

تفاوت اکسیژن خون در افراد سیگاری و غیر سیگاری مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد و بررسی علت آن در مدل حیوانی

دکترعلی نسیمی*، دکتر احمد رستمی**، دکتر مهدی نعمت بخش**

چکیده:

زمینه و هدف: در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد، در اثر اختلالات قلبی-ریوی مقادیر گازهای خونی به خصوص اکسیژن غیر طبیعی می گردند، که می تواند موجب مرگ شود. ما در این تحقیق، اولاً اختلاف اکسیژن خون در افراد سیگاری و غیر سیگاری مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد را نشان داده ایم. ثانیاً مراحل مختلف تغییرات ناشی از مصرف سیگار و نیکوتین را بر هموگلوبین، هماتوکریت، تعداد گلبولهای قرمز و اکسیژن خون بطور تجربی در خرگوش مطالعه کرده ایم. همچنین روند تغییرات پس از ترک سیگار، و علت تفاوت اکسیژن خون بین افراد سیگاری و غیر سیگاری مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد مورد بررسی قرار گرفته است. **روش مطالعه:** ابتدا هموگلوبین، هماتوکریت و اکسیژن خون در تعداد ۴۶ فرد سیگاری و غیر سیگاری مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد اندازه گیری شده است سپس ۳۵ عدد خرگوش به سه گروه شاهد، سیگاری و نیکوتینی تقسیم شدند. گروه سیگاری به مدت ۱۶ روز در معرض دود سیگار قرار گرفت و گروه نیکوتینی در همین مدت مورد تزریق نیکوتین واقع شد و میزان هموگلوبین، هماتوکریت و اکسیژن خون، قبل و بعد از ۱۶ روز و یک هفته یا ۲۰ روز پس از ترک سیگار مورد اندازه گیری قرار گرفت. آزمون t برای مقایسه استفاده شد. **نتایج:** مشاهده شد که هموگلوبین، هماتوکریت و اکسیژن خون در بیماران سیگاری، بیشتر بود. در آزمایشات حیوانی، در اثر مصرف سیگار، هموگلوبین، هماتوکریت و تعداد گلبول قرمز افزایش یافتند و نیکوتین در این افزایش نقش نداشت. پس از ترک سیگار، همه تغییرات حاصله، روند بازگشت بحالت نرمال را شروع کردند و فشار اکسیژن در روزهای اولیه ترک سیگار افزایش یافت. **نتیجه گیری:** اکسیژن خون در بیماران سیگاری مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد بیشتر از افراد غیر سیگاری است و علت آن بیشتر بودن هموگلوبین آزاد پس از ترک سیگار به دنبال انفارکتوس است.

واژه های کلیدی: انفارکتوس حاد میوکارد، اکسیژن خون، سیگار.

مقدمه:

از کلسیم ایجاد می شود. این پلاکها موجب تنگی بیشتر رگ و ناصاف شدن سطح داخلی رگ می گردد. پلاکت ها به این سطوح ناصاف برخورد کرده، فعال شده و می چسبند. با افزایش لخته، تنگی رگ افزایش یافته و نهایتاً رگ بسته می شود. با تضعیف قلب و

انفارکتوس حاد میوکارد (MI) به دنبال ایسکمی دراز مدت میوکارد ایجاد می شود. بدین نحو که تصلب عروق کرونری موجب تنگ شدن عروق و کاهش خونرسانی به ناحیه مربوطه می شود. در ناحیه تصلب، پلاکهای از کلسترول و بافت فیروز همراه با رسوباتی

*استادیار گروه فیزیولوژی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان: دانشکده پزشکی - گروه فیزیولوژی - تلفن: ۰۳۱۱-۷۹۲۲۴۳۳

**استاد گروه فیزیولوژی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان .

Email: nasimi@med.mui.ar.ir (مؤلف مسئول).

غیر سیگاری مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد نشان داده ایم.

