حاد قدامی میوکارد در عرض شش ساعت اول بعد از شروع درد تپیک ایسکمی قفسه سینه (که حداقل سی دقیقه طول کشیده بود) در بیمارستان بستری شدند را مورد بررسی قرار دادیم. همه بیماران دارای ریتم سینوسی نرمال در ECG بودند. بیماران با سابقه قبلی بیماری های قلبی (مثل کاردیومیوپاتی، اختلالات دریچه ای قلب، بیماری های ایسکمیک قلب، فاصله QT طولانی مادرزادی)، سابقه مصرف داروهای مؤثر بر فاصله QT، بلوک های شاخه ای در ECG، داشتن کنترااندیکاسیون برای دریافت درمان ترومبولیتیک، فیبریلاسیون دهلیزی از مطالعه حذف می شدند. تمام بیماران از هدف تحقیق آگاهی یافته، با رضایت نامه کتبی وارد مطالعه شدند.

بیماران به طور تصادفی توسط شخص ثالثی در دو گروه درمان با آنتی اکسیدان (گروه آزمون) و بدون درمان با آنتی اکسیدان (گروه کنترل) قرار گرفتند. بیماران گروه آزمون از روز اول بستری به مدت ۱۴ روز، روزانه ۶۰۰ میلی گرم ویتامین های E و C خوراکی دریافت کردند. ولی بیماران گروه کنترل این درمان آنتی اکسیدانی را دریافت

روشهای آماری

تست آماری با استفاده از نرم افزار SPSS انجام گرفت. اطلاعات بیماران به صورت "میانگین $\pm$ انحراف معیار" بیان شد. برای مقایسه میانگینها در دو گروه از آزمون آماری Independent t-test و برای مقایسه میانگینها داخل هر گروه از آزمون آماری Paired t-test استفاده شد. ارتباط بین پارامترهای عملکرد دیاستولیک بطن چپ و اندازه QTd توسط ضریب همبستگی پیرسون ارزیابی شد. در این مطالعه مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار تلقی شد.

نتایج

در مجموع ۵۴ بیمار در محدوده سنی ۴۵ الی ۷۵ سال در دو گروه کنترل (۲۹ بیمار، ۱۹ مرد و ۱۰ زن با میانگین سنی $62 \pm 8/8$) و آزمون (۲۵ بیمار، ۱۷ مرد و ۸ زن با میانگین سنی $60 \pm 7/7$) با تشخیص انفارکتوس حاد قدامی میوکارد وارد مطالعه شدند. توزیع پارامترهای سن، نسبت مرد به زن سطح سرمی کلسترول، تری گلیسیرید، قند، لاکتات دهیدروژناز، کراتین کیناز، کراتین کیناز MB، تعداد ضربان قلب در دقیقه، فشارهای سیستولی، دیاستولی و میانگین شریانی در هر دو گروه با هم مطابق بودند و اختلاف معنی دار آماری نداشتند (جدول ۱).

پارامترهای عملکرد دیاستولیک بطن چپ در روز سوم و همچنین اندازه QTd روز اول، در دو گروه اختلاف معنی دار آماری نداشتند. پارامترهای عملکرد دیاستولیک بطن چپ و همچنین اندازه QTd در روز چهاردهم، بین دو گروه اختلاف معنی دار آماری را نشان می داد که تغییرات در مقادیر این پارامترها در گروه درمان نسبت به گروه کنترل دلالت بر بهبود عملکرد دیاستولیک بطن چپ و کاهش اندازه QTd در گروه درمان داشت (نمودار ۱).

در گروه کنترل اختلاف معنی دار آماری در پارامترهای عملکرد دیاستولیک بطن چپ روز سوم، نسبت به روز چهاردهم بعد از انفارکتوس میوکارد مشاهده نشد، ولی در گروه آزمون این متغیرها طبق (جدول ۲) اختلاف معنی دار آماری دال بر بهبود عملکرد دیاستولیک بطن چپ داشتند.

مقادیر QTd روز اول در مقایسه با روز چهاردهم، در گروه کنترل اختلاف معنی داری را نشان نمی داد ولی در گروه درمان، کاهش معنی داری در مقادیر QTd روز چهاردهم نسبت به روز اول مشاهده شد (نمودار ۲).

