

# 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 درمان 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. واسطه های اصلی این عارضه رادیکال های اکسیژن و نوتروفیلها هستند. ویتامین های C و E یک نقش آنتی اکسیدانی شکننده زنجیره ترتیب حلال در آب و حلال در چربی دارند. آنها همچنین چربی ها، پروتئین ها و غشایها را از آسیب اکسیداتیو محافظت می کنند. هدف از این مطالعه ارزیابی اثرات درمان با ویتامین های C و E بر اختلال عملکرد دیاستولیک بطن چپ و ناهمگونی رپولاریزاسیون میو کارد در بیماران با انفارکتوس حاد میو کارد درمان شده با استرپتوکیناز می باشد.

روش بورسی: 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 ویتامین های 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 میترال با اکو کاردیو گرافی برسی شد که در روزهای سوم و چهاردهم اندازه گیری می شد. و ناهمگونی رپولاریزاسیون میو کارد بوسیله اندازه گیری QT interval dispersion در روزهای اول و چهاردهم برسی شد.

یافته ها: در گروه آزمون اختلال عملکرد دیاستولی بطن چپ را بهبود بخشید. مقادیر Peak A و IVRT به ترتیب  $0.11 \pm 0.04$  و  $0.28 \pm 0.26$  در روز چهاردهم بطور معنی داری کوچکتر از مقادیر آنها ( $0.17 \pm 0.08$  و  $0.23 \pm 0.22$ ) در روز سوم بود ( $P < 0.01$ ). مقادیر Peak E و نسبت A/E در روز چهاردهم در مقایسه با روز سوم افزایش معنی داری یافته بود ( $P < 0.01$ ). درمان با ویتامین های C و E مقادیر QTd (اختلاف بین لیدی QT) فاصله در روز چهاردهم را نسبت به روز اول کاهش داد ( $P < 0.001$ ). 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 میو کارد ممکن است اثرات حفاظتی در برابر استرس اکسیداتیو داشته باشد.

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

پذیرش مقاله: ۱۷/۱۲/۱۳۸۵

وصول مقاله: ۱۷/۱۲/۱۳۸۳

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

## مقدمه

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

در مطالعات گوناگون اثرات ویتامین های آنتی اکسیدانی C و E 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 (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 C و E، 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 الکترو کاردیو گرام می شود (۱۷).

در این مطالعه ما در صدد بودیم اثرات ترکیب درمانی خوارکی با ویتامین های C و E را در دو هفته اول انفارکتوس حاد میوکارد ترومیولیتیک 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 کاردیو گرافی 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 تیپیک 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، بلوك-های شاخه ای در ECG، داشتن کنترالدیکاسیون برای دریافت درمان ترومیولیتیک، 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 C و E خوارکی دریافت کردند. ولی بیماران گروه کنترل این درمان آنتی اکسیدانی را دریافت

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 (توكوفرول)، 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 پلاسمما، گلبول های قرمز و بافت ها می باشد و نقش اساسی را در حفظ تمامی غشا های بیولوژیکی بازی می کند که عدم تا درغشای 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 گالاكتوز 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 سنتر آسکوربیک اسید، ال- گلونولاتکتون اکسیداز می باشد. ویتامین C در سطح غشاء سلول با رادیکال های آزاد توكوفرول (ویتامین E) واکنش داده، آنها را دوباره احیا می کند. این اثرات سینرژیک ویتامین های C و E می تواند اثرات بیشتر آنتی اکسیدانی مخلوط ویتامین ها در مقایسه با اثرات آنها به تهابی را شرح دهد (۴، ۳).

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 بر این نوع خاصی از آسیب میوکارد را که به آسیب ایسکمی قبلی 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 میوسيت 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 پاتوژن اختلال عملکرد قلبی و نارسایی قلبی به دلایل مختلف نقش داشته باشد (۹). اولین اختلال قابل اثبات در عملکرد دیاستولی (۱۰) که نتیجه شل شدن میوکارد است (اختلال عملکرد دیاستولی) (۱۱). اختلال آن اختلالات پر شدن بطنی در هنگام دیاستول می باشد (۱۲). 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

نکردن. تمام بیماران استریپوکیناز داخل وریدی به میزان ۱۵۰۰۰۰۰ واحد در عرض یک ساعت اول بسته جهت درمان تروموبولیتیکی دریافت کردند. آسپرین، هپارین، نیتروگلیسیرین، بتا بلوکرهای، عوامل ضد درد، داروهای مهار کننده آنزیم مبدل آئریوتانسیون، در تمام بیماران جزء پروتکل درمانی بود. همه بیماران در روز هفتم بسته 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 بسته به مدت سه روز نمونه خون جهت اندازه گیری سدیم، پتاسیم، کراتین کیناز تام، کراتین کیناز MB ولاکتات دهیدروژنаз، 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