مواد و روشها:

آزمایش توصیفی در بیماران مبتلا به انفارکتوس:

برای بررسی گازهای خونی در بیماران مبتلا به انفارکتوس در سه روز اول ابتلاء، ۴۶ نمونه خون وریدی از بیماران بستری در بخش مراقبت های کرونری (CCU) بیمارستان خورشید اصفهان تهیه شد. خون در سرنگ های هپارینه به مقدار ۲ میلی لیتر گرفته می شد و پس از خارج کردن هوای درون سرنگ سرپوش سرنگ نهاده می شد تا از تماس خون با هوای آزاد جلوگیری بعمل آید. نمونه ها در مخلوط آب و یخ نگهداری و در عرض دو ساعت به آزمایشگاه فیزیولوژی دانشگاه اصفهان انتقال می یافت. سپس مقدار گازهای خونی بوسیله دستگاه blood gas analyzer (Acid-Base Laboratory, ABL3, USA) تعیین می شد. اطلاعات دیگر از جمله اعتیاد به سیگار و مقدار مصرف روزانه داز طریق پرسشنامه گردآوری گردید.

آزمایشات تجربی در خرگوش:

سه گروه از خرگوش های بالغ از هر دو جنس مورد آزمایش واقع شدند. گروه اول: خرگوش های سیگاری به تعداد ۱۶ عدد، گروه دوم: نیکوتنی، ۱۰ عدد، گروه سوم: شاهد، ۹ عدد. در گروه سیگاری، دوز مصرفی سیگار، بر اساس میزان مصرف سیگار، توسط افراد سیگاری محاسبه شد که حدود یک عدد سیگار معمولی در روز، بدست آمد. برای هر خرگوش جعبه ای با ابعاد ۵۰×۳۰×۳۰ سانتی متر تهیه شد. خرگوش در جعبه، گذاشته شد و با استفاده از نایلون، جعبه پوشانده شد و با استفاده از یک سرنگ و چوب

کاهش برون ده قلبی، میزان انتقال اکسیژن از ریه کاسته شده موجب کاهش محتوی و فشار اکسیژن شریانی، بافتی و سیاهرگی می شود (۲). سیگار به علت داشتن انواع زیادی از مواد مضر، موجب ایجاد بسیاری از بیماریها و مرگ زودرس می شود. یکی از اثرات سیگار، افزایش هموگلوبین، هماتوکریت و تعداد گلبول قرمز است که در ارتباط با تغییرات گازهای خونی است. افزایش این پارامترها، موجب افزایش ویسکوزیتی و طبعاً افزایش کار قلب می شود و علت افزایش، هیپوکسی بافتی است همچنین نشان داده اند که دود سیگار موجب افزایش حجم گلبولهای قرمز (ماکروسیتوز) می شود (۴، ۱۰).

همچنین نشان داده شده که مقدار کربوکسی هموگلوبین در افراد سیگاری بیش از نرمال است (۱۲). در مورد تأثیر گاز منواکسید کربن در هیپوکسی، نشان داده شده است، که با بالا رفتن غلظت منواکسید کربن در خون، فشار اکسیژن در سینوس کرونری کاهش می یابد (۱). در مورد تأثیر گاز منواکسید کربن بر منحنی تجزیه اکسی هموگلوبین، مطالعات متعددی انجام گرفته است. از جمله نشان داده اند که منواکسید کربن موجب جابجایی منحنی به سمت چپ می شود. یعنی تمایل هموگلوبین به اکسیژن را می افزایشد که این هم به نقش منواکسید کربن در ایجاد هیپوکسی کمک می کند (۱۳).

ما در این تحقیق، اولاً اختلاف اکسیژن خون در افراد سیگاری و غیر سیگاری مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد را نشان داده ایم. ثانیاً مراحل مختلف تغییرات ناشی از مصرف سیگار و نیکوتین را بر هموگلوبین، هماتوکریت، تعداد گلبولهای قرمز و اکسیژن خون بطور تجربی در خرگوش مطالعه کرده ایم و روند تغییرات پس از ترک سیگار، نیز، بررسی شده است و از این طریق علت تفاوت اکسیژن خون را بین افراد سیگاری و

جدول شماره ۱: مقادیر هموگلوبین، هماتوکریت و فشار اکسیژن وریدی در بیماران MI سیگاری و غیر سیگاری

هموگلوبین، gr/dL	هماتوکریت %	فشار O2 وریدی mm Hg
سیگاری ۱۷/۳۶±۱/۴۷	۰/۵۰۵±۰/۰۳۵	۳۶±۹/۰۶
غیر سیگاری ۱۴/۵۸±۱/۸۸	۰/۴۴±۰/۰۴۷	۳۳/۶±۹/۱

