

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین
دانشکده پزشکی
پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای تخصصی قلب و عروق

عنوان :

**بررسی فراوانی ژن HLAB27 در بیماران اختلال سیستم هدایتی
مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی بوعلی در سال های ۱۳۹۲-۱۳۹۳
که تحت permanent pacemaker قرار گرفته اند**

استاد راهنما:

دکتر مرتضی ابراهیمی

استاد مشاور:

دکتر سیما سیاح

دکتر زهره یزدی

پژوهش و نگارش:

دکتر پوریا پیروزمند

شماره ثبت: ۳۸۷

سال تحصیلی: ۹۴-۱۳۹۳

با تقدیر و تشکر از اساتید ارجمند

جناب آقای دکتر ابراهیمی

و سرکار خانم دکتر سیاح

که با راهنمایی‌های ارزنده‌شان، مرا در انجام این پژوهش یاری نمودند

تقدیم به

پدر و مادر مهربانم

که هر چه دارم و هر چه هستم، همه از مهر آنان است.

و تقدیم به

خواهر و برادر عزیزم

شادی، سلامتی و پیروزی آنان را آرزومندم.

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول: کلیات

- ۱-۱ مقدمه (بیان مساله) ۱۰
- ۱-۲ اهداف پژوهش (هدف کلی و اهداف ویژه) ۴۶
- ۱-۳ تعاریف نظری و عملی واژه‌ها ۴۷
- ۱-۴ محدودیت‌های پژوهش ۴۷

فصل دوم: زمینه و پیشینه تحقیق

- ۲-۱ مروری بر مطالعات انجام شده ۴۹

فصل سوم: روش اجرای تحقیق

- ۳-۱ نوع پژوهش ۵۳
- ۳-۲ جامعه پژوهش ۵۳
- ۳-۳ ابزار و روش گردآوری اطلاعات ۵۳
- ۳-۴ روش تجزیه و تحلیل داده‌ها ۵۴
- ۳-۵ ملاحظات اخلاقی ۵۴

فصل چهارم: نتایج تحقیق

- ۴-۱ یافته‌های پژوهش ۵۶

فصل پنجم: بحث و بررسی یافته‌ها

- ۵-۱ بحث و تفسیر نتایج پژوهش ۶۵
- ۵-۲ کاربرد یافته‌ها و پیشنهادات برای پژوهش‌های بعدی ۶۹

منابع و مأخذ

۷۰

فهرست جداول

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۶۲	جدول ۱-۴: توزیع فراوانی افراد بر اساس تظاهر HLA-B ₂₇ و انواع اهتلال هدایتی قلبی
۶۳	جدول ۲-۴: توزیع فراوانی افراد بر اساس بروز HLA-B ₂₇ و ابتلا به ریگوژیتاسیون دریاچه آئورت

فهرست نمودارها

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۵۶	نمودار ۱-۴: توزیع فراوانی افراد را در گروه‌های سنی
۵۷	نمودار ۲-۴: توزیع فراوانی بر اساس گروه‌های سنی و جنسیت افراد
۵۹	نمودار ۳-۴: درصد فراوانی نتایج بررسی CAD بیماران مورد بررسی
۶۱	نمودار ۴-۴: توزیع فراوانی افراد بر اساس انواع اختلال هدایتی
۶۳	نمودار ۵-۴: توزیع فراوانی افراد بر اساس جنسیت و بروز HLA-B ₂₇

فهرست اشکال

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱۶	شکل ۱. بلوک دهلیزی-بطنی درجه یک
۱۷	شکل ۲. موبیتز تیپ یک
۱۸	شکل ۳. Paroxysmal AV Block
۱۹	شکل ۴. بلوک درجه بالای AV

فصل اول:

کلیات

بیماری‌های هدایتی دهلیزی بطنی

ساختار و فیزیولوژی گره AV^۱

محور هدایتی دهلیزی-بطنی ساختاری پیچیده دارد و شامل دهلیزها و بطن‌ها و نیز گره AV می‌باشد. بر خلاف گره SA^۲، گره AV یک ساختمان زیر اندوکاردی است که از منطقه‌ای ترانزیشنال منشأ می‌گیرد و شامل تجمعاتی سلولی در ناحیه خلفی تحتانی دهلیز راست است. دسته‌های فوقانی، داخلی و خلفی ترانزیشنال دهلیزی-گرهی به همدیگر پیوسته و گره متراکم AV را می‌سازند. این گره متراکم (به ابعاد حدودی ۵ در ۳ در ۱ میلی‌متر) در رأس مثلث کخ^۳ قرار دارد. اضلاع مثلث کخ شامل سوراخ سینوس کرونری در خلف، قسمت سپتال حلقه دریچه سه لتی در قدام و تاندون Todaro در بالا می‌باشد. امتداد گره AV به صورت شاخه نفوذی AV بلافاصله از جسم لیفی مرکزی^۴ عبور می‌کند که در این ناحیه در مجاورت نزدیک با حلقه‌های دریچه‌های آئورت، میترال و تری کوسپید قرار دارد؛ بنابراین مستعد آسیب دیدن در بیماری دریچه‌های قلبی و یا جراحی آن‌ها می‌باشد. این شاخه نفوذی از طریق annulus fibrosus ادامه می‌یابد و با گذر از سپتوم بین بطنی و در مجاورت ناحیه غشایی آن، دسته هیس را می‌سازد. شاخه دسته‌ای راست (RBB^۵) از شاخه دیستال AV منشأ می‌گیرد و به صورت یک نوار از بطن راست

¹ Atrioventricular Node

² Sinoatrial Node

³ Koch

⁴ Central fibrous body

⁵ Right Bundle Branch

عبور می‌کند (باند میانی^۱). در مقابل، شاخه دسته‌ای چپ (LBB^۲) یک صفحه عریض بافتی زیر اندوکاری در دیواره بطن چپ است. رشته‌های شبکه پورکنژ از RBB و LBB منشأ می‌گیرند و به طور گسترده در سطح اندوکاری هر دو بطن منشعب می‌شوند (۱-۲).

شاخه نفوذی AV از شریان گره AV و اولین شاخه سوراخ کننده سپتال شریان کرونر قدامی نزولی چپ، خون می‌گیرد. دسته‌های شاخه‌ای نیز خونرسانی دوگانه داشته و از شاخه‌های سوراخ کننده سپتال شریان کرونر قدامی نزولی چپ و همین طور شاخه‌های شریان کرونر نزولی خلفی، مشروب می‌شوند. گره AV یک عصب دهی غنی از اعصاب پس گانگلیونی سمپاتیک و پاراسمپاتیک دارد. دسته هیس و سیستم هدایت دیستال چندان تحت تأثیر تون اتونوم نیستند (۱-۲).

سلول‌های تشکیل دهنده کمپلکس گره AV ناهمگون هستند و پتانسیل‌های عمل متفاوت دارند. در نواحی ترانزیشنال سلول‌ها از لحاظ فنوتیپی مابین میوسیت‌های دهلیزی و سلول‌های قسمت متراکم گره می‌باشند. ممکن است هدایت کاهش^۳ یعنی کند شدن هدایت به دنبال افزایش هر چه بیشتر تحریکات، در اتصالات سلول‌های بینابینی دهلیزی-گره‌ای وجود داشته باشد. مسیرهای سریع و آهسته در گره AV توصیف شده اند، اما در مورد ناهمگونی آناتومیک یا کارکردی آن‌ها در نواحی مختلف کمپلکس گره AV همچنان اختلاف نظر وجود دارد. میوسیت‌ها در قسمت متراکم گره، دپلاریزه هستند (پتانسیل استراحت غشا حدود ۶۰ میلی ولت) و پتانسیل عملی با خصوصیات ذیل نشان می‌دهند:

¹ Moderator band

² Left Bundle Branch

³ Decremental

دامنه کوچک دارند، بالا رفتن آهسته فاز صفر ($< 10 \text{ V/s}$) و دپلاریزاسیون دیاستولی فاز ϵ در آن‌ها آهسته است؛ مقاومت ورودی بالا دارند و به طور نسبی به غلظت یون پتاسیم خارج سلولی غیرحساسند. شکل خاص پتانسیل عمل ناشی از جریان‌های یونی، خاص این ناحیه است. سلول‌های گره AV فاقد I_{K1} و I_{Na} هستند؛ مسئول ایجاد فاز صفر در این سلول‌ها I_{Ca-L} می‌باشد و دپلاریزاسیون فاز ϵ نیز بازتابی از ترکیب جریان‌های دپلاریزه کننده I_f ، I_{Ca-L} ، I_{Ca-T} و I_{NCX} و همین طور جریان‌های رپلاریزه کننده I_{Kr} و I_{KACH} می‌باشد. مابین سلول‌های گره AV اتصالات الکتریکی ضعیفی برقرار می‌باشد که به علت پراکنده بودن کانال‌های gap junction (به ویژه کانکسین ϵ_0) و افزایش حجم خارج سلولی است (۲-۱).