بررسی های 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 میترال 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 میترال، فلو در قله لتها در یقه میترال ثبت گردید. که برای ثبت آن نشانگر در نمای چهار حفره ای در قله لتها در یقه میترال قرار داده شد. فاصله زمانی بین بسته شدن آئورت و باز شدن میترال می باشد که برای اندازه گیری آن نشانگر در نمای اپیکال پنج حفره ای بین در یقه های میترال و آئورت قرار داده شد به طوری که در اکوی داپلر فلوی میترال و آئورت هر دو همزمان ثبت گردید. فاصله زمانی بین انتهای فلوی آئورت تا ابتدای فلوی میترال 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، ابتدافاصله 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 QT intervall ماقزیم و مینیم به عنوان QTd در نظر گرفته شد (۱۱، ۱۹).

## روشهای آماری

تست آماری با استفاده از نرم افزار SPSS انجام گرفت. اطلاعات بیماران به صورت "میانگین  $\pm$  انحراف معیار" بیان شد. برای مقایسه میانگین ها در دو گروه از آزمون آماری Independent t-test و برای مقایسه میانگین ها 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  $۶۲ \pm ۸/۸$ ) و آزمون (۲۵ بیمار ۱۷ مرد و ۸ زن با میانگین سنی  $۶۰ \pm ۷/۷$ ) با تشخیص انفارکتوس حد قدمی 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 شربانی 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 پارامترهادر 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 ( $r = \pm ۰/۸۵$ ) و  $P < ۰/۰۱$  ( $P$  value) (نمودار ۳) و ارتباط منفی بین اندازه QTd و  $P$  value ( $r = -0/۷۳$ ) و  $E/A$  ( $r = -0/۰۵$ ) مشاهده شد.

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

مقادیر P	گروه درمان (N=۵۲)	گروه کنترل (N=۹۲)	متغیرها
	میانگین $\pm$ SD	میانگین $\pm$ SD	
NS*	۶۰ /۴۴ $\pm$ ۷/۷	۶۲ $\pm$ ۸/۸	سن (سال)
NS	۸ /۱۷	۱۰ /۱۹	مرد / زن
NS	۱۶۵ $\pm$ ۹۲	۱۵۶ $\pm$ ۹۳	قندخون ناشتا (mg/dl)
NS	۱۷۶ $\pm$ ۴۲	۱۷۹ $\pm$ ۴۵	کلسترول (mg/dl)
NS	۹۹ $\pm$ ۷۳	۱۰۲ $\pm$ ۶۵	تری گلیسرید (mg/dl)
NS	۱۴۵۳ $\pm$ ۵۳۱	۱۳۲۳ $\pm$ ۵۲۹	لاکاتات دهیدروژناز (U/dl)
NS	۱۱۷۴ $\pm$ ۶۸۴	۱۱۰۷ $\pm$ ۶۵۹	کراتین کیناز (U/dl)
NS	۱۲۵ $\pm$ ۶۰	۱۱۶ $\pm$ ۶۲	کراتین کیناز MB (U/dl)
NS	۱۳۸ $\pm$ ۲۵	۱۲۹ $\pm$ ۲۰	فشارسیستولیک شریانی (mmHg)
NS	۸۳ $\pm$ ۱۵	۸۰ $\pm$ ۱۴	فشاردیاستولیک شریانی (mmHg)
NS	۱۰۰ /۵ $\pm$ ۱۵	۹۶ $\pm$ ۱۵	فشار میانگین شریانی (mmHg)
NS	۷۶ $\pm$ ۱۰	۷۸ $\pm$ ۹	تعداد ضربان قلب (beat/min)