ارتباط مثبت بین اندازه QTd و IVRT $r = \pm 0/85$ و $P \text{ value} < 0/01$ (نمودار ۳) و ارتباط منفی بین اندازه QTd و نسبت E/A $r = -0/73$ و $P \text{ value} < 0/05$ مشاهده شد.

نکردند. تمام بیماران استرپتوکیناز داخل وریدی به میزان ۱۵۰۰۰۰ واحد در عرض یک ساعت اول بستری جهت درمان ترومبولیتیکی دریافت کردند. آسپرین، هپارین، نیتروگلیسرین، بتا بلوکرها، عوامل ضد درد، داروهای مهار کننده آنزیم میدل آنژیوتانسین، در تمام بیماران جزء پروتکل درمانی بود. همه بیماران در روز هفتم بستری ترخیص شده و هفت روز دوم را در منزل پی گیری و روز چهاردهم دوباره به مرکز درمانی مراجعه نمودند.

از همه بیماران از روز اول بستری به مدت سه روز نمونه خون جهت اندازه گیری سدیم، پتاسیم، کراتین کیناز تام، کراتین کیناز MB و لاکتات دهیدروژناز، همچنین روز دوم نمونه خون جهت سنجش قند خون ناشتا، کلسترول، تری گلیسیرید، کراتینین، اوره و کلسیم گرفته شد. همچنین متغیرهای سن، فشارسیستولی و دیاستولی و درصد زن به مرد در هر دو گروه اندازه گیری و ثبت شد.

بررسی اکوکاردیوگرافی

بررسیهای اکو کاردیوگرافیک بیماران در روزهای سوم و چهاردهم بعد از انفارکتوس میوکارد در تمامی بیماران انجام شد. برای ارزیابی عملکرد دیاستولیک بطن چپ بر اساس مطالعات قبلی انجام گرفته، پارامترهای طرح فلوی میترا شامل: IVRT (زمان استراحت بطنی با حجم ثابت)، Peak E velocity (سرعت پر شدن اولیه بطن چپ به دنبال IVRT)، Peak A velocity (سرعت پر شدن انتهای دیاستولیک بطن چپ به دنبال انقباض دهلیز چپ)، E/A (نسبت اندازه E به A)، Dec Time E (مدت زمان کاهش سرعت E) در اکوی داپلر دو بعدی اندازه گیری شد. برای ارزیابی طرح فلوی میترا، فلو در قله لت های دریچه میترا ثبت گردید. که برای ثبت آن نشانگر در نمای چهار حفره ای در قله لت های دریچه میترا قرار داده شد. IVRT فاصله زمانی بین بسته شدن آئورت و باز شدن میترا می باشد که برای اندازه گیری آن نشانگر در نمای اپیکال پنج حفره ای بین دریچه های میترا و آئورت قرار داده شد به طوری که در اکوی داپلر فلوی میترا و آئورت هر دو همزمان ثبت گردید. فاصله زمانی بین انتهای فلوی آئورت تا ابتدای فلوی میترا به عنوان اندازه IVRT ثبت شد.

بررسی الکتروکاردیوگرافی

ECG دوازده لیدی استاندارد در روزهای اول و چهاردهم بعد از انفارکتوس میوکارد از تمام بیماران به عمل آمد. برای اندازه گیری مقادیر QTd، ابتدا فاصله زمانی بین شروع کمپلکس QRS تا انتهای موج T برای سه کمپلکس متوالی در هر لید اندازه گیری شد (QT interval). میانگین QT interval های هر لید محاسبه و سپس اختلاف QT interval ماکزیمم و مینیمم به عنوان QTd در نظر گرفته شد (۱۹، ۱۱).