نیکوتین، مجدداً هموگلوبین، تعداد گلبول قرمز، هماتوکریت و گازهای خونی اندازه گیری شد. پس از آن مصرف سیگار و نیکوتین قطع شد. ۳ تا ۷ روز پس از ترک سیگار، گازهای خونی اندازه گیری شد و با گذشت ۲۰ روز از ترک، مقادیر هموگلوبین و هماتوکریت و تعداد گلبول قرمز تعیین گردید. لازم به ذکر است که همه نمونه های خونی از ورید لاله گوش، تهیه می شد.

برای آنالیز آماری از t-test عادی و زوج (paired) استفاده گردید.

نتایج:

نتایج مربوط به افراد مبتلا به انفارکتوس:

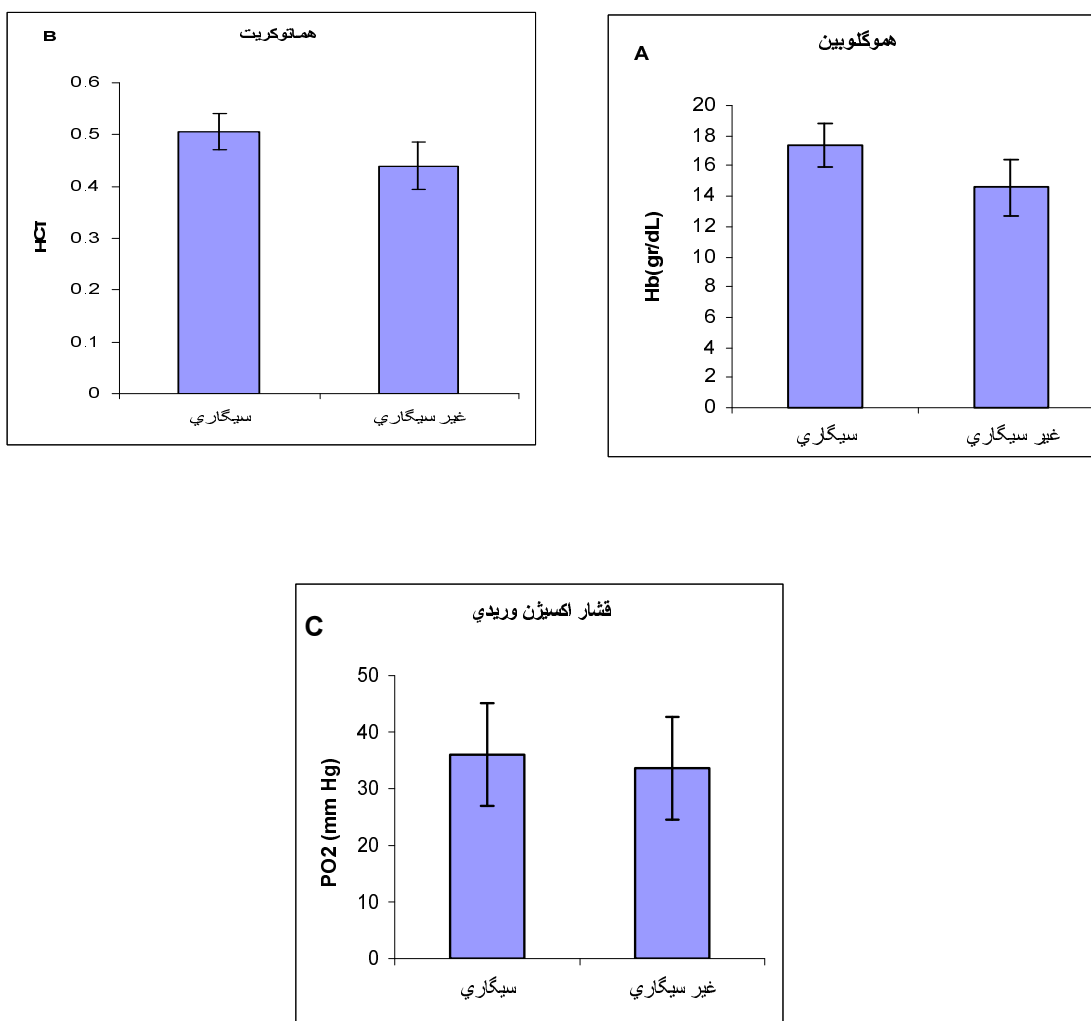
افراد به دو دسته سیگاری (۱۷ نفر) و غیر سیگاری (۲۹ نفر) تقسیم شدند. چنانچه در جدول شماره ۱ مشاهده می شود، مقدار هموگلوبین و هماتوکریت در سیگاری ها نسبت به غیر سیگاری ها بیشتر است ($P < 0/01$) و فشار اکسیژن وریدی (نمودار شماره ۱C) در سیگاری ها نسبت به مقدار نرمال تفاوتی ندارد در حالی که در غیر سیگاری ها کمتر است ($P < 0/01$) (جدول شماره ۱). در مجموع وضعیت اکسیژنی در بیماران سیگاری مطلوبتر و نزدیکتر به نرمال است.