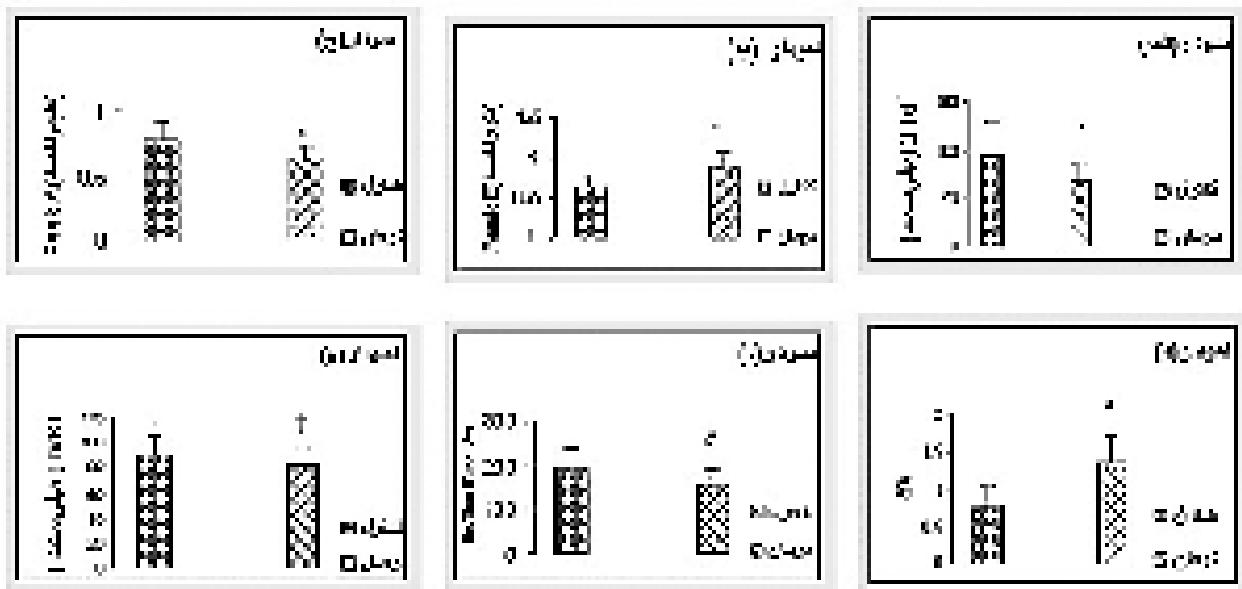
\* غیرمعنی دار

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

مقادیر	متغیرها	Peak E متربنایی میانگین $\pm$ SD	Peak A متربنایی میانگین $\pm$ SD	E/A میانگین $\pm$ SD	DecTime E هزارم ثانیه میانگین $\pm$ SD	IVRT هزارم ثانیه میانگین $\pm$ SD
روز سوم		۰ /۶۶ $\pm$ ۰ /۲۱	۰ /۸۴ $\pm$ ۰ /۱۷	۰ /۸۰ $\pm$ 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

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 مشبت بین اندازه QTd و زمان شل شدن ایزوولمیک بطنی ( $r=+0.85$ ) مشاهده شد. و  $P < 0.01$

بحث  
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

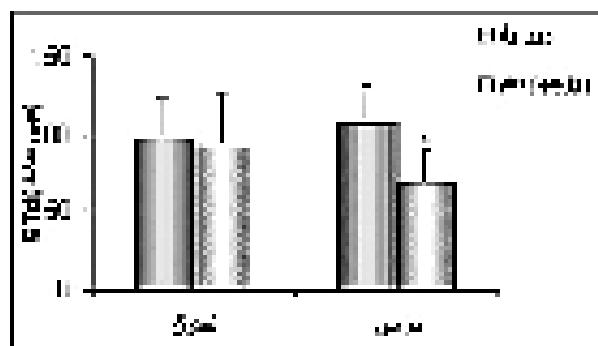


نمودار ۱- مقایسه پارامترهای عملکرد دیاستولیک بطن چپ و QTd روز چهاردهم بیماران بین گروههای مورد مطالعه ( $P < 0.001$  ،  $\# P < 0.005$  ،  $\ddagger P < 0.01$ )

(الف) اختلاف بین لیدی فاصله QT (بر حسب هزارم ثانیه) - (ب) PeakE (پیک سرعت فلومیترال در مرحله اول پر شدن بطن چپ) بر حسب متر بر ثانیه - (ج) PeakA (پیک سرعت فلومیترال در مرحله انقباض دهلیز چپ) بر حسب متر بر ثانیه (د) E/A (زمان کاهش سرعت فلو میترال 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 ویتامین های آنتی اکسیدانی، استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد ناشی از آن را در کاردیومیوپاتی القا شده کاهش می دهد که این نتایج موافق با نتایج ما در مورد اثر محافظتی ویتامین های E و C می باشد. 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 سمباتیک دیده می شود و آنتی اکسیدان های ویتامینی به واسطه اثرات مهاری در تولید رادیکال های آزاد، نقش حفاظتی بر عملکرد انتهای عصب سمباتیک دارند (۴).