جدول ۱- مقایسه مشخصات بالینی بیماران در گروه های مورد مطالعه

متغیرها	گروه کنترل (N=۹۲) میانگین $\pm$ SD	گروه درمان (N=۵۲) میانگین $\pm$ SD	مقادیر P
سن (سال)	۶۲ $\pm$ ۸/۸	۶۰/۴۴ $\pm$ ۷/۷	NS*
مرد/ زن	۱۰/۱۹	۸/۱۷	NS
قندخون ناشتا (mg/dl)	۱۵۶ $\pm$ ۹۳	۱۶۵ $\pm$ ۹۲	NS
کلسترول (mg/dl)	۱۷۹ $\pm$ ۴۵	۱۷۶ $\pm$ ۴۲	NS
تری گلیسرید (mg/dl)	۱۰۲ $\pm$ ۶۵	۹۹ $\pm$ ۷۳	NS
لاکتات دهیدروژناز (U/dl)	۱۳۲۳ $\pm$ ۵۲۹	۱۴۵۳ $\pm$ ۵۳۱	NS
کراتین کیناز (U/dl)	۱۱۰۷ $\pm$ ۶۵۹	۱۱۷۴ $\pm$ ۶۵۴	NS
کراتین کیناز MB (U/dl)	۱۱۶ $\pm$ ۶۲	۱۲۵ $\pm$ ۶۰	NS
فشارسیستولیک شریانی (mmHg)	۱۲۹ $\pm$ ۲۰	۱۳۸ $\pm$ ۲۵	NS
فشاردیاستولیک شریانی (mmHg)	۸۰ $\pm$ ۱۴	۸۳ $\pm$ ۱۵	NS
فشارمیانگین شریانی (mmHg)	۹۶ $\pm$ ۱۵	۱۰۰/۵ $\pm$ ۱۵	NS
تعدادضربان قلب (beat/min)	۷۸ $\pm$ ۹	۷۶ $\pm$ ۱۰	NS

NS* = غیرمعنی دار

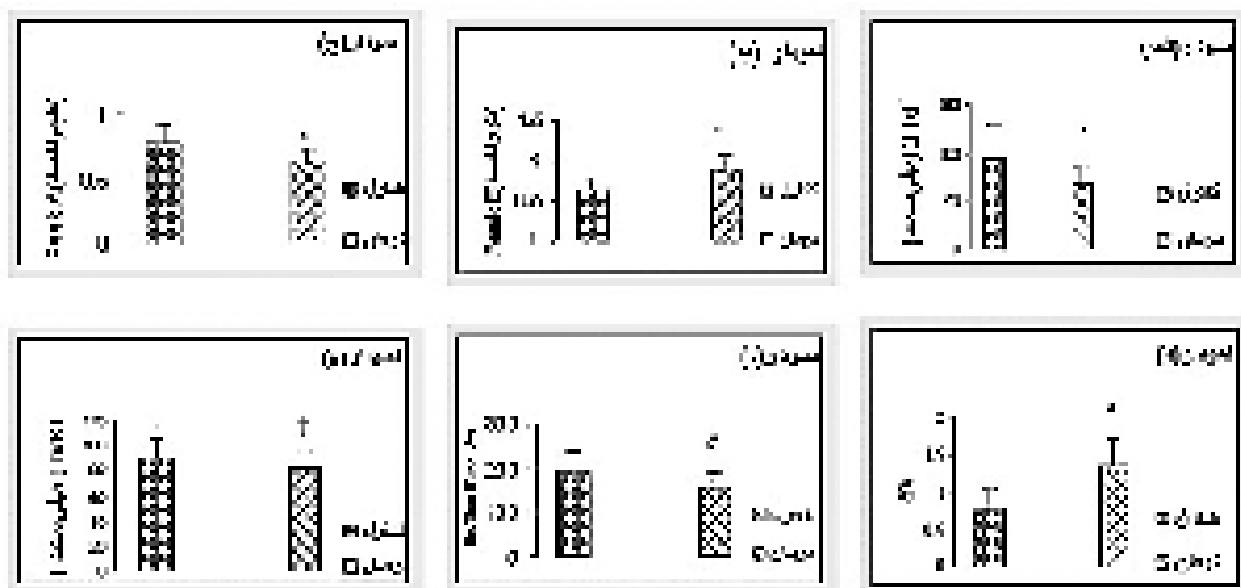
جدول ۲- مقایسه پارامترهای عملکرد دیاستولیک بطن چپ، روز سوم باروز چهاردهم در گروه درمان