سیگار، دود سیگار کشیده و به داخل جعبه تخلیه می شد. دوز لازم سیگار، چندین مرتبه در طول روز، با فواصل مناسب مصرف می شد و در هر مرتبه خرگوشها به مدت ۲۰ دقیقه در داخل جعبه باقی می ماندند تا دود سیگار را بخوبی استنشاق کنند. مصرف سیگار، مدت ۱۶ روز ادامه داشت که در ۸ روز دوم، دوز مصرفی آن ۱/۵ برابر شد تا تغییرات ناشی از افزایش، بررسی شود.

در گروه نیکوتینی، دوز لازم نیکوتین، بر اساس مقدار نیکوتینی که به بدن افراد سیگاری وارد می شود محاسبه شد. با توجه به اینکه دوز مصرفی سیگار هر خرگوش یک عدد سیگار معمولی در روز بود و از مصرف سیگارهای معمولی، بطور متوسط ۱/۵ میلی گرم نیکوتین خالص وارد بدن می شود (۳). برای هر خرگوش، ۱/۵ میلی گرم نیکوتین خالص در نظر گرفته شد و چون از نمک نیکوتین تارترات استفاده می شد که وزن ملکولی آن سه برابر وزن نیکوتین خالص است، مقدار ۴/۵ میلی گرم محلول نیکوتین تارترات در سالین نرمال هر روز برای تزریق زیر جلدی استفاده می شد. تزریق نیکوتین به مدت ۱۶ روز ادامه یافت.

خرگوش های شاهد دارای شرایط یکسان با دو گروه دیگر بودند. در هر سه گروه مورد آزمایش، قبل از شروع مصرف سیگار و نیکوتین، تعداد گلبول قرمز با استفاده از میکروسکوپ و لام هموسیترمتر، هماتوکریت با استفاده از کاپیلاری مخصوص و سانتریفیوژ، هموگلوبین با استفاده از روش سیان مت هموگلوبین، اندازه گیری شد. گازهای خونی توسط دستگاه ABL₃ اندازه گیری شدند. و این داده ها به عنوان داده های نرمال محسوب شد.