دسته هیس و شاخه‌های دسته‌ای در مقابل میوکارد بطنی عایق بندی شده اند. سریع ترین هدایت جریان در قلب در این بافت‌ها مشاهده می‌شود. فاز صفر جهشی پتانسیل عمل در آن‌ها بسیار سریع است، فاز پلاتو یا کفه‌ای (فاز ۲) طولانی بوده و خودکاری ناچیز (دپلاریزاسیون فاز ϵ) دارند. اتصالات شکاف دار بین سلولی که عمدتاً از کانکسین ϵ_0 تشکیل شده اند، به وفور بین سلول‌های این دسته‌ها وجود دارند، اما اتصال عرضی این سلول‌ها با میوکارد بطنی مجاور ضعیف می‌باشد (۲-۱).

اتیولوژی بیماری‌های هدایتی AV

بلوک هدایتی دهلیز به بطن به دلایل گوناگون و در شرایط مختلف بالینی روی می‌دهد و به چندین طریق طبقه بندی می‌شود. اتیولوژی‌ها ممکن است عملکردی یا ساختمانی

باشند و تا حدودی شبیه علل خارجی و داخلی اختلال کارکرد گره SA می‌باشند. این بلوک‌ها ممکن است بر اساس شدتشان از درجه یک تا درجه سه (بلوک کامل قلبی) تقسیم شوند و یا بر اساس محل بلوک در سیستم هدایتی دهلیزی بطنی طبقه بندی گردند. علل عملکردی (اتونوم، متابولیک و اندوکراین و دارویی) در بیشتر موارد برگشت پذیر هستند. اتیولوژی‌های دیگر اغلب باعث اختلال ساختمانی (به طور تیپیک فیبروز) در قسمت‌هایی از محور هدایتی AV می‌شوند و معمولاً دائمی می‌باشند. تون بالای واگ در زمان خواب و یا در ورزشکاران نیز می‌تواند با همه درجات بلوک AV مرتبط باشد. افزایش حساسیت سینوس کاروتید، سنکوپ وازوواگال و سنکوپ در زمان سرفه یا ادرار کردن نیز با کندی کارکرد گره SA و بلوک هدایتی AV رابطه دارند. همچنین اختلالات گذرای متابولیک و اندوکراین و همین طور استفاده از بعضی داروها هم می‌توانند بلوک برگشت پذیر هدایتی AV ایجاد کنند (۱-۲).

چندین بیماری عفونی تمایل به درگیر کردن سیستم هدایتی قلب دارند. در بیماری لایم قلب در ۵۰ درصد موارد درگیر می‌شود؛ در ۱۰ درصد مبتلایان به کاردیت ناشی از لایم، بلوک هدایتی AV روی می‌دهد که معمولاً برگشت پذیر است اما ممکن است به استفاده از ضربان ساز موقت نیاز داشته باشد. بیماری شاگاس که در آمریکای لاتین شایع است و همینطور سیفلیس ممکن است اختلالات هدایتی دهلیزی بطنی پایدارتری ایجاد کنند. در بعضی بیماری‌های خودایمنی و ارتشاحی نظیر SLE^۱، RA، MCTD، اسکرودرمی،

¹ Systemic Lupus Erythematosus

آمیلوئدوز (اولیه و ثانویه)، سارکوئیدوز و هموکروماتوز ممکن است بلوک هدایتی AV ایجاد شود؛ بعضی بدخیمی‌های نادر هم می‌توانند هدایت AV را مختل نمایند (۱-۲).

فیبروز پیشرونده ایدیوپاتیک سیستم هدایتی از علل شایع تر دژنراتیوی است که باعث بلوک هدایتی AV می‌شود. افزایش سن با تغییرات دژنراتیوی در قله سپتوم بین بطنی، جسم فیبروزه مرکزی و حلقه دریچه میترال و آئورت همراه است که تحت عنوان "اسکلروز اسکلت قلب چپ" توصیف شده اند. آغاز فرآیند به طور تپیک در دهه چهارم عمر است و عواملی نظیر آترواسکلروز، پرفشاری خون و دیابت قندی باعث تسریع آن می‌شوند. در خانواده‌هایی که دچار جهش‌هایی در ژن کانال سدیمی قلب و لوکوس دیگری روی کروموزوم ۱۹ هستند، فرم‌های تسریع شده بلوک قلبی خانوادگی مشاهده شده است (۱-۲).

بلوک هدایتی AV با بعضی بیماری‌های ارثی عصبی عضلانی مانند دیستروفی میوتونیک ناشی از تکرار نوکلئوتیدی، سندرم Kearns-Sayre^۱ و برخی دیستروفی‌های عضلانی تک ژنی همراه است. بلوک‌های هدایتی AV مادرزادی در آنومالی‌های قلبی پیچیده مادرزادی مانند جا به جایی عروق بزرگ، نقایص دیواره بین دهلیزی (ASD)^۲ در قسمت سوراخ اولیه^۳، نقایص دیواره بین بطنی (VSD)^۴، نقایص بالشتک اندوکاردی و بعضی نقایص منفرد بطنی دیده می‌شود. در صورتی که قلب از لحاظ ساختمانی سالم باشد، بلوک

^۱ نوعی میوپاتی میتوکندریال

^۲ Atrial Septal Defect

^۳ Ostium Primum

^۴ Ventricular Septal Defect

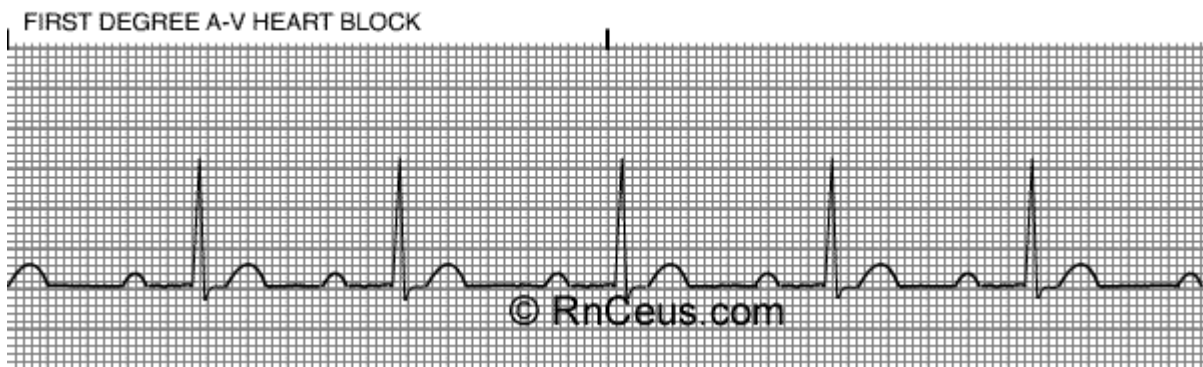
هدایتی AV مادرزادی بیشتر در نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به SLE دیده می‌شود. در مواردی مانند جراحی دریچه‌های میترال و آئورت و به ندرت متعاقب پرتوتابی قفسه صدی یا سوزاندن قسمت‌هایی از قلب با کاتتر نیز امکان ایجاد بلوک ایاتروژنیک AV وجود دارد. بلوک AV به عنوان عارضه‌ای از ترمیم جراحی ASDها یا VSDها نادر است اما به طور شایع تری متعاقب ترمیم جراحی جا به جایی عروق بزرگ رخ داده است (۱-۲).

ممکن است CAD باعث بلوک گذرا یا دائمی AV شود. بلوک گذاری AV در شرایطی همچون اسپاسم کرونر و ایسکمی، به ویژه در مناطق خون گیرنده از شریان کرونری راست، محتمل است. به دنبال MI حاد، بلوک گذرای AV در ۲۵-۱۰ درصد بیماران دیده می‌شود که بلوک‌های AV درجه ۱ و ۲ شایع تر هستند ولی بلوک کامل قلبی (CHB)^۱ هم دیده شده است. بلوک‌های درجه ۲ به بالا بیشتر متعاقب MIهای حاد تحتانی دیده می‌شوند تا قدامی؛ با این وجود سطح بلوک در MI تحتانی تمایل دارد در گره AV باشد؛ ریتم‌های حاصله از چنین بلوکی پایدارتر و معمولاً همراه با ریتم فرار با QRS باریک می‌باشند. در مقابل در MI حاد قدامی، بلوک بیشتر در سطوح دیستال تر هدایتی گره AV، دسته هیس یا شاخه‌های دسته‌ای روی می‌دهد و در نتیجه باعث ریتم‌های فرار ناپایدار و همراه با QRS پهن می‌شود که طبعاً با پیش آگهی و خیم تر و مرگ و میر بالاتری همراهند (۱-۲).