متغیرها	Peak E متربرثانیه میانگین $\pm$ SD	Peak A متربرثانیه میانگین $\pm$ SD	نسبت E/A میانگین $\pm$ SD	DecTime E هزارم ثانیه میانگین $\pm$ SD	IVRT هزارم ثانیه میانگین $\pm$ SD	مقادیر
روز سوم	۰/۶۶ $\pm$ ۰/۲۱	۰/۸۴ $\pm$ ۰/۱۷	۰/۸ $\pm$ ۰/۲۶	۱۹۲/۶۸ $\pm$ ۵۵/۲	۱۰۲/۴۸ $\pm$ ۲۲/۲۳	
روز چهاردهم	۰/۸۷ $\pm$ ۰/۲	۰/۶۴ $\pm$ ۰/۱	۱/۳۷ $\pm$ ۰/۳۳	۱۵۷ $\pm$ ۳۵	۸۲/۷۶ $\pm$ ۱۱/۲۸	
P value	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۷	۰/۰۰۱	

بحث

چپ ناشی از آسیب I/R میوکارد را رو به بهبودی می برد و باعث کاهش در مقادیر افزایش یافته QTd می شود، همچنین در این مطالعه ارتباط مثبت بین اندازه QTd و زمان شل شدن ایزوولمیک بطنی ($r=+0/85$) و $(P \text{ value} < 0/01)$ مشاهده شد.

یافته های ما در این مطالعه مشخص کرد که درمان زود هنگام و کوتاه مدت با ویتامین های E و C، اختلال عملکرد دیاستولیک بطن

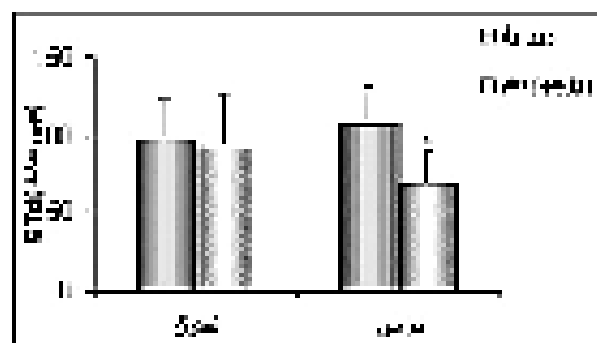


نمودار ۱- مقایسه پارامترهای عملکرد دیاستولیک بطن چپ و QTd روز چهاردهم بیماران بین گروه‌های مورد مطالعه (* $P < 0/001$, # $P < 0/01$, † $P < 0/05$):

(الف) QTd (اختلاف بین لیدی فاصله QT) بر حسب هزارم ثانیه - (ب) PeakE (پیک سرعت فلومیتراول در مرحله اول پر شدن بطن چپ) بر حسب متر بر ثانیه - (ج) PeakA (پیک سرعت فلومیتراول در مرحله انقباض دهلیز چپ) بر حسب متر بر ثانیه - (د) E/A - (ه) DecTime E (زمان کاهش سرعت فلو میتراول در مرحله پر شدن اولیه) بر حسب هزارم ثانیه - (و) IVRT (زمان شل شدن ایزوولمیک بطنی) بر حسب هزارم ثانیه

طبق مطالعات Shite و همکاران مشخص گردید که ویتامین‌های آنتی اکسیدانی، استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد ناشی از آن را در کاردیومیوپاتی القا شده کاهش می‌دهد که این نتایج موافق با نتایج ما در مورد اثر محافظتی ویتامین‌های E و C می‌باشد. این محققین نشان دادند که در حیوانات با کاردیومیوپاتی القاء شده مشابه کاردیومیوپاتی انسانی افزایش در سطح پلاسمایی نوراپی نفرین، تنظیم کاهشی گیرنده-های بتا آدرنرژیک، کاهش جذب مجدد نوراپی نفرین از انتهای عصب سمپاتیک دیده می‌شود و آنتی اکسیدان‌های ویتامینی به واسطه اثرات مهارری در تولید رادیکال‌های آزاد، نقش حفاظتی بر عملکرد انتهای عصب سمپاتیک دارند (۴).

