

## مقایسه تاثیر بالینی استرپتوکیناز در بیماران انفارکتوس حاد قلبی با سطح آنتی بادی مختلف استرپتوکیناز

دکتر محمود صفاری<sup>۱</sup>، اعظم صامعی<sup>۱</sup>، دکتر حسین عبدلی<sup>۲</sup>، دکتر مرتضی آبدار اصفهانی<sup>۳</sup>

### خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به اهمیت داروهای ترومبولیتیک در درمان انفارکتوس حاد قلبی، این مطالعه در بیماران بستری در بخش CCU بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال‌های ۷۹-۱۳۷۸ انجام و هدف آن تعیین میزان اثربخشی تزریق استرپتوکیناز (sk) در بیماران انفارکتوس حاد قلبی در مقایسه با سطح آنتی بادی sk قبل و بعد از تزریق بود.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش کارآزمایی بالینی بر روی ۴۵ بیمار مبتلا به تشخیص انفارکتوس حاد قلبی انجام شد. علائم کلینیکی، تغییرات الکتروکاردیوگرام و آزمایشات پاراکلینیکی بود. کیت الیزا جهت بررسی سطح آنتی بادی ضد sk در این مطالعه به روش علمی تهیه شد. با اندازه‌گیری موج Q در الکتروکاردیوگرام تاثیر استرپتوکیناز تعیین شد و مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: از بین ۴۵ بیمار مورد مطالعه ۳۵ نفر (۷۷/۷٪) سطح آنتی بادی ضد sk پایین و ۱۰ نفر (۲۲/۳٪) سطح آنتی بادی بالا داشتند. در ۸ نفر (۲۲/۹٪) به دنبال تزریق sk موج Q تا سه روز بعد از تزریق ظاهر نشد اما در ۲۷ بیمار باقی مانده هیچ تاثیر بالینی نداشت. در ۲۷ بیمار (۶۰٪ درصد) با سطح آنتی بادی ضد sk پایین و ۱۰ بیمار (۲۲/۲٪ درصد) با سطح آنتی بادی ضد sk بالا تجویز استرپتوکیناز تاثیری بر موج Q نداشت. هیچ گونه مرگ و میری در طول مشاهده نشد. عوارض دارو شامل هیپوتانسیون (۱۵/۵ درصد)، خونریزی (۹ درصد) و واکنش‌های آلرژیک (۴/۵ درصد) بود.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: سطح بالای آنتی بادی ضد sk در میزان پاسخ به sk تزریقی موثر است. چنانچه سطح آنتی بادی بالا باشد پاسخ در بیمار قلبی مشاهده نمی‌شود. با توجه به شیوع بالای عفونت‌های استرپتوکوکی در جامعه باید سطح آنتی بادی ضد sk قبل از تزریق sk اندازه‌گیری شود. در صورتی که پایین‌تر از میزان استاندارد باشد داروی ترومبولیتیک مصرف شود. در غیر این صورت توصیه می‌شود از سایر ترومبولیتیک‌ها جهت برقراری جریان خون در عروق کرونر استفاده شود.

واژگان کلیدی: استرپتوکیناز، آنتی بادی ضد استرپتوکیناز، انفارکتوس حاد قلبی، استرپتوکوک

۱- گروه میکروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی، خدمات بهداشتی، درمانی کاشان