¹ Complete Heart Block

الکتروکاردیوگرافی و الکتروفیزیولوژی در بلوک هدایتی AV

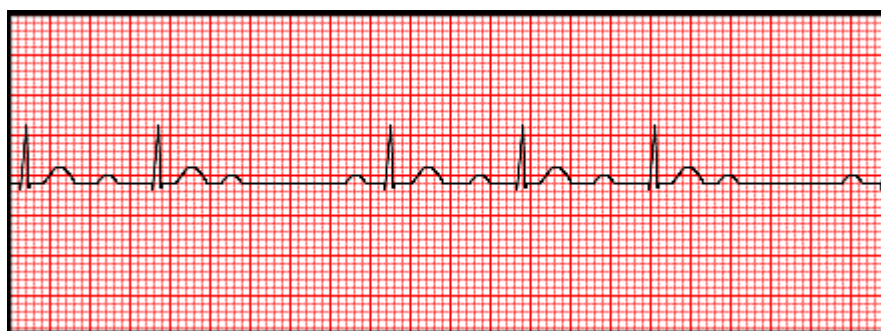
به طور تیپیک اختلال هدایتی دهلیزی-بطنی به وسیله ECG تشخیص داده می‌شود. این روش همچنین شدت اختلال را نشان می‌دهد و می‌توان به وسیله آن در مورد محل بلوک نیز استنتاج کرد. اختلالات هدایتی AV در فرم‌های ملایم به صورت کندی هدایتی و در فرم‌های شدیدتر به شکل نارسایی هدایتی گذرا یا دائمی متظاهر می‌شوند. بلوک درجه یک AV (فاصله $PR < 200$ میلی ثانیه) ناشی از کندی انتقال تکانه در محل اتصال دهلیزی بطنی است (شکل ۱) (۲-۱).



شکل ۱. بلوک دهلیزی-بطنی درجه یک

به طور تیپیک محل این تأخیر در گره AV قرار دارد اما ممکن است در دهلیز، دسته هیس و یا سیستم هیس-پورکنژ باشد؛ در صورت پهن شدن کمپلکس QRS عمدتاً اختلالات هدایتی دیستال مطرحند، در حالی که باریک بودن آن بیشتر با بلوک در سطح گره یا با شیوع کمتر دسته هیس همخوانی دارد. در بلوک درجه دو AV به طور متناوب اختلال انتقال تکانه الکتریکی از دهلیز به بطن وجود دارد. بلوک‌های درجه دو AV خود به دو

دسته موبیتز نوع یک (ونکباخ) یا موبیتز نوع ۲ تقسیم بندی می‌شوند. در موبیتز نوع یک اختلال دوره‌ای هدایتی به صورت طولانی شدن پیشرونده فاصله PR، کوتاه شدن فاصله RR و سپس یک وقفه که زمان آن کمتر از دو برابر فاصله دو RR قبلی است، دیده می‌شود. بعد از این وقفه، فاصله PR اول از آخرین فاصله PR قبل از وقفه کوتاه تر است (شکل ۲). چنین الگویی در ECG اغلب ناشی از کاهش هدایت پیشرونده تکانه‌های الکتریکی در گره AV می‌باشد (۱-۲).



شکل ۲. موبیتز تیپ یک

افتراق بلوک‌های درجه دوم نوع یک و نوع دو گره AV حائز اهمیت است، زیرا دومی عواقب مهم تری در پی دارد. بلوک درجه دوم نوع دو با ناتوانی متناوب هدایت موج P بدون تغییرات فواصل PR یا RR در کمپلکس‌های قبل مشخص می‌شود. وقتی بلوک AV، ۲:۱ باشد، تمایز دادن بلوک نوع یک و دو از یکدیگر مشکل است. بلوک درجه دوم نوع دو به طور تیپیک ناشی از اختلالات سیستم هدایتی دیستال یا پایین تر از هیس است و اغلب با تأخیر در هدایت بطنی همراه است (مثل بلوک شاخه‌ای دسته‌ها) و بیش از بلوک AV درجه دوم نوع یک، احتمال پیشرفت به سمت بلوک‌های قلبی با درجه بالاتر

دارد. بلوک AV درجه دوم نوع یک، احتمال پیشرفت به سمت بلوک‌های قلبی با درجه بالاتر دارد. بلوک AV درجه دو (به ویژه نوع دو) با عدم هدایت بعضی از موج‌های P همراه است و به آن Paroxysmal AV Block اطلاق می‌شود (شکل ۳). این نوع بلوک دلالت بر بیماری مهم سیستم هدایتی دارد و یک اندیکاسیون جهت کاشت ضربان ساز دائمی است (۱-۲).



شکل ۳. Paroxysmal AV Block

به ناتوانی کامل هدایت تکانه از دهلیز به بطن، بلوک AV کامل یا درجه سوم می‌گویند. اگر یک بلوک AV به طور متناوب درجه ۲ و درجه ۳ باشد، به آن بلوک درجه بالای AV اطلاق می‌شود (شکل ۴) و همانند بلوک کامل دلالت بر بیماری پیشرفته هدایتی دهلیزی بطنی دارد. در هر دو مورد اخیر، بلوک اغلب دیستال تر از گره AV است که در این موارد دوره زمانی کمپلکس QRS به شناسایی سطح بلوک کمک می‌کند. در غیاب بلوک شاخه‌ای دسته‌ها از قبل، ریتم فرار با QRS پهن بلوک دیستال تر از هیس یا شاخه‌ای

دسته‌ها را نشان می‌دهد، در حالی که اگر QRS باریک باشد، بلوک در سطح گره AV و پروگزیمال هیس مطرح است و ریتم فرار از منشأ محل اتصال دهلیز و بطن است. به طور تیپیک ریتم‌های فراری که QRS باریک دارند، سریع‌تر و پایدارتر از ریتم‌های فرار با QRS پهن هستند و از محل پروگزیمال تری نیز منشأ گرفته اند (۱-۲).



شکل ۴. بلوک درجه بالای AV

بررسی‌های تشخیصی

هدف از این بررسی‌ها در ارزیابی بلوک‌های AV تعیین سطح بلوک به ویژه در بیماران بی علامت است، زیرا پیش آگهی و درمان به این وابسته است که بلوک در گره AV قرار دارد و یا پایین تر از آن است. مانورهای محرک واگ، ماساژ سینوس کاروتید، تمرین بدنی و تجویز داروهای نظیر آتروپین یا ایزوپروترونول می‌توانند به تشخیص کمک کنند. با توجه به تفاوت‌هایی که در عصب دهی گره AV و ماساژ کاروتید هدایت را در گره AV کند می‌کنند، اما روی بافت زیر گره اثر کمتری دارند و حتی امکان دارد به دلیل کاهش سرعت تحریک، هدایت را در این قسمت‌ها بهبود بخشند. در مقابل آتروپین، ایزوپروترونول و فعالیت بدنی هدایت را در سطح گره بهتر می‌کنند، اما در قسمت‌های

دیستال تر (زیر گره) باعث اختلال هدایت می‌شوند. در مبتلایان به بلوک کامل قلبی مادرزادی با QRS باریک، فعالیت بدنی به طور تپیک باعث افزایش سرعت ضربان قلب می‌شود؛ اما در بلوک کامل اکتسابی به ویژه در صورتی که QRS پهن باشد، فعالیت تأثیری روی افزایش ضربان قلب ندارد (۲).

بررسی‌های تشخیصی دیگری مانند تست‌های الکتروفیزیولوژیک نیز ممکن است در بیماران دچار سنکوپ و مشکوک به بلوک درجه بالای AV اندیکاسیون داشته باشند. این بررسی‌ها به ویژه در صورتی که تست‌های غیرتهاجمی علت سنکوپ را مشخص نکرده باشند یا اگر بیمار دچار بیماری ساختمانی قلب باشد و تاکی آریتمی بطنی علت علایم باشد، سودمند هستند. تست‌های الکتروفیزیولوژی اطلاعات دقیق تری در رابطه با محل بلوک هدایتی AV به دست می‌دهند و می‌توان به کمک آن‌ها، تحت شرایط استرس دارویی یا فعالیت بدنی، هدایت دهلیزی بطنی را ارزیابی نمود. با ثبت الکتروگرام دسته هیس به کمک کاتتری که در حاشیه فوقانی حلقه دریچه تریکوسپید قرار داده شده باشد، می‌توان در مورد هدایت در همه سطوح محور هدایتی دهلیزی بطنی اطلاعاتی به دست آورد. در صورت ثبت صحیح و مناسب الکتروگرام دسته هیس، مسائلی نظیر تحریک موضعی دهلیز، الکتروگرام هیس و تحریک موضعی بطنی آشکار می‌گردند و در صورتی که این ثبت به طور همزمان با ECG سطحی بدن انجام شود، می‌توان زمان‌های هدایت را در داخل دهلیز، داخل گره AV و زیر گره محاسبه نمود. فاصله اولین موج دهلیزی ثبت شده از طریق دسته هیس تا الکتروگرام هیس (فاصله AH) بازتابی از هدایت گره

AV می‌باشد و به طور طبیعی زیر ۱۳۰ میلی ثانیه است. فاصله زمان بین الکتروگرام هیس تا آغاز QRS در ECG سطحی (فاصله HV) مؤید زمان هدایت از طریق سیستم هیس-پورکنز است که به طور نرمال کمتر یا مساوی ۵۵ میلی ثانیه است (۲).