بر اساس گزارش Ying Tung Sia و همکاران، تجویز آنتی اکسیدان خوراکی پروبوکل بعد از انفارکتوس میوکارد به طور چشمگیری باعث حفظ عملکرد قلبی و افزایش میزان بقا در موش‌ها می‌گردد، این نتایج ممکن است با کاهش فیبروز قلبی، کاهش استرس اکسیداتیو قلب، کاهش بیان سیتوکین‌های پیش التهابی، به واسطه خصوصیات آنتی اکسیدانی پروبوکل، مرتبط باشد (۱۸). نتایج مذکور



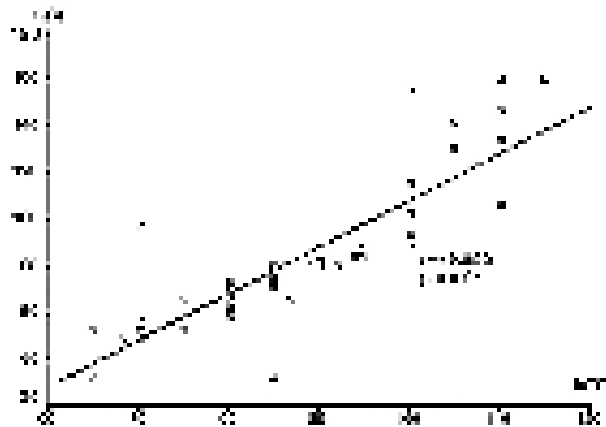
نمودار ۲- مقایسه QTd روز اول با روز چهاردهم در هر گروه

QTd: اختلاف بین لیدی فاصله QT الکتروکاردیوگرام بر حسب هزارم ثانیه (* $P < 0/001$)

و تعدادی از انواع سلول ها شامل سلول های اندوتلیال کرونری، سلول های در گردش خون مثل لوکوسیت ها و پلاکت ها و میوسیت های قلبی در آن دخالت دارند که اغلب آنها قادر به تولید ROS هستند. ROS های تولید شده دارای پتانسیل بالا برای آسیب زدن به سلول های عروقی و میوسیت های قلبی به طور مستقیم هستند. استرس اکسیداتیو یک محرک قوی برای افزایش بیان سیتوکین های پیش التهابی می باشد که می توانند باعث تضعیف بیشتر میکارد، سمیت مستقیم سلولی و استرس اکسیداتیو بیشتر شوند (۱۸). تجویز توأم ویتامین های آنتی اکسیدانی در شرایط استرس اکسیداتیو مثل آسیب ایسکمی-ری پرفیوژن میکارد باعث حفظ غلظت های آنتی اکسیدان های ویتامینی در میکارد شده، به حفظ تعادل بین اکسیدان ها و دفاع آنتی اکسیدانی کمک می کند (۱۹). ویتامین E (یا توکوفرول) و ویتامین C (یا آسکوربیک اسید) جزء آنتی اکسیدان های ویتامینی هستند که شروع واکنش های زنجیره ای اکسیداسیون یا تداوم آنها را مهار می کنند و بر همین اساس عامل شکننده زنجیر هم نامیده می شوند (۲۰،۳). ویتامین E یک آنتی اکسیدان قوی چربی دوست است که عمدتاً در غشای سطحی می باشد و در غشای سیتوپلاسمیک عمل می کند. ویتامین C مهمترین آنتی اکسیدان مایع خارج سلولی می باشد که رادیکال های پراکسیل را به دام می اندازد و از پراکسیداسیون چربی ها جلوگیری کرده، همچنین در سطح غشای سلول با رادیکال های آزاد توکو فرول (ویتامین E) واکنش داده، آنها را دوباره احیا می کند (۴).

تجویز ویتامین های خوراکی E و C، به وسیله مقابله با استرس اکسیداتیو، آسیب های ناشی از اختلالات پرفیوژن میکارد از جمله اختلالات الکتریکی همچون افزایش مقادیر QTd و اختلال عملکرد دیاستولی قلب رادر نمونه های ما کاهش داد. در این مطالعه دو ویتامین آنتی اکسیدانی E و C نه تنها به خاطر مؤثر بودن به عنوان یک آنتی اکسیدان، بلکه به دلیل اثرات سینرژیک و سمیت حداقل آنها (۴) انتخاب شدند.