پس از ۱۶ روز از شروع مصرف سیگار و

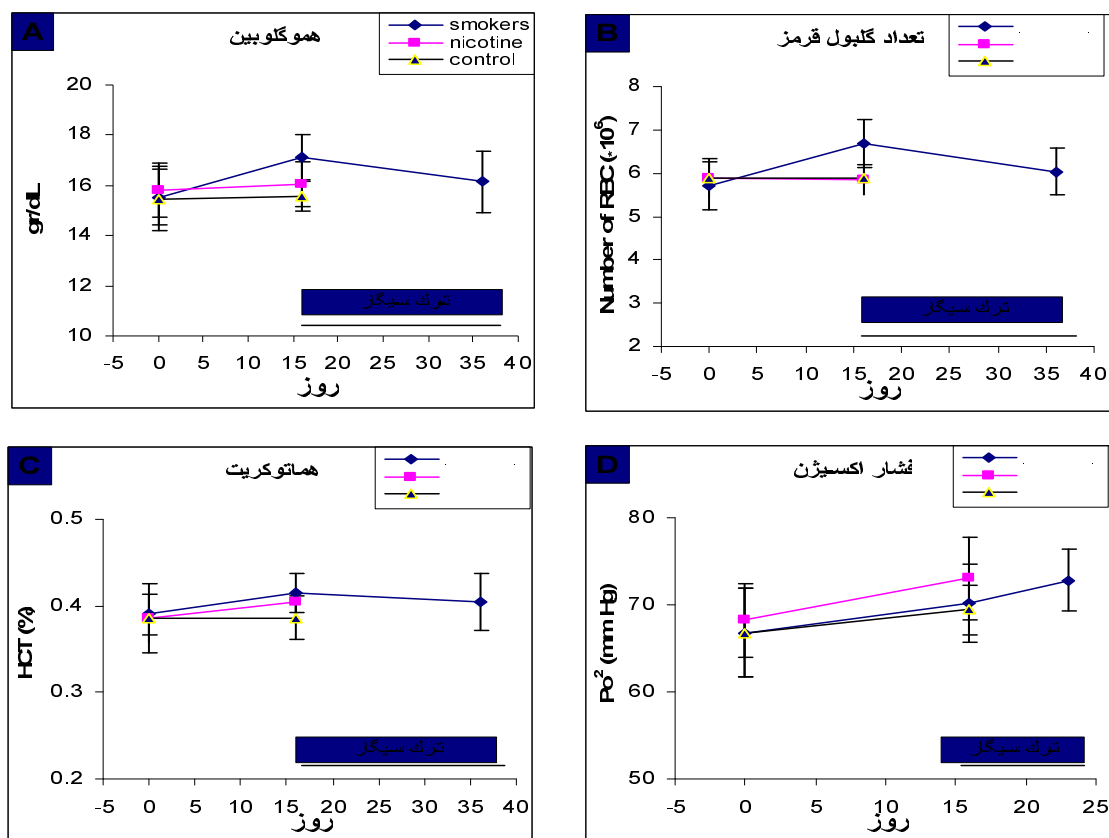


نمودار شماره ۱: میزان هماتوکریت، فشار اکسیژن وریدی و هموگلوبین در بیماران MI سیگاری و غیر سیگاری در بیماران MI مقدار هموگلوبین (A) و هماتوکریت (B) در سیگاری ها نسبت به غیر سیگاری ها بیشتر است ($P < 0/01$). فشار اکسیژن وریدی (C) در سیگاری ها نسبت به مقدار نرمال تفاوتی ندارد در حالی که در غیر سیگاری ها کمتر است ($P < 0/01$).

نتایج آزمایشات حیوانی:

افزایش معنی داری دارد ($P < 0/05$)، و در گروه سیگاری در هفت روز ترک نیز افزایش معنی داری پیدا کرده است ($P < 0/05$). چنانچه در نمودار شماره ۲، مشاهده می شود پارامترهای مورد مطالعه در گروه شاهد، تغییر معنی داری پیدا نکرده است.

نتایج در نمودار شماره ۲ برای سه گروه آزمایشی نشان داده شده است. مقادیر هموگلوبین و هماتوکریت و تعداد گلبول قرمز، در گروه سیگاری، افزایش معنی داری پیدا کرده اند ($P < 0/01$) ولی در دو گروه دیگر معنی دار نیست. فشار اکسیژن وریدی (نمودار شماره ۲D) در دو گروه سیگاری و نیکوتینی



نمودار شماره ۲: تعداد هموگلوبین، گلبول قرمز، هماتوکریت و فشار اکسیژن قبل و بعد از ترک سیگار
 افزایش مقدار هموگلوبین (A)، تعداد گلبول قرمز (B) و هماتوکریت (C) در اثر مصرف سیگار معنی دار است ($P < 0.01$)، ولی در دو گروه دیگر معنی دار نیست. در دوره ۲۰ روزه ترک سیگار هر سه پارامتر به سمت نرمال کاهش پیدا کرده اند. فشار اکسیژن وریدی (D) در گروه نیکوتینی افزایش معنی داری دارد ($P < 0.05$) و در گروه سیگاری در ۷ روز ترک افزایش معنی داری پیدا کرده است ($P < 0.05$).