۲- دستیار داخلی، دانشگاه علوم پزشکی، خدمات بهداشتی، درمانی کاشان

۳- گروه قلب، دانشگاه علوم پزشکی خدمات بهداشتی درمانی اصفهان

## مقدمه

بیماری انفارکتوس حاد قلبی در اثر انسداد عروق کرونر و عدم خونرسانی به قسمتهایی از بافت عضلانی قلب ایجاد می شود. نرسیدن اکسیژن کافی به بافت میوکارد در ابتدا باعث ایسکمی و سپس نکروز نسج می شود. با توجه به شیوع بالای مرگ و میر ناشی از انفارکتوس حاد قلبی (حدود ۳۰٪) مطالعات فراوانی در جهت کاهش میزان مرگ و میر بیماران مذکور انجام گرفته است. مرگ بیماران مبتلا در ۵۰ درصد موارد در یک ساعت اول اتفاق می افتد که در این موارد اقدامات اساسی حیات بخش به خصوص استفاده از داروهای ترومبولیتیک جهت باز نمودن انسداد عروق کرونر نقش مهمی را ایفا می کند (۱). اکثریت بیماران درد شدید قفسه صدري که معمولاً بیش از ۳۰ دقیقه طول می کشد به همراه تهوع، استفراغ و تعریق سرد مراجعه می کنند. گهگاه اولین علامت بیماری ایست قلبی تنفسی و یا کاهش ناگهانی فشار خون یا تنگی نفس می باشد (۱ و ۲).

مطالعات متعددی در رابطه با میزان اثربخشی ترومبولیتیک های رایج انجام شده است اثرات استرپتوکیناز (sk) به شکل غیرمستقیم اعمال می شود و بررسی میزان سطح آنتی بادی ضد استرپتوکیناز در بیماران بستری ارزش ویژه ای دارد. ارتباط بین پاسخ بالینی به انفوزیون وریدی sk و میزان سطح آنتی بادی ضد sk حائز اهمیت می باشد (۳ و ۴). از طرفی زمان محدود برقراری مجدد خونگیری عروق کرونر اهمیت بالینی این اثربخشی را دوچندان می کند. فراوانی عفونت های استرپتوکوکی باعث افزایش سطح آنتی بادی های برعلیه باکتری استرپتوکوک می گردد و با توجه واکنش متقاطع آنتی بادی های ضد استرپتوکوک با

تزرک sk لازم است موضوع آنتی بادی مذکور قبل و بعد از تزریق دقیقاً ارزیابی گردد (۵ و ۶). و اثربخشی sk با سطح آنتی بادی مذکور مقایسه گردد (۶).

باتوجه به موارد فوق، به منظور مقایسه تاثیر بالینی استرپتوکیناز در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد قلبی با سطوح مختلف آنتی بادی مختلف ضد استرپتوکیناز، این تحقیق روی بیماران بستری در بخش CCU بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سالهای ۷۹-۱۳۷۸ انجام گرفت.

## مواد و روش ها

این مطالعه به روش Experimental (تجربی) انجام گرفت. ۴۵ بیمار مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد وارد مطالعه شدند. تمامی این بیماران نیاز به تزریق استرپتوکیناز داشتند. استرپتوکیناز ظرف ۶ ساعت از شروع علائم تزریق شد. از هر بیمار قبل از تزریق ۵cc خون وریدی گرفته شد و پس از ساتریفیوژ، نمونه سرم بیمار در دمای C ۲۰- نگهداری شد. سپس میزان ۱/۵ میلیون واحد استرپتوکیناز به مدت ۴۵ دقیقه به بیماران تزریق شد. ملاک پاسخ براساس عدم ظهور موج Q بود. ۳ هفته پس از تزریق مجدداً ۵cc نمونه خون وریدی از بیماران مورد مطالعه گرفته شد. آنتی بادی ضد sk از روش الیزا استفاده شد. باتوجه به عدم وجود کیت آن در کشور، به روش علمی این کیت تهیه شد. برای تعیین حساسیت و ویژگی مناسب کیت مذکور، سرم بیماران با سرم های حاوی تیتراژ بالای آنتی بادی برعلیه بروسلا، سالمونلا، سیفلیس، توکسوپلاسما، هپاتیت B و سیتومگالوویروس مقایسه گردید تا واکنش های متقاطع بین آنتی بادی ضد sk و آنتی بادی های مذکور تعیین گردد.

تاثیر تزریق استرپتوکیناز بر عدم ظهور موج Q در جدول شماره ۱ ارائه گردیده است و نشان می دهد که در ۸ نفر (۱۷/۸ درصد) موج Q ظاهر نشد.

آماره Mc Nemar نشان داد که این تاثیر از لحاظ آماری معنی دار است. ( $P < 0.05$ ). نکته قابل توجه اینکه این ۸ نفر متعلق به گروه بیماران با سطح آنتی بادی پایین (کمتر از  $\frac{1}{100}$ ) بودند. به عبارتی استرپتوکیناز در ۲۲/۹ درصد موارد در این گروه موثر بود.