یافته دیگر مطالعه حاضر وجود ارتباط بین اندازه QTd و پارامترهای عملکرد دیاستولیک بطن چپ بود که با یافته های Gunduz و همکاران و نیز Szymanski و همکاران (۲۰، ۱۱) همخوانی داشت. اختلاف بین لیدی فاصله QT در ۱۲ لید ECG (QTd) پارامتری مهم از ناهمگونی رپلرایزاسیون بطنی و پیشگویی کننده مرگ و آریتمی به دنبال انفارکتوس حاد قلبی است (۲۰). این ناهمگونی زمانی، نه تنها با اعمال الکتریکی قلب بلکه با اعمال مکانیکی بطن چپ نیز در ارتباط بوده و باعث اختلال پر شدن بطنی در مرحله دیاستول می شود. مطالعات بالینی نشان داده اند که هم QTd و هم محدودیت در پر شدن بطن چپ، با تغییرات پرفیوژن میکارد در ارتباط هستند (۱۷). از آنجا که حرکات دیواره های بطن چپ و پارامترهای پر شدن دیاستولی با هم مرتبط هستند چنین به نظر می رسد که بین ناهمگونی رپلرایزاسیون میکارد و پر شدن بطنی ارتباط وجود داشته باشد (۱۷، ۱۱). چنان که در مطالعه ما QTd و



نمودار ۳- ارتباط بین QTd و IVRT در روز چهاردهم بعد از انفارکتوس میکارد

QTd: اختلاف بین لیدی فاصله QT الکترودوگرام بر حسب هزارم ثانیه

IVRT زمان شل شدن ایزوولمیک بطنی بر حسب هزارم ثانیه

یافته های ما را در مورد حفظ عملکرد دیاستولی قلب در انسان به واسطه آنتی اکسیدان ها بعد از انفارکتوس میکارد تأیید می کند. در مطالعه ای دیگر Bednarz و همکاران نشان دادند که تجویز توأم ویتامین های E و C از افزایش مقادیر QTd به هنگام ورزش در بیماران با انفارکتوس میکارد به واسطه کاهش تولید رادیکال های آزاد اکسیژن از نوتروفیلها جلوگیری می کند (۱۶). همانطور که در نمونه های ما نیز ویتامین های E و C توانستند مقادیر افزایش یافته QTd رادر هنگام استراحت کاهش دهند.

نتایج فوق پیشنهاد می کنند که استرس اکسیداتیو به هنگام آسیب I/R میکارد وجود دارد و ویتامین های آنتی اکسیدانی در تقلیل اثرات مخرب آسیب اکسیداتیو نقش دارند (۴). یافته های ما نیز در این مطالعه حاکی از این مسأله می باشد، اگر چه مطالعه ما منبع استرس اکسیداتیو را تعیین نکرد.

با توجه به اینکه در پژوهش ما، مسیرهای متابولیک میانی استرس اکسیداتیو و عملکرد ویتامین های E و C بررسی نشده، قادر به ذکر مکانیسم دقیق متابولیک آنها نیستیم ولی براساس شواهد موجود چنین بر می آید که رادیکال های آزاد اکسیژن (ROS) ممکن است از مشتقات اکسید شده نورابی نفرین، متابولیت های تولید شده حین ایسکمی و یا فعال شدن سیتوکین های پیش التهابی (۴) تولید شوند. مکانیسم های سلولی دخیل در پاتوژنز آسیب I/R میکارد پیچیده است

بیشتری را می‌طلبد.

نتیجه گیری

یافته های ما در این مطالعه حاکی از این مسأله می باشد که استرس اکسیداتیو به هنگام آسیب ایسکمیک میوکارد وجود دارد و ویتامین های آنتی اکسیدانی در تقلیل اثرات مخرب آسیب اکسیداتیو نقش دارند، اگر چه مطالعه ما منبع استرس اکسیداتیو را تعیین نکرد.

پارامترهای داپلری پر شدن بطن چپ در نمونه های ما با هم در ارتباط هستند و QTd بزرگتر اشاره بر اختلال پیشرفته تر در پر شدن بطنی دارد.