بحث:

شده با هموگلوبین ترکیب می شود. تمایل هموگلوبین به گاز منواکسید کربن ۲۱۰ بار بیش از گاز اکسیژن است. ترکیب کربوکسی هموگلوبین، نسبتاً پایدار است و قادر به حمل اکسیژن نیست (۵، ۶). افزایش این ترکیب در خون، موجب کاهش ظرفیت کل انتقال اکسیژن خون می شود و در نتیجه محتوای اکسیژنی خون را می کاهش و همین کاهش موجب ایجاد هیپوکسی بافتی می شود (۱) و هیپوکسی موجب تحریک ترشح هورمون اریتروپوئیتین از کلیه ها می گردد. این هورمون

چنانچه در جدول شماره ۱ و نمودارهای شماره ۱ و ۲ مشخص است. مقادیر هموگلوبین و هماتوکریت و تعداد گلبول قرمز، در اثر مصرف سیگار در انسان و حیوان افزایش می یابد. اما این افزایش در خرگوشهای گروه نیکوتینی و شاهد مشاهده نمی شود که نشان می دهد، عامل این افزایش، نیکوتین، نیست. این افزایش در تأیید تحقیقات قبلی است (۴، ۷، ۸، ۱۰، ۱۱). یکی از مواد سمی موجود در دود سیگار، گاز منواکسید کربن است (۱۲) که از طریق ریه وارد خون

بر مغز استخوان اثر کرده موجب افزایش ساخت گلبول قرمز و هموگلوبین می شود. در نتیجه پارامترهای هموگلوبین و تعداد گلبول قرمز و هماتوکریت، افزایش می یابند. گلبول های قرمز جدید در عرض ۵ روز در خون ظاهر می شوند (۶). با افزایش مقدار هموگلوبین، ظرفیت انتقال اکسیژن خون به سمت نرمال افزایش می یابد تا هیپوکسی جبران شود و آنگاه مقدار تولید گلبول قرمز، معادل تعداد گلبول قرمزی است که با پایان عمرشان از گردش خون خارج می شوند.

پس از ترک سیگار، ترکیب کربوکسی هموگلوبین، بتدریج تبدیل به هموگلوبین می شود و منواکسیدکربن توسط ریه دفع می شود. نیمه عمر کربوکسی هموگلوبین $3/5$ تا 7 ساعت است (۱۲) با آزاد شدن منواکسیدکربن، مقدار هموگلوبین قادر به انتقال اکسیژن، بیشتر از نرمال خواهد بود و ظرفیت انتقال اکسیژن خون نیز بیشتر از حد طبیعی می شود و طبعاً فشار اکسیژنی خون نیز بیشتر می شود. که همین پدیده در گروههای سیگاری انسان و حیوان، در چند روز اول پس از ترک سیگار مشاهده شد. این امر علت بهتر بودن و وضعیت اکسیژن خون در بیماران مبتلا به انفارکتوس در هنگام بستری بودن می شود. چون افراد بستری دیگر سیگار نمی کشند و در نتیجه میزان هموگلوبین آزاد بیشتری نسبت به افراد غیر سیگاری دارند. البته انتظار نمی رود که افزایش اکسیژن پس از ترک سیگار در بیماران MI و خرگوش ها یکسان باشد و این افزایش در خرگوش ها کمتر است (نمودارهای شماره ۱ و ۲). چون خرگوش ها مشکل قلبی-ریوی نداشته اند و رفلکس تنظیم تنفس با افزایش اکسیژن مقابله می کند. اما در افراد MI بدلیل مشکل قلبی - ریوی و کمبود عمومی اکسیژن این مقابله صورت نمی گیرد.

افزایش اکسیژن پس از ترک سیگار موجب کاهش ترشح اریتروپوئین شده، مقدار تولید گلبول قرمز نسبت به تعدادی که از بین می روند کمتر می شود و در نتیجه پارامترهای هموگلوبین و هماتوکریت و تعداد گلبول قرمز روبه کاهش می گذارند. منتهی چون عمر متوسط گلبول قرمز ۱۲۰ روز است سرعت کاهش کند است. این کاهش در نمودار شماره ۲ مشاهده می شود.