به دنبال القای ضربان (استرس‌های تسریع کننده ضربان قلب) ممکن است اختلالات هدایتی AV آشکار شوند. ایجاد بلوک درجه دوم موبیتز یک در زمانی که طول چرخه‌های القا شده دهلیزی کوتاه باشند، یک پاسخ طبیعی محسوب می‌شود؛ با این حال در صورتی که این حالت متعاقب چرخه‌های دهلیزی بالاتر از ۵۰۰ میلی ثانیه (یعنی در تعداد ضربان کمتر از ۱۲۰ بار در دقیقه) روی داده و تون واگ نیز بالا نباشد، غیرعادی به حساب می‌آید. به طور تیپیک بلوک AV درجه دوم نوع یک با طولانی شدن فاصله AH همراه است که نشان دهنده کندی هدایتی و بلوک در گره AV است. طولانی شدن زمان AH گاهی اوقات به دلیل اثرات داروها (بتابلوکرها، مسددهای کانال کلسیمی و دیژیتالیس) یا افزایش تون واگ می‌باشد. برای بازگرداندن تون افزایش یافته واگ می‌توان آتروپین تجویز نمود ولی چنان که طولانی بودن AH و بلوک AV در چرخه‌های القاکننده ضربان با طول بلند (long pacing cycle lengths) همچنان باقی بماند، بیماری داخلی گره AV محتمل است. بلوک درجه دوم نوع دو به طور تیپیک زیر گرهی بوده و اغلب در سیستم هیس-پورکنز قرار دارد. بلوک‌های زیر گره همراه با طولانی شدن فاصله HV و یا فقدان فعالیت بطنی در الکتروگرام دسته هیس غیرعادی تلقی می‌گردد، مگر ناشی از القای ضربان با سرعت بالا یا وارد کردن تحریکات اضافی زودرس باشند (۲).

در صورت اختلال هدایتی ۲:۱ تعیین نوع بلوک درجه دوم مشکل است؛ با این وجود مشاهده الکتروگرام دسته هیس پس از هر الکتروگرام دهلیزی نشان دهنده این است که محل بلوک در قسمت دیستال سیستم هدایتی واقع شده است (۱-۲).

در صورت نمایان شدن بلوک هدایتی سیستم هیس-پورکنژ در مطالعات الکتروفیزیولوژیک، خطر تبدیل این حالت به بلوک‌های درجه بالاتر قابل ملاحظه است و عموماً مشاهده این وضعیت اندیکاسیونی برای گذاشتن ضربان ساز می‌باشد. در مواردی که بلوک شاخه‌ای دسته‌ها وجود دارد، فاصله HV ممکن است شرایط دسته بلوک نشده را نشان دهد و با پیش آگهی ایجاد اختلالات هدایتی پیشرفته تر AV ارتباط دارد. طولانی شدن فاصله HV در بیماران مبتلا به بلوک بدون علامت شاخه‌ای (در دسته راست یا چپ) با افزایش خطر ایجاد بلوک‌های درجه بالاتر همراه است. هر چه فاصله HV طولانی تر باشد، این خطر بیشتر است و در بیمارانی که فاصله HV بالاتر از ۱۰۰ هزارم ثانیه است، میزان بروز سالیانه بلوک کامل قلبی به ۱۰ درصد می‌رسد که بیانگر نیاز برای کاشت ضربان ساز است. در بلوک کامل قلبی اکتسابی حتی اگر متناوب باشد، بررسی‌های الکتروفیزیولوژیک نقش زیادی ندارند و کاشت ضربان ساز تقریباً در همه موارد اندیکاسیون دارد (۱-۲).

درمان بلوک‌های هدایتی دهلیزی-بطنی

ضربان سازهای مصنوعی دائم یا موقتی قابل اطمینان ترین درمان موجود برای مبتلایان به اختلالات هدایتی علامت دار سیستم هدایتی AV هستند. با این حال، رد علل قابل

برگشت بلوک AV و ارزیابی نیاز به حمایت موقتی از ضربان قلب بر اساس وضعیت همودینامیک بیمار، ملاحظات اساسی در همه مبتلایان هستند. ممکن است با اصلاح اختلالات الکترولیتی و ایسکمی، مهار تون بالای واگ و قطع بعضی از داروهایی که بلوک هدایتی AV می‌دهند، سرعت ضربان قلب بالا رود. درمان کمکی دارویی با آتروپین یا ایزوپروترونول نیز در صورتی که بلوک در سطح گره AV باشد، مفید است. در چنین شرایطی چون اغلب درمان‌های دارویی برای شروع اثر به زمان نیاز دارند، ممکن است ضربان ساز موقت نیز مورد نیاز باشد. سریع‌ترین تکنیک استفاده از ضربان سازهای خارجی، از طریق پوست است که با قرار دادن یک برچسب قدامی روی آپکس قلب (کاتد) و یک برچسب خلفی بین ستون مهره‌ها و استخوان کتف (ویا در مجاورت فوقانی نوک پستان از عقب- آند) صورت می‌پذیرد. در شرایط حاد، ضربان سازهای پوستی بسیار مؤثر هستند، اما با توجه به راحت نبودن بیمار و افت تدریجی عملکرد به دلیل افزایش مقاومت در لیدها، دوره زمانی استفاده از این روش محدود است. اگر بیمار به بیش از چند دقیقه ضربان سازی نیاز داشته باشد، باید ضربان سازهای وریدی در نظر باشند. لیدهای ضربان سازی موقت را می‌توان از راه سیستم وریدی ژوگولر یا ساب کلاوین وارد کرده و آن‌ها را به سمت بطن راست هدایت کرد. در این حالت ضربان سازی در صورت لزوم تا چندین روز قابل ادامه است. در اغلب اوقات در صورت عدم بهبودی فوری، بلوک‌های هدایتی دیستال گره AV نیاز به ضربان ساز دائمی دارند (۱-۲).

سندروم سینوس بیمار

تشخیص الکتروکاردیوگرافیک:

سندروم سینوس بیمار واژه ایست که تعدادی از اختلالات گره‌ای سینوس را در بر می‌گیرد که شامل موارد زیر می‌باشد:

۱- برادیکاردی سینوسی پایدار و خودبه‌خودی که به علت دارو نبوده و برای شرایط فیزیولوژیک نامتناسب باشد.

۲- ارست سینوسی یا بلوک خروجی SA

۳- ترکیب اختلالات هدایتی SA و AV

۴- تغییر از حملات سریع منظم یا نامنظم تاکی کاردی دهلیزی به دوره‌هایی از ضربان‌های آهسته دهلیزی و بطنی (سندروم تاکی کاردی- برادی کاردی)

بیش از یکی از این شرایط ممکن است در یک بیمار ثبت شود و ممکن است مکانیسم آن‌ها از نظر علتی به هم مرتبط بوده و حالت غیر طبیعی هدایت AV یا اتوماتیسمی، همراه باشد.

بیمارانی که بیماری گره سینوسی دارند به دو دسته تقسیم می‌شوند: آنهایی که بیماری ظاهری گره SA، بدون ارتباط با اختلالات اتونومیک دارند و آنهایی که ترکیبی از اختلالات ذاتی و اتونومیک دارند.

بیماران علامت دار با مکت‌های سینوسی یا بلوک خروجی SA به طور شایعی پاسخ غیر طبیعی به تست الکتروفیزیولوژیک نشان می‌دهند و می‌توانند بروز بالایی از فیبریلاسیون

دهلیزی داشته باشند. در بچه ها، اختلال عملکرد گره SA به طور شایعی در موارد با بیماری قلبی مادرزادی یا اکتسابی بویژه بعد از جراحی قلب تصحیحی رخ می‌دهد. سندروم سینوس بیمار می‌تواند در غیاب دیگر اختلالات قلبی اتفاق بیافتد. کورس بیماری به طور شایعی متناوب و غیر قابل پیش بینی است، زیرا تحت تاثیر بیماری زمینه‌ای قلبی قرار دارد. تمرین فیزیکی شدید سبب افزایش تون واگ و ایجاد سنکوپ مرتبط با برادی کاردی یا اختلال هدایت AV، در دیگر افراد نرمال می‌شود. اساس آناتومیک سینوس بیمار می‌تواند در بر گیرنده تخریب توتال یا ساب توتال گره سینوسی، نواحی از گسستگی Nodal-atrial، تغییرات التهابی یا دژنراتیو در اعصاب یا گانگلیای اطراف گره و تغییرات پاتولوژیک در دیواره دهلیز باشد. فیبروز و ارتشاح چربی می‌تواند اتفاق بیافتد و روند اسکرویدژنراتیو در کل باعث درگیری گره سینوسی و گره AV یا باندل هیس و شاخه‌هایش و یا حتی شاخه‌های دیستال می‌شود. انسداد شریان SA، ممکن است مهم باشد.

درمان:

برای بیماران با سندروم سینوس بیمار، درمان بستگی به ریتم مشکل زای زمینه‌ای دارد، ولی در کل در صورت وجود علائم نیاز به تعبیه ضربان‌ساز می‌باشد. در موارد با سندروم تاکی کاردی- برادی کاردی، Pacing برای برادی کاردی و دارو درمانی برای تاکی کاردی مورد نیاز است.