اثر مصرف طولانی مدت ویتامین ها بر حوادث قلبی عروقی مطالعه شده است ولی نتایج مطالعات با هم مغایرت داشته است (۴). مطالعات درباره تاثیر ویتامین های آنتی اکسیدانی بر عملکرد قلب در انسان بعد از آسیب I/R میوکارد و ارتباط بین اعمال مکانیکی و الکتریکی قلب کم می باشد و نقش ترکیب درمانی با ویتامین های E و C در بیماران با انفارکتوس حاد قلبی درمان شده با داروهای ترومبولیتیک، مطالعات

References

- Halliwell B. The Antioxidant Paradox. The Lancet. 2000;355:1179-80.
- Stahl W, Sies H. Antioxidant defense: vitamins E and C and carotenoids. Diabetes. 1997;46(2):14-18.
- Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygenspecies. Physiological Reviews. 1994;74: 139-162.
- Junya SH, Fuzhong Q, Wei ke MA, Hiroya K, Suzanne Y, Stevens, Chang -seng L. Antioxidant vitamins attenuate oxidative stress and cardiac dysfunction in tachycardia-Induced cardiomyopathy. J Am coll cardi. 2001;38:734-40.
- Muzakova V, Kandar R, Vojtisek P, Skalicky J, Vankova R, Cegan A, Cervinkova Z. Antioxidant vitamin levels and glutathione peroxidase activity during ischemia/reperfusion in myocardial infarction. Physiol Res. 2001;50:389-396.
- Zweier J, Kuppusamy P, Williams R. Measurement and characterization of post ischemic free radical generation in the isolated perfused heart. J Biol Chem. 1989;264:18890-895.
- David J, Neil G. Oxidative stress and cardiac disease. Am J Med. 2000;109:315-323.
- Barp J, Araujo A, Fernandes T, Rigalto K, Liesuy S, Singal P. Myocardial antioxidant and oxidative stress changes due to sex hormones. Braz J Med Res. 2002;35:1075-1081.
- Michael F, Hill, M, Pawan K, Singal, P. Right and left myocardial antioxidant responses during heart failure subsequent to myocardial infarction. Circulation. 1997;96:2414-2420.
- Garcia M. Diagnosis and therapeutic guidance of diastolic heart failure. Rev Esp Cardiol. 2003;56(4):396-406.
- Szymanski P, Swiatkowski M, Rezler J, Budaj A. The relationship between diastolic function of the left ventricle and QT dispersion in patients with myocardial infarction. Inter J Cardio. 1999; 69:245-249.
- Hamlin S, Villars P, Kanusky J, Shaw A. Role of diastolic in left ventricular function. Am J Crit Care. 2004;13(6):453-66.
- James Kang Y. The antioxidant function of metallothionein in the heart. Proc Soc Exp Biol Med. 1999;222(3):263-73.
- Sawyer D, Colucci W. Mitochondrial oxidative stress in heart failure. Circ res. 2000 ;86:119-20.
- Giedrimiene D, Giri S, Giedrimas A, Kiernan F, Kluger J. Effects of Ischemia on repolarization in patients single and multivessel coronary disease. Pacing Clin Electrophy. 2003;26 (1pt2): 390-3.
- Bednarz B, Chamiec T, Ceremuzynski L. Antioxidant vitamins decrease exercise-induced QT dispersion after myocardial infarction. Kardiologia Pol. 2003 ;58(5):375-379.
- Enar S, Arat Ozkan A, Pehlivanoglu S, Enar R. The relationship between QT dispersion and left ventricular diastolic dysfunction in patients with myocardial infarction. Ana Kar Der 2001;1:266-271.

18. Ying S, Thomas G, Peter L, James N, Albert A, Jean L. Improved post-myocardial Infarction survival with probucol in rats. *J Am Cardiol.* 2002;39:148-56.
19. Vince P, Palac D, Mike F, Farahmand F, Pawan K. Mobilization of antioxidant vitamin pools and hemodynamic function after myocardial infarction. *Circulation.* 1999;99:121-126.
20. Gunduz H, Akdemir R, Binak E, Tamer A, Uyan C. Relation between stage of left ventricular diastolic dysfunction and QT dispersion. *Acta Cardio.* 2003;58(4):303-8.