لازم به ذکر است که علت آنکه هیپوکسی در هنگام مصرف سیگار در خرگوش ها مشاهده نمی شود آن است که اولاً نمونه های خون ۱۶ روز پس از شروع مصرف سیگار تهیه شده است. که هیپوکسی عمدتاً با افزایش هموگلوبین جبران شده است.

مقدار دی اکسیدکربن خون نیز در هنگام مصرف سیگار افزایش می یابد. علت افزایش دی اکسیدکربن آن است که همراه با دود سیگار، مقادیری دی اکسیدکربن موجود در دود سیگار وارد ریه شده، موجب افزایش فشار دی اکسیدکربن آلوئولی و کاهش شیب غلظت دی اکسیدکربن بین آلوئول و خون و در نتیجه کاهش انتقال دی اکسیدکربن از خون به آلوئول می شود و طبعاً دی اکسیدکربن خون افزایش می یابد. چنانچه در نمودار شماره ۲ مشاهده می شود در گروه نیکوتینی، فشار اکسیژنی خون افزایش یافته است. علت این تغییر، تحریک تنفس، توسط نیکوتین است (۹). پس در هنگام مصرف سیگار سه مکانیسم با هیپوکسمی مقابله می کنند. اول و دوم تحریک مرکز تنفس توسط دی اکسیدکربن و نیکوتین و مکانیسم سوم افزایش هموگلوبین خون است.

عدم تغییر معنی دار هیچ یک از پارامترهای مورد بحث در گروه شاهد، مؤید تأثیر عوامل بحث

شده بر تغییرات است و نشان می دهد که عوامل دیگر
سیگار به دنبال انفارکتوس است.
مؤثر نبوده اند.

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از کلیه افرادی که ما را در انجام این
پژوهش یاری نمودند تشکر و قدردانی می نمایم.

بطور خلاصه، اکسیژن خون در بیماران مبتلا
به انفارکتوس سیگاری بیشتر از افراد غیر سیگاری است
و علت آن بیشتر بودن هموگلوبین آزاد پس از ترک

References:

1. Aronow WS. Effects of cigarette smoking and breathing carbonmonoxide on cardiovascular hemodynamics in anginal patients. *Circulation*, 50: 340-7, 1974.
2. Gupta A. Acute coronary syndromes, In: Lilly Lis (ed.). *Pathophysiology of heart diseases: From Lippincott Williams & Wilkins*. Philadelphia: USA, 157-85, 2003.
3. Dintenfass L. Elevation of blood viscosity, aggregation of red cells, haematocrit values and fibrinogen levels in cigarette smoking. *Med J Aust*, 1: 617-20, 1975.
4. Galea G.; Davidson RJL. Haematological and haemorheological changes associated with cigarette smoking. *J Clin Pathol*, 38: 978-84, 1985.
5. Ganong WF. Gas transport between the lung and tissues. In: Ganong WF. *Review of medical Physiology: From Lange Medical Books*. NewYork, USA, 644-9, 2001.
6. Guyton AC. Transport of oxygen and carbondioxide in the blood and body fluids. In: Guyton AC. *Textbook of medical physiology: From WB Saunders Company*. Philadelphia: USA, 463-74, 2000.
7. Lowe GDO. Effects of cigarette smoking in blood rheology, *Scott Med J*, 25: 13-17, 1980.
8. Norman H. The effects of age, sex and smoking on erythrocytes and leukocytes. *Am J Clin Pathol*, 63: 35, 1975.
9. Palmer T. Ganglionic stimulating and blocking agents. In: Hardman JG.; Limbird LE (eds.). *Goodamn & Gilman's The pharmacological basis of therapeutic: From McMillan Publishing Company*. NewYork: USA, 210-41, 2001.
10. Spiers ASD. Smoker's polycythemia, *Lancet*, 15:1:(8316): 120, 1983.
11. Takashi O. Smoking and blood changes. *JAMA*, 225: 1378, 1973.
12. Turner, Carboxyhemoglobin and nicotine levels in pipe and cigar smokers. In: Roger MG. (ed.). *Smoking and arterial disease: From Bath Pitman Medical*. NewYork: USA, 95-8, 1981.
13. West JB. Gas transport to the periphery. In: West JB. *Respiratory physiology: From The Williams and Wilkins Company*. Baltimore: USA, 73-4, 1979.