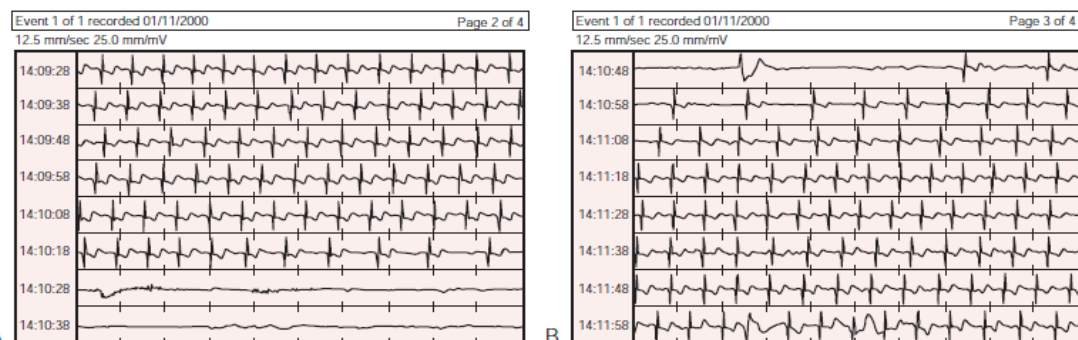


FIGURE 37-41 Continuous recording from an implanted loop recorder in a patient with syncope. The tracing shows paroxysmal sinus node arrest and a sinus pause of nearly 30 seconds. The preceding sinus cycle length appears to lengthen just before the pause, which suggests an autonomic component of the pause. There is also a single ventricular escape complex at 14:10:48.

5



FIGURE 37-42 Sick sinus syndrome with bradycardia-tachycardia. **Top**, Intermittent sinus arrest is apparent with junctional escape beats at irregular intervals (red circles). **Bottom**, In this continuous monitor lead recording, a short episode of atrial flutter is followed by almost 5 seconds of asystole before a junctional escape rhythm resumes. The patient became presyncopal at this point.

ضربان سازهای دائمی

سیستم نام گذاری و عوارض. مداخله درمانی اصلی در اختلالات کارکردی گره SA و اختلالات هدایتی AV ضربان ساز دائمی است. از زمان کاشت اولین ضربان ساز دائمی در دهه ۱۹۵۰، پیشرفت‌های چشم گیر تکنولوژی باعث کوچک شدن، افزایش طول عمر، بهتر شدن لیدها و افزایش عملکرد این ضربان سازها شده اند. برای تفهیم بهتر درمان با ضربان سازها جهت انواع برادیکاردی ها، آشنایی با اصول ضربان سازی ضروری است.

حالت‌های تنظیمی ضربان ساز و عملکرد آن با استفاده از ۵ حرف کدگذاری می‌شوند. اولین حرف نشان دهنده حفره یا حفره‌هایی است که در آن‌ها ضربان القا می‌شوند (O، هیچکدام؛ A، دهلیز؛ V، بطن؛ D، دو گانه؛ S، منفرد)؛ حرف دوم حفره یا حفره‌هایی است که در آن‌ها ضربان را حس می‌کنند (O، هیچکدام؛ A، دهلیز؛ V، بطن؛ D، دو گانه؛ S، منفرد)؛ حرف سوم پاسخ به محرک حس شده را نشان می‌دهد (O، هیچکدام؛ I، مهار؛ T، تحریک شده؛ D، مهار + تحریک)؛ چهارمین حرف مؤید برنامه ریزی انجام گرفته برای پاسخ سرعت ضربان می‌باشد (R، پاسخ دهنده به سرعت) و حرف پنجم به عملکرد ضد تاکی کاردی (در صورت وجود) اشاره دارد (O، هیچکدام؛ P، القای ضربان ضد تاکی کاردی؛ S، شوک؛ D، القای ضربان + شوک). تقریباً همه ضربان سازهای مدرن به چندین طریق قابل تنظیم هستند و می‌توانند سرعت ضربان را در پاسخ به چندین نوع محرک تنظیم نمایند؛ فعالیت یا تحریک، تهویه دقیقه‌ای یا فاصله QT. متداول ترین حالات تنظیمی برای ضربان سازهای یک و دو حفره‌ای به ترتیب VVIR و DDDR هستند. با این وجود چندین حالت تنظیمی دیگر نیز روی ضربان سازهای مدرن قابل اجراست (۱-۲).

با اینکه ضربان سازها بسیار مطمئن هستند، اما با توجه به نحوه کاشت و کارکرد الکتریکی شان عوارضی نیز دارند. در بزرگسالان شایع ترین فرم کاشت ضربان سازهای دائمی و دسترسی به قلب از طریق سیستم وریدی ساب کلاوین-اجوف فوقانی است. به ندرت ممکن است عوارضی همچون عفونت، هماتوم، پنموتوراکس، سوراخ شدن قلب، تحریک اعصاب دیافراگماتیک/فرنیک و از جا کنده شدن لیدها رخ دهند. محدودیت‌های درمان

مزمّن با ضربان سازها شامل عفونت، ساییدگی، از کار افتادن لیدها و اختلالات ناشی از برنامه ریزی نامناسب یا تداخل با عملکرد الکتریکی طبیعی قلب بیمار می‌باشند. به چرخش عمدی یا سهوی قسمت تولیدکننده ضربان در جایگاه خود در زیر پوست سندرم twiddler می‌گویند که می‌تواند باعث پوشانده شدن قسمت مولد ضربان و در نتیجه نارسایی ضربان ساز در حس کردن محرک‌ها یا القای ضربن گردد. با به کار بردن ضربان سازهای کوچک و سبک امروزی چنین عوارضی به ندرت روی می‌دهند (۱-۲).

یک مشکل بالینی شایع دیگر که در اثر اختلال در همزمانی مکانیکی در بطن چپ اتفاق می‌افتد، سندرم ضربان ساز است؛ این سندرم به مجموعه علایم و نشانه‌هایی اطلاق می‌شود که مربوط به عدم موفقیت حالت تنظیمی ضربان ساز در بازگرداندن یا حفظ همزمانی دهلیزی-بطنی می‌باشند. علایم این حالت شامل مشاهده ضربان گردنی، خستگی، تپش قلب، سرفه، منگی، تنگی نفس فعالیتی، سرگیجه کاذب و سنکوپ هستند که ممکن است با نشانه‌هایی مانند افزایش فشار ورید ژوگولر، موج‌های canon A و علایم نارسایی احتقانی قلب از جمله ادم، رال‌های ریوی و صدای سوم قلب همراه باشند. القای ضربان در آپکس بطن راست می‌تواند باعث ایجاد ناهماهنگی در فعالیت بطن چپ شده و به اختلال عملکرد LV، نارسایی میترال و هماهنگی که قبلاً ذکر شد، نارسایی احتقانی قلب شود. حفظ همزمانی AV می‌تواند اثرات به جا مانده ناشی از سندرم ضربان ساز را به حداقل برساند. انتخاب حالت ضربان سازی (pacing mode) که ضربان غیرلزوم بطنی را به حداقل رسانده یا کاشت وسیله‌ای که قادر باشد برای هر دو بطن ضربان سازی کند

(biventricular pacing) می‌تواند در به حداقل رساندن عواقب ناخوشایند عدم

هماهنگی مکانیکی ناشی از ضربان سازی در سطح بطن، کمک کننده باشد (۲-۱).

درمان ضربان ساز در اختلالات عملکردی گره SA استفاده از ضربان ساز در بیماری گره

SA به منظور رفع علائم برادیکاردی اندیکاسیون دارد. در راهکارهای مورد توافق منتشر

شده توسط AHA/ACC/HRS اندیکاسیون‌های استفاده از ضربان سازها و نیز طبقه بندی

آن‌ها بر اساس میزان شواهد موجود ارائه شده است. کلاس I شرایطی هستند که در

آن‌ها استفاده از ضربان ساز بر طبق شواهد یا اجماع نظرات سودمند و مؤثر شناخته

شده است. در مورد شرایطی که در کلاس II طبقه بندی شده اند شواهد ناکافی است یا

توافق همگانی بین صاحب نظران در مورد مؤثر بودن این روش یا درمان وجود ندارد؛

در کلاس IIa شواهد و نظرات بیشتر به نفع انجام درمان هستند ولی در کلاس IIb تأثیر

درمان طبق شواهد یا نظرات کارشناسان کمتر تأیید شده است. در کلاس III شواهد و

نظرات کارشناسان به نفع عدم تأثیر یا کارآیی درمان و یا حتی مضر بودن آن می‌باشند

(۲-۱).