جدول ۲- توزیع بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد قلبی

برحسب وجود موج Q و سطح آنتی بادی

ضد استرپتوکیناز

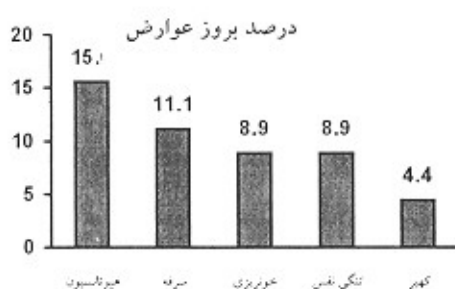
موج Q / سطح آنتی بادی	عدم ظهور	ظهور	جمع
کمتر از $\frac{1}{100}$	۸ (۲۲/۹)	۲۷ (۷۷/۱)	۳۵ (۱۰۰)
$\frac{1}{100}$ و بیشتر	-	۱۰ (۱۰۰)	۱۰ (۱۰۰)
جمع	۸	۳۷	۴۵

\* اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند

عوارض ناشی از دارو در نمودار شماره ۱ ارائه گردیده است و نشان می دهد که بیشترین عارضه کاهش فشارخون (۱۵/۶٪) بود که با قطع انفوزیون برطرف گردید. عارضه مهم آن خونریزی بود که بیشتر در محل IV Line بود و در یک مورد خونریزی نسج ریه مشاهده شد.

نمودار ۱- توزیع ۴۵ بیمار مبتلا به انفارکتوس حاد قلبی برحسب عوارض ناشی از استرپتوکیناز در

بیمارستان شهید بهشتی کاشان، ۱۳۷۸-۷۹



نوع عوارض

برای اینکه حد آستانه آنتی بادی از نظر مثبت یا منفی بودن تست تعیین شود نمونه های قطعاً منفی از نظر عفونت استرپتوکوکی تهیه شده و با استفاده از روش OD حداکثر میزان مثبت آنتی بادی در نمونه های منفی به عنوان مرز بین واکنش مثبت و منفی تعیین گردید. و در نهایت رقت های سرمی  $\frac{1}{50}$ ,  $\frac{1}{100}$ ,  $\frac{1}{200}$ ,  $\frac{1}{300}$ ,  $\frac{1}{400}$  با بافر PBS تهیه شد و نمونه های سرم بیماران مساوی یا کمتر از  $\frac{1}{100}$  منفی و بالاتر از  $\frac{1}{100}$  مثبت تلقی گردیده اند.

تاثیر استرپتوکیناز بر عدم ظهور موج Q و نیز بروز عوارضی نظیر کاهش فشار خون، خونریزی، تنگی نفس، سرفه، کپیر و گرگرفتگی تعیین و مورد قضاوت آماری قرار گرفت. نقش عوامل همراه در پیش آگهی درمان بررسی شد.

### یافته ها

تحقیق روی تعداد ۴۵ بیمار انجام گرفت. ۳۳ نفر (۷۳ درصد) مرد و ۱۲ نفر (۲۷ درصد) زن با میانگین ( $\pm$  انحراف معیار) سنی  $65/4 \pm 10/5$  سال بودند. ریسک فاکتورهای بیماران مورد مطالعه در جدول شماره ۱ ارائه گردیده است و نشان می دهد که مصرف سیگار با ۳۳/۳ درصد شایعترین ریسک فاکتور بوده و بعد فشار خون بالا با ۳۱/۱ درصد در مرحله بعدی قرار دارد. افراد سیگاری حداقل سابقه مصرف ۲۰ Pack year سیگار داشتند.