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

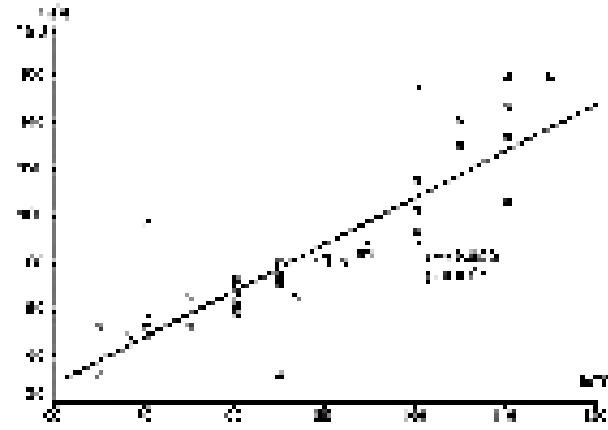


نمودار ۲- مقایسه QTd روز اول با روز چهاردهم در هر گروه : اختلاف بین لیدی فاصله QT الکترو کاردیو گرام بر حسب هزارم ثانیه ( $P < 0.001$ )

و تعدادی از انواع سلول ها شامل سلول های اندوتیال، 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. آنچه قادر به تولید شده دارای پتانسیل بالا برای آسیب زدن به سلول های عروقی و میوسیت های قلبی به طور مستقیم هستند. استرس اکسیدانتیو یک محرك قوی برای افزایش بیان سیتوکین های پیش التهابی می باشد که می توانند باعث تضعیف بیشتر میوکارد، سمیت مستقیم سلولی واسترس اکسیدانتیو بیشتر شوند (۱۸). تجویز توأم ویتامین های آنتی اکسیدانی در شرایط استرس اکسیدانتیوم مثل آسیب ایسمکی-ری پرفیوژن میوکارد باعث حفظ غلظت های آنتی اکسیدان های ویتامینی ویتامینی است 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 یک آنتی اکسیدان قوی چربی دوست است که عمدتاً در غشاء سطحی می باشد و در غشاء 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 غشاء سلول با رادیکال های آزاد توکو فرول (ویتامین E) واکنش داده، آنها را دوباره احیا می کند (۴).

تجویز ویتامین های خوارکی E و C، به وسیله مقابله با استرس اکسیدانتیو، آسیب های ناشی از اختلالات پرفیوژن میوکارد 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 سینرژیستیک 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 (۱۱، ۲۰) هم خوانی داشت. اختلاف بین لید فاصله QT در ۱۲ لید ECG (QTd) پارامتری مهم از ناهمگونی ریلاریزاسیون 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 داد که هم QTd و هم محدودیت در پر شدن بطن چپ، با تغییرات پرفیوژن میوکارد 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 ریلاریزاسیون میوکارد و پر شدن بطنی ارتباط وجود داشته باشد (۱۱، ۱۷). چنان که در مطالعه ما QTd و



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

اختلاف بین لیدی فاصله QT و کاردوگرام 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 میوکارد 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 میوکارد 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 را در هنگام استراحت کاهش دهند.

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

با توجه به اینکه در پژوهش ما، مسیرهای متابولیک میانی استرس اکسیدانتیو 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 مشتقه اکسید شده نوراپی نفرین، متابولیت های تولید شده حین ایسمکی و یا فعل شدن سیتوکین های پیش التهابی (۴) تولید شوند. مکانیسم های سلولی دخیل در پاتوژنز آسیب I/R میوکارد پیچیده است

بیشتری را می‌طلبد.

## نتیجه گیری

یافته‌های ما در این مطالعه حاکی از این مسأله می‌باشد که استرس اکسیداتیو به هنگام آسیب ایسکمیک میوکارد وجود دارد و ویتامین‌های آنتی اکسیدانی در تقلیل اثرات مخرب آسیب اکسیداتیو نقش دارند، اگر چه مطالعه‌ما منبع استرس اکسیداتیو را تعیین نکرد.

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

اثر مصرف طولانی مدت ویتامین‌ها بر حوادث قلبی عروقی مطالعه شده است ولی نتایج مطالعات با هم مغایرت داشته است (۴). مطالعات درباره تأثیر ویتامین‌های آنتی اکسیدانی بر عملکرد قلب در انسان بعد از آسیب I/R میوکارد و ارتباط بین اعمال مکانیکی و الکتریکی قلب کم می‌باشد و نقش ترکیب درمانی با ویتامین‌های E و C در بیماران با انفارکتوس حادقلبی درمان شده با داروهای تروموبولیتیک، 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 oxygen species. *Physiological Reviews*. 1994;74: 139-162.
- Junya SH, Fuzhong Q, Weike MA, Hiroya K, Suzanne Y, Stevens Chang-seng L. Antioxidant vitamins attenuate oxidative stress and cardiac dysfunction in tachycardia-Induced cardiomyopathy. *J Am coll cardiol*. 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 Electrophysiol*. 2003;26 (1pt2): 390-3.
- Bednarz B, Chamiec T, Ceremuzynski L. Antioxidant vitamins decrease exercise-induced QT dispersion after myocardial infarction. *Kardiol 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.