اندیکاسیون‌های کلاس I برای گذاشتن ضربان ساز در اختلالات گره SA عبارتند از

برادیکاردی اثبات شده علامتدار، اختلالات گره SA متعاقب دارودرمانی دراز مدت (در

مواردی که امکان قطع یا تعویض دارو وجود نداشته باشد) و نارسایی کرونوتروپیک

علامت دار. اندیکاسیون‌های کلاس IIa شامل مواردی هستند که در آن‌ها اختلال کارکرد

گره SA مورد شک است ولی قطعی نشده است. ضمناً مواردی از سنکوپ با منشأ نامعلوم

در حضور اختلالات مهم عملکردی در گره SA نیز در این کلاس می‌گنجد. در برادی کاردی‌هایی با تعداد ضربان زیر ۴۰ بار در دقیقه که علایم اندک هستند، اندیکاسیون ضربان سازی در کلاس IIb قرار می‌گیرد. در اختلالات بی علامت گره SA و نیز در افرادی که برادی کاردی آن‌ها ناشی از مصرف داروهای غیرضروری است، ضربان سازی اندیکاسیون ندارد (۱-۲).

در مورد حالتی از ضربان ساز که در بیماری‌های گره SA باید به کار رود کمی اختلاف نظر وجود دارد. تعدادی کارآزمایی تصادفی یکسویه کور در این مورد انجام شده‌اند. در هیچ یک از کارآزمایی‌های انجام گرفته، استفاده از ضربان سازهای همزمان دهلیزی-بطنی در مقایسه با ضربان سازهای تک حفره‌ای در مبتلایان به بیماری گره SA با کاهش مرگ و میر همراه نبوده‌اند. اما در بعضی از این مطالعات میزان بروز فیبریلاسیون دهلیزی و حوادث ترومبوآمبولیک در صورت استفاده از ضربان سازهای همزمان دهلیزی-بطنی کمتر شده بود. در کارآزمایی‌هایی که روی بیماران دارای ضربان ساز دو حفره‌ای انجام گرفته و هدف از آن‌ها مقایسه ضربان سازهای تک حفره‌ای و دو حفره‌ای با طراحی متقاطع بوده نشان می‌دهند گذاشتن ضربان ساز AV همزمان برای این بیماران ضروری است، زیرا سندرم ضربان ساز در بیماران دارای ضربان ساز دو حفره‌ای قابل ملاحظه بود. به نظر می‌رسد حالتی از ضربان ساز که همزمانی دهلیزی-بطنی را حفظ می‌کنند، میزان بروز فیبریلاسیون دهلیزی را کاهش داده می‌کنند و کیفیت زندگی را

بهبود می‌بخشند. به دلیل خطر اندک ولی مهم اختلال هدایتی AV همراه، معمولاً برای مبتلایان به اختلالات عملکردی گره SA، ضربان ساز دو حفره‌ای کاشته می‌شود (۱-۲).

درمان با ضربان ساز در افزایش حساسیت سینوس کاروتید و سنکوپ وازوواگال. افزایش حساسیت سینوس کاروتید در صورتی که با مهار قلبی چشمگیری همراه باشد، به خوبی به ضربان ساز پاسخ می‌دهد. در این شرایط ضربان سازی صرفاً به طور متناوب مورد نیاز است و اغلب ضربان ساز تک حفره‌ای بطنی کفایت می‌کند. مکانیسم سنکوپ وازوواگال به خوبی شناخته نشده است اما به نظر می‌رسد فعال شدن گیرنده‌های مکانیکی قلبی و متعاقب آن فعال شدن مراکز عصبی مرتبط با فعالیت واگ و کاهش تون سمپاتیک در آن دخیل هستند. کارآزمایی‌های بالینی متعددی روی بیماران مبتلا به سنکوپ‌های وازوواگال مقاوم به دارو انجام شده اند که برخی نشان می‌دهند کاشت ضربان ساز با کاهش تعداد حملات و افزایش فواصل بین عودها همراه است. یک مطالعه اخیر که بیماران را مورد پی گیری قرار داد نتایج امیدوارکننده‌ای را نشان نداد و باعث شد شک و تردید در مورد سودمند بودن ضربان سازی در درمان سنکوپ وازوواگال بیشتر گردد (۱-۲).

استفاده از ضربان ساز در بیماری‌های هدایتی AV در مورد ارزیابی کارآیی ضربان ساز در مبتلایان به اختلالات هدایتی AV هیچ کارآزمایی بالینی انجام نشده است. همچنین روش‌های درمانی جایگزین مطمئنی هم برای بلوک AV وجود ندارد، این در حالی است که بلوک‌های AV درجه بالا می‌توانند مرگبار باشند. راهکارهای مورد توافق ارائه شده

جهت استفاده از ضربان ساز در بزرگسالان دچار این اختلالات، اندیکاسیون‌های گذاشتن ضربان ساز را به طور کلی مشخص کرده اند. در همه بیمارانی که برادیکاردی علامت دار و بلوک برگشت ناپذیر AV درجه ۲ و ۳ دارند، صرف نظر از علت یا سطح بلوک، کاشت ضربان ساز لازم است. علایم ممکن است مستقیماً ناشی از برادیکاردی و کاهش برون ده قلبی حاصله باشند و یا به دلیل تشدید نارسایی قلبی، آنژین یا عدم تحمل نسبت به یک داروی ضروری باشند. در مورد ضربان سازی برای بیماران دچار بلوک AV بی علامت، بایستی در مورد هر بیمار خاص جداگانه تصمیم گیری شود؛ در شرایطی همچون بلوک قلبی اکتسابی به ویژه در صورت بزرگ بودن قلب، اختلال عملکرد بطن چپ و تعداد ضربان بیشتر مساوی ۶۰ بار در دقیقه در بیداری، ضربان ساز باید مد نظر باشد. در بیماران دچار بلوک AV درجه دو و فاقد علامت در صورتی که نشان داده شود، بلوک در سطح هیس یا پایین تر است و یا اگر بلوک با QRS پهن همراه باشد، معمولاً باید ضربان ساز در نظر گرفته شود. همچنین ممکن است ضربان ساز را در بیماران بی علامت دیگر هم تحت شرایط خاص در نظر گرفت؛ مثلاً بیماران مبتلا به بلوک AV شدید درجه ۱ همراه با اختلال عملکرد بطن چپ که با کوتاه شدن فاصله AV وضعیت همودینامیک آن‌ها بهتر می‌شود و یا فرم‌های خفیف تر تأخیر AV (بلوک AV درجه یک، اختلال هدایت بطنی) در افراد دچار بیماری‌های عصبی عضلانی درگیرکننده سیستم هدایتی قلب (مانند دیستروپی میوتونیک و سایر دیستروپی عضلانی یا سندرم Kearns-Sayre)، از جمله مواردی هستند که کاندیداهای احتمالی ضربان ساز می‌باشند (۱-۲).

درمان با ضربان ساز در انفارکتوس میوکارد. بلوک دهلیزی-بطنی در MI حاد به ویژه در انفارکتوس‌های تحتانی معمولاً گذراست. مواردی که در آنها گذاشتن ضربان ساز در MI حاد اندیکاسیون دارد شامل بلوک‌های AV دائمی درجه دو یا سه (به ویژه موارد علامت دار) و مواردی از همین بلوک‌ها در همراهی با بلوک شاخه‌ای دسته‌ها می‌باشند. عموماً در بلوک گذرای AV و در غیاب تأخیر هدایتی بطنی و یا در مورد بلوک‌های فاسیکولر یا درجه اولی که در زمینه بلوک شاخه دسته‌ای قبلی به وجود آمده اند، گذاشتن ضربان ساز اندیکاسیون ندارد. همچنین بلوک‌های فاسیکولری که در MI حاد ایجاد شده اند و همراه با سایر فرم‌های بلوک AV نیستند نیازی به ضربان ساز ندارند (۲-۱).

درمان با ضربان ساز در بلوک بای فاسیکولر و تری فاسیکولر. انواع دیستال بلوک هدایتی AV ممکن است در شرایط بالینی خاص نیاز به کاشت ضربان ساز داشته باشند. مثلاً کاشت ضربان ساز برای مبتلایان به بلوک بای فاسیکولر یا تری فاسیکولر علامت دار (به ویژه سنکوپ‌هایی که قابل انتساب به سایر علل نباشد) ضروری است. همچنین چنانچه بیماران مبتلا به بلوک‌های فوق بی علامت باشند ولی در آنها به طور متناوب بلوک درجه دوم نوع ۲ یا درجه سوم AV و یا بلوک گذرای شاخه‌ای دسته‌ها رخ دهد، باز هم گذاشتن ضربان ساز اندیکاسیون دارد. بیماران دچار بلوک فاسیکولی که در مطالعات الکتروفیزیولوژیک، طولانی شدن قابل ملاحظه فاصله HV دارند و یا دارای بلوک در سطح زیر هیس در طول چرخه‌های طولانی هستند نیز ممکن است نیاز به ضربان ساز دائمی داشته باشند.

برای بیماران مبتلا به اختلالات عصبی-عضلانی قلبی که دچار بلوک فاسیکولر می‌شوند هم کاشت ضربان ساز الزامی است (۲-۱).