جدول ۱- توزیع مبتلایان به انفارکتوس حاد قلبی برحسب ریسک فاکتور های همراه به تفکیک جنس در بیمارستان شهید بهشتی کاشان، ۱۳۷۷-۷۹

ریسک فاکتور / جنس	مرد	زن	جمع
دیابت شیرین	(۱۴/۴۷)	(۱۱/۳۴)	(۲۵/۸۱)
پر فشاری خون	(۱۷/۷۸)	(۱۷/۴۷)	(۳۴/۱۲۵)
سیگار	(۳۳/۳۱)	-	(۳۳/۳۱)
هیپرلیپیدمی	(۱۳/۴۷)	(۸/۸)	(۲۲/۵۵)
چربی خون بالا + دیابت	-	(۱/۲)	(۱/۲)
چربی خون بالا + پر فشاری خون	(۲/۲)	-	(۲/۲)
سیگار + دیابت	-	(۱/۴)	(۱/۴)
دیابت + پر فشاری خون + سیگار	(۲/۲)	-	(۲/۲)

\* اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند

ساعت اول حمله قلبی اهمیت استفاده از کیت الیزا و موجود بودن آن در مراکز اورژانس را دو چندان می کند.

شاید فراوانی بسیار زیاد عفونتهای استرپتوکوکی در جامعه ایرانی و واکنش های متقاطع بین این آنتی بادی با sk میزان اثربخشی داروی مذکور را کاهش داده و بهتر است سطح آنتی بادی تعیین شود و در صورت بالا بودن آنتی بادی ضد sk از سایر ترومبولیتیک ها از جمله <sup>1</sup>TPA در بیماران استفاده شود(۵).

در این مطالعه ملاک پاسخ دهی تغییرات ECG بود، در حالی که در مطالعاتی که بر اساس آنژیوگرافی بعد از تزریق انجام شده است میزان پاسخ دهی ۳۰-۳۵ درصد گزارش شده است(۶و۷). حال آن که در این مطالعه ۱۷/۵ درصد بود.

Gemil و همکاران در سال ۱۹۹۴ به روش الیزا سطح آنتی بادی sk را در بیماران اندازه گیری کردند و به این نتیجه رسیدند که شیوع آنتی بادی ضد sk تاثیری بر میزان پاسخ دهی بیماران ندارد(۷). همچنین Freares و Glasgow در مطالعه دیگری مشاهده کردند که آنتی بادی ضد sk در میزان پاسخ دهی تاثیر چندانی ندارد(۸). در حالی که در مطالعه ما در گروه دارای سطح آنتی بادی بالا هیچکدام از بیماران پاسخ بالینی نداشتند و همه آنها انفارکتوس حاد میوکارد شدند. در مطالعه ما پس از تزریق sk میزان آنتی بادی ضد sk به میزان ۱۲-۵۰ برابر افزایش یافت. در مطالعه مشابه میزان افزایش ۳۰-۵۰ برابر بود(۲). این افزایش شدید از عوامل اصلی محدودیت در استفاده مجدد sk در حملات بعدی انفارکتوس میوکارد است.

در بررسی ارتباط بین وجود ریسک فاکتور با اثر بالینی تزریق sk مشاهده شد که از بیماری که به sk تزریقی پاسخ داده اند ۵۰٪ سیگاری شدید (Heavy Smoker) بودند. در حالی که در کل افراد مورد مطالعه فقط ۱۵ نفر (۳۳/۳٪) سیگاری بودند که علت خاصی برای یافت نمی شود.

در جدول شماره ۳ فراوانی جنسی، سنی و عامل مصرف سیگار در ارتباط با نوع پاسخ به استرپتوکیناز ارائه شده است.

جدول ۳- توزیع بیماران انفارکتوس میوکارد برحسب پاسخ به استرپتوکیناز به تفکیک عوامل مرتبط با بروز بیماری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان، ۱۳۷۸-۷۹

عوامل	توزیع sk	تاثیر بالینی (n=۸)	عدم تاثیر بالینی ۳۷
مصرف سیگار: نداشته	۴(۵۰٪)	۲۶(۷۰/۳٪)	
	۴(۵۰٪)	۱۱(۲۹/۷٪)	
جنس: مرد	۷(۸۷/۵٪)	۲۶(۷۰/۳٪)	
	۱(۱۲/۵٪)	۱۱(۲۹/۷٪)	
سن (میانگین ± انحراف معیار)	۶۵±۷/۶	۶۴/۹±۱۰/۴	

در اندازه گیری آنتی بادی ضد sk در سه هفته پس از تزریق میزان آن در تمامی بیماران بالای  $\frac{1}{500}$  بود به عبارتی نسبت به قبل از تزریق ۵۰-۱۲ برابر شده بود.