انتخاب حالت تنظیمی ضربان ساز. به طور کلی هر حالتی از دستگاه که همزمانی دهلیزی-بطنی را حفظ کند باعث کاهش عوارض ضربان سازی مانند سندرم ضربان ساز یا تکیکاردی ناشی از ضربان ساز می‌شود. این مطلب به ویژه برای بیماران جوان تر صدق می‌کند. اما ارجحیت ضربان ساز دو حفره‌ای به ویژه در افراد مسن هنوز اثبات نشده است. چندین مطالعه انجام گرفته اختلافی بین میزان مرگ و میر افراد مسن دچار بلوک AV که با ضربان سازی تک حفره‌ای (DDD) درمان شده بودند، نشان ندادند. در بعضی از این مطالعات که حالت ضربان سازی تصادفی بود، خطر فیبریلاسیون دهلیزی مزمن و سکتة مغزی در بیماران با ضربان سازی فیزیولوژیک کمتر بود. به نظر می‌رسد با توجه به افزایش بسیار اندک میزان خطر با کاشت ضربان ساز دو حفره‌ای برای مبتلایان به بلوک AV که ریتم سینوسی دارند، استفاده از ضربان سازهای دو حفره‌ای برای اجتناب از عوارض احتمالی مربوط به ضربان ساز تک حفره‌ای عاقلانه است (۲-۱).

گایدلاین‌ها ضربان سازها و کاردیوتور دفیبریلاتورهای قلبی:

مشابه با دیگر گایدلاین‌ها ACC/AHA در اینجا هم از سیستم تقسیم بندی استاندارد برای اندیکاسیون‌ها استفاده می‌شود:

کلاس A: شرایطی که برای آن‌ها شواهد و یا توافق عمومی در این است که تست مفید و موثر است.

کلاس IIa: وزن شواهد/عقاید به نفع سودمندی است

کلاس IIb: سودمندی و کارآیی به وسیله شواهد و عقاید کمتر اثبات شده است.

کلاس III: شرایطی که برای آنها شواهد و توافق عمومی بر این است که تست مفید نبوده و بعضی از موارد حتی مضر است.

سه سطح بر اساس شواهد که توصیه‌ها شکل گرفته وجود دارد:

سطح A: توصیه از نتایج کارآزمای بالینی متعدد به دست می‌آید.

سطح B: توصیه‌ها بر اساس یک کارآزمایی بالینی منفرد یا مطالعات غیر تصادفی شده هستند.

سطح C: توصیه‌ها بر اساس اجماع نظر کارشناسان می‌باشد.

اندیکاسیون‌های تعبیه ضربان ساز دائم

بلوک دهلیزی-بطنی اکتسابی

برای بیماران با بلوک دهلیزی-بطنی کامل یا درجه دو برطبق گایدلاین‌های ACC/AHA تعبیه ضربان ساز دائم در مواردی که علامت دار باشند به وسیله داروهای قابل قطع شدن یا شرایط برگشت پذیر مثل انفارکتوس حاد میوکارد با QRS باریک ایجاد نشده باشند، مناسب می‌باشد. علائم شامل ضعف، سنکوپ، یا پره سنکوپ، تشنج، CHF و گیجی می‌باشد.

بلوک دو فاسیکولی و سه فاسیکولی مزمن

سنکوپ در این بیماران شایع است ولی ریسک مرگ ناگهانی یا پیشرفت به بلوک قلبی کامل در بیماران متفاوت است. توصیه‌ها برای ضربانساز در این زمینه شامل بلوک متناوب باندل شاخه‌ای (کلاس I) می‌باشد که علت آن این است که این مورد نشان دهنده وضعیت بی ثباتی و غیر نرمال هر سه فاسیکول می‌باشد.

انفارکتوس حاد میوکارد

علائم در مناسب بودن ضربانسازی در بیماران با انفارکتوس حاد میوکارد، نقشی ندارد، که علت آن خطر بالای مرگ ناگهانی در بعضی از بیماران در دوره بعد از انفارکتوس با اختلالات سیستم هدایتی می‌باشد. گایدلاین‌ها تأکید می‌کنند که نیاز برای ضربانسازی موقت بعد از انفارکتوس میوکارد، به طور خودکار نشان دهنده نیاز به ضربانساز دائم نمی‌باشد.

اختلال عملکرد گره سینوسی

پیشگیری و درمان تاکی آریتمی‌ها

در بعضی از بیماران با سندروم QT طولانی، ضربانسازی پیوسته می‌تواند از تاکی آریتمی‌های راجعه جلوگیری کند. به علاوه، تاکی‌های ورود مجدد حمله‌ای می‌تواند در بعضی از بیماران از طریق تحریک برنامه ریزی شده و سری کوتاهی از ضربانسازی سریع خاتمه یابد. گایدلاین‌ها، حمایتی از استفاده روتین ضربانسازهای ضد تاکی کاردی بدون آزمایش کافی قبل از تعبیه آنها نکرده اند. اما آنها ضربانسازی برای بیماران با تاکی کاردی بطنی وابسته به مکت (غیر مربوط با داروی قابل قطع شدن). با یا بدون QT

طولانی را مناسب (کلاس I) در نظر می‌گیرند (در صورتی که تاثیر ضربانسازی موقت اثبات شده باشد). بعضی از بیماران دیگر نوع‌های تاکی کاردی بطنی را دارند یا در معرض ریسک برای آنها هستند. در این بیماران، ICD ممکن است مناسب تر باشد.

سندروم سینوس کاروتید و سنکوپ نوروکاردیوژنیک

ضربانساز در بیماران بدون علائم یا کسانی که سنکوپ بدون برادی کاردی دارند توصیه نمی‌شوند.

کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک:

پیوند قلبی

Cardiac resynchronization Therapy (CRT)

CRT-D باید برای بیماران LBBB با $QRS \geq 130 \text{ msec}$ و EF کمتر مساوی ۳۰ درصد و نارسایی قلبی ایسکمیک یا غیر ایسکمیک که خفیف (NYHA کلاس II) یا نارسایی قلبی ایسکمیک بدون علامت (NYHA کلاس I) در نظر گرفته شود.

درمان با ICD: تشخیص اختلاف بین کلاس I اندیکاسیون‌ها برای ضربانسازی با ICDها و موارد پیشگیری اولیه، مهم می‌باشد. خیلی از کلاس I اندیکاسیون‌ها برای ضربانسازی، تسکین علائمی شدیدی است که به طور شایعی در زندگی روزانه رخ می‌دهد. در مقابل، کلاس I اندیکاسیون‌ها برای پیشگیری اولیه برای حوادث ناشایع اما مرگبار می‌باشد و تصمیم برای تعبیه یک ICD باید با در نظر گرفتن بیماری‌های شدید همراه باشد، در حالی که ضربانساز هرگز نباید از بیماران با برادی کاردی پایدار علامت دار، به علت بیماری‌های همراه دریغ شود (۱).

TABLE 36G-1 Indications for Pacing in Patients with Atrioventricular Block

<p>Class I</p> <ol style="list-style-type: none"> Third-degree or advanced second-degree AV block at any anatomic level associated with any one of the following conditions: <ol style="list-style-type: none"> Symptoms (including heart failure) or ventricular arrhythmias attributable to AV block. (Level of evidence: C.) Arrhythmias and other medical conditions requiring drugs that result in symptomatic bradycardia. (Level of evidence: C.) Documented periods of asystole >3.0 sec, any escape rate <40 beats/min, or any escape rhythm below the AV junction in awake, asymptomatic patients in sinus rhythm. (Level of evidence: C.) A documented period of asystole >5 sec in awake, asymptomatic patients in atrial fibrillation. (Level of evidence: C.) After catheter ablation of the AV junction. (Level of evidence: C.) Postoperative AV block that is not expected to resolve after cardiac surgery. (Level of evidence: C.) Neuromuscular diseases, such as myotonic muscular dystrophy, Kearns-Sayre syndrome, Erb (limb-girdle) muscular dystrophy, and peroneal muscular atrophy, with or without symptoms of bradycardia. (Level of evidence: B.) Symptomatic second-degree AV block regardless of type or site of block. (Level of evidence: B.) Asymptomatic third-degree AV block at any anatomic site with an average awake ventricular rate >40 beats/min in patients with cardiomegaly or left ventricular dysfunction or if the site of block is below the AV node. (Level of evidence: B.) Second- or third-degree AV block during exercise in the absence of myocardial ischemia. (Level of evidence: C.) <p>Class IIa</p> <ol style="list-style-type: none"> Persistent third-degree AV block at any anatomic site with an average ventricular rate >40 beats/min in asymptomatic adult patients in the absence of cardiomegaly. (Level of evidence: C.) Asymptomatic second-degree AV block at the intra- or infra-His levels found at electrophysiologic study. (Level of evidence: B.) First- or second-degree AV block with symptoms similar to those of pacemaker syndrome or hemodynamic compromise. (Level of evidence: B.) Asymptomatic type II second-degree AV block with a narrow QRS complex. When type II second-degree AV block occurs with a wide QRS complex, including isolated right bundle branch block, pacing becomes a class I recommendation. (Level of evidence: B.) <p>Class IIb</p> <ol style="list-style-type: none"> Neuromuscular diseases such as myotonic muscular dystrophy, Erb (limb-girdle) dystrophy, and peroneal muscular atrophy with any degree of AV block (including first-degree AV block), with or without symptoms of bradycardia. (Level of evidence: B.) AV block as a result of drug use or toxicity when the block is expected to recur even after cessation of use of the drug. (Level of evidence: B.) <p>Class III</p> <ol style="list-style-type: none"> Asymptomatic first-degree AV block. (Level of evidence: B.) Asymptomatic type I second-degree AV block at the supra-His (AV node) level or another site or not known to be intra- or infra-Hisian by electrophysiologic study. (Level of evidence: C.) AV block expected to resolve and unlikely to recur (e.g., drug toxicity, Lyme disease, or transient increases in vagal tone or during hypoxia in sleep apnea in the absence of symptoms). (Level of evidence: B.)
--