### بحث

تحقیق نشان داد که میزان اثربخشی ترومبولیتیک sk در بیماران مبتلا انفارکتوس حاد قلبی ارتباط مستقیم با سطح آنتی بادی ضد sk در قبل از تزریق دارد. اندازه گیری سریع میزان آنتی بادی فوق با توجه به اهمیت ایجاد پرفوزیون مجدد عروق کرونر در چند

<sup>1</sup> - Tissue plasminogen Activator

سؤال اینجا است که چرا در ازاء سطح آنتی بادی پایین، تزریق sk نتوانسته است مانع تشکیل موج Q گردد؟ لذا نقش سایر عوامل دیگر و تعیین مجدد حدود cut off در مطالعات بعدی پیشنهاد می شود.

در مطالعه ما میزان پاسخ به استرپتوکیناز در مردان بیش از زبان بود که می توان آن را به مسائل هورمونی بروز حاملگی های قلبی و واکنش های ایمنی حین حاملگی مرتبط کرد. به هر حال برای تعیین علت پاسخ دهی کمتر خانم ها نیاز به تحقیقات گسترده تر و جامع تری می باشد.

#### تشکر و قدردانی

از زحمات فراوان پرستاران اورژانس بیمارستان شهید بهشتی کاشان آقای غم انجام، صمدیان و حق پرست و آقای فاطمیه (آزمایشگاه مرکزی) در اجرای تحقیقات کمال تشکر و قدردانی را داریم.

به هر حال توصیه می شود با توجه به شیوع عفونتهای استرپتوکوکی در جامعه و آنتی بادی های مختلف آن و همچنین عوارض ناشی از تزریق sk در بیماران و از طرفی موضوع اهمیت خونرسانی مجدد در چند ساعت اول بعد از انفارکتوس قلبی کیت الیزا در تمامی مراکز درمانی از جمله CCU و اورژانسها موجود باشد تا با تعیین سریع سطح بالای آنتی بادی ضدsk از سایر داروهای ترومبولیتیک مانند tissue plasminogen Activator استفاده کرد. و یا از طریق روش های تهاجمی همچون Percutaneous Transluminal coronary angioplasty و یا bypass graft به درمان بیماران اقدام کرد(۹).

با توجه به این که ۶۰٪ بیماران دارای سطح پائین آنتی بادی ضدsk به استرپتوکیناز پاسخ نداده اند می توان آن را به عللی همچون کیفیت دارو و یا کم بودن میزان دوزاژ معمول (۱/۵ میلیون واحد) نسبت داد که باید مورد مطالعه و بررسی قرار گیرد.

#### References:

- 1-Antman EM. Acute myocardial infarction In: As, Fauci Braunwalde, Kasper, Etal(eds). Principles of Internal Medicine. WB Saunders, Philadelphia; USA, 2001:1386-99.
- 2-Braunwald AE Acute myocardial infarction, In: Braunwald Heart Disease Textbook of Cardiovascular Medicine WB Saunders, Philadelphia; USA, 1997: 1184-99.
- 3- Karika LJ. Principles of Immunochemical Techniques in Burtisc. CA Ashwood (Ed) TIETZ Textbook of Clinicl Chemistry. WB Saunders, Philadelphia, USA, 1998: 304-6.
- 4- Saunders, Philadelphia, USA , 1998: 200-212.
- 5- Alan Bisno. St Practice of Infections Disease. WB Saunders, Philadelphia, USA, 2000 : 2101-16.
- 6- Burton E Sobel. Acute myocardial infarction In: Duasan, Gill, Kokko(eds). Textbook of Medicine WB Saunders Philadelphia USA, 2001304-319.
- 7- Gemil JD. Hogykj predosing antibody levels and efficacy of thrombolytic drugs containing streptokinase. Heart J 1994; 72: 223-25.
- 8- Freares R, Glasgow E. Monitoring of streptokinase resistance titer in acute myocardial infarction. Heart J 1992; 68: 167-70.
- 9- Spann JF, Sosberug Rubin RN. Coronary thrombolysis, In Hurst. W, Schmit RT (eds) Textbook of the Heart. McGraw Hill Company, New york, 1994: 1107-1166.