TABLE 36G-2 Indications for Pacing in Patients with Chronic Bifascicular and Trifascicular Block

<p>Class I</p> <ol style="list-style-type: none"> Advanced second-degree AV block or intermittent third-degree AV block. (Level of evidence: B.) Type II second-degree AV block. (Level of evidence: B.) Alternating bundle branch block. (Level of evidence: C.) <p>Class IIa</p> <ol style="list-style-type: none"> Syncope not demonstrated to be due to AV block when other probable causes, specifically ventricular tachycardia, have been excluded. (Level of evidence: B.) Incidental finding at electrophysiologic study of a markedly prolonged H-V interval (≥ 100 msec) in asymptomatic patients. (Level of evidence: B.) Incidental finding at electrophysiologic study of pacing-induced infra-His block that is not physiologic. (Level of evidence: B.) <p>Class IIb</p> <ol style="list-style-type: none"> Neuromuscular diseases such as myotonic muscular dystrophy, Erb (limb-girdle) dystrophy, and peroneal muscular atrophy with bifascicular block or any degree of fascicular block, with or without symptoms of bradycardia. (Level of evidence: C.) <p>Class III</p> <ol style="list-style-type: none"> Fascicular block without AV block or symptoms. (Level of evidence: B.) Fascicular block with first-degree AV block without symptoms. (Level of evidence: B.)
--

TABLE 36G-3 Indications for Permanent Pacing after Acute Myocardial Infarction

<p>Class I</p> <ol style="list-style-type: none"> Permanent ventricular pacing is indicated for <ol style="list-style-type: none"> Persistent second-degree AV block in the His-Purkinje system with alternating bundle branch block or third-degree AV block within or below the His-Purkinje system after ST-segment elevation myocardial infarction. (Level of evidence: B.) Transient second- or third-degree infranodal AV block and associated bundle branch block. If the site of block is uncertain, an electrophysiologic study may be necessary. (Level of evidence: B.) Persistent and symptomatic second- or third-degree AV block. (Level of evidence: C.) <p>Class IIb</p> <ol style="list-style-type: none"> Permanent ventricular pacing may be considered for persistent second- or third-degree transient AV block at the AV node level, with or without symptoms. (Level of evidence: B.) <p>Class III</p> <ol style="list-style-type: none"> Transient AV block without intraventricular conduction defects. (Level of evidence: B.) Transient AV block with isolated left anterior fascicular block. (Level of evidence: B.) Acquired new bundle branch block or fascicular block without AV block. (Level of evidence: B.) Asymptomatic first-degree AV block with bundle branch or fascicular block. (Level of evidence: B.)
--

TABLE 36G-4 Indications for Pacing in Patients with Sinus Node Dysfunction

<p>Class I</p> <ol style="list-style-type: none"> Symptomatic bradycardia or frequent symptomatic sinus pauses. (Level of evidence: C.) Symptomatic chronotropic incompetence. (Level of evidence: C.) Symptomatic bradycardia that results from required drug therapy. (Level of evidence: C.) <p>Class IIa</p> <ol style="list-style-type: none"> Sinus node dysfunction occurring with a heart rate <40 beats/min when a clear association between significant symptoms consistent with bradycardia and the actual presence of bradycardia has not been documented. (Level of evidence: C.) Syncope of unexplained origin when clinically significant sinus node dysfunction is discovered or provoked during electrophysiologic testing. (Level of evidence: C.) <p>Class IIb</p> <ol style="list-style-type: none"> Minimally symptomatic patients with a chronic heart rate <40 beats/min while awake. (Level of evidence: C.) <p>Class III</p> <ol style="list-style-type: none"> Sinus node dysfunction in asymptomatic patients. (Level of evidence: C.) Sinus node dysfunction in patients with symptoms that are clearly documented in the absence of bradycardia. (Level of evidence: C.) Sinus node dysfunction with symptomatic bradycardia caused by nonessential drug therapy. (Level of evidence: C.)

TABLE 36G-11 Indications for Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy**Class I**

- Survivors of cardiac arrest secondary to ventricular fibrillation (VF) or hemodynamically unstable sustained ventricular tachycardia (VT) after evaluation to define the cause of the event and to exclude any completely reversible causes. *(Level of evidence: A.)*
- Structural heart disease and spontaneous sustained VT, whether hemodynamically stable or unstable. *(Level of evidence: B.)*
- Syncope of undetermined origin with clinically relevant, hemodynamically significant sustained VT or VF induced at electrophysiologic study. *(Level of evidence: B.)*
- LV ejection fraction (LVEF) <35% because of previous myocardial infarction in patients at least 40 days after myocardial infarction and in New York Heart Association (NYHA) functional class II or III. *(Level of evidence: A.)*
- Nonischemic dilated cardiomyopathy in patients who have an LVEF ≤35% and are in NYHA functional class II or III. *(Level of evidence: B.)*
- LV dysfunction because of previous myocardial infarction in patients who are at least 40 days after myocardial infarction, have an LVEF <30%, and are in NYHA functional class I. *(Level of evidence: A.)*
- Nonsustained VT because of previous myocardial infarction, LVEF <40%, and inducible VF or sustained VT at electrophysiologic study. *(Level of evidence: B.)*

Class IIa

- Unexplained syncope, significant LV dysfunction, and nonischemic dilated cardiomyopathy. *(Level of evidence: C.)*
- Sustained VT and normal or near-normal ventricular function. *(Level of evidence: C.)*
- Patients with hypertrophic cardiomyopathy and (a) a family history of sudden death presumably caused by hypertrophic cardiomyopathy in 1 or more first-degree relatives, (b) LV wall thickness ≥30 mm, (c) one or more unexplained syncopal episodes in the last 6 months. *(Level of evidence: C.)*
- Selected patients with hypertrophic cardiomyopathy and either nonsustained VT (particularly those <30 years of age) or an abnormal blood pressure response with exercise* in the presence of other established risk markers¹ or potential risk modifiers.² *(Level of evidence: C.)*
- Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy in patients who have 1 or more risk factors for sudden cardiac death. *(Level of evidence: C.)*
- Long-QT syndrome in patients who are experiencing syncope and/or VT while receiving beta blockers. *(Level of evidence: B.)*
- Nonhospitalized patients awaiting transplantation. *(Level of evidence: C.)*
- Brugada syndrome in patients who have had syncope or documented VT that has not resulted in cardiac arrest. *(Level of evidence: C.)*
- Catecholaminergic polymorphic VT in patients who have syncope and/or documented sustained VT while receiving beta blockers. *(Level of evidence: C.)*
- Cardiac sarcoidosis, giant cell myocarditis, or Chagas disease. *(Level of evidence: C.)*

Class IIb

- Nonischemic heart disease in patients with an LVEF ≤35% and in NYHA functional class I. *(Level of evidence: C.)*
- Long-QT syndrome and risk factors for sudden cardiac death. *(Level of evidence: B.)*
- Syncope and advanced structural heart disease in patients in whom thorough invasive and noninvasive investigations have failed to define a cause. *(Level of evidence: C.)*
- Familial cardiomyopathy associated with sudden death. *(Level of evidence: C.)*
- LV noncompaction. *(Level of evidence: C.)*
- Patients with hypertrophic cardiomyopathy and either an abnormal blood pressure response to exercise* or isolated bursts of nonsustained VT in the absence of any other risk factors¹ or risk modifiers² for sudden cardiac death. *(Level of evidence: C.)*

Class III

- Patients who do not have a reasonable expectation of survival with acceptable functional status for at least 1 year, even if they meet the ICD implantation criteria specified in the class I, IIa, and IIb recommendations. *(Level of evidence: C.)*
- Incessant VT or VF. *(Level of evidence: C.)*
- Significant psychiatric illnesses that may be aggravated by device implantation or may preclude systematic follow-up. *(Level of evidence: C.)*
- Drug-refractory congestive heart failure in patients who are not candidates for cardiac transplantation or CRT-D. *(Level of evidence: C.)*
- Syncope of undetermined cause in a patient without inducible ventricular tachyarrhythmias and without structural heart disease. *(Level of evidence: C.)*
- When VF or VT is amenable to surgical or catheter ablation (e.g., atrial arrhythmias associated with Wolff-Parkinson-White syndrome, right ventricular or LV outflow tract VT, idiopathic VT, or fascicular VT in the absence of structural heart disease). *(Level of evidence: C.)*
- Ventricular tachyarrhythmias caused by a completely reversible disorder in the absence of structural heart disease (e.g., electrolyte imbalance, drugs, or trauma). *(Level of evidence: B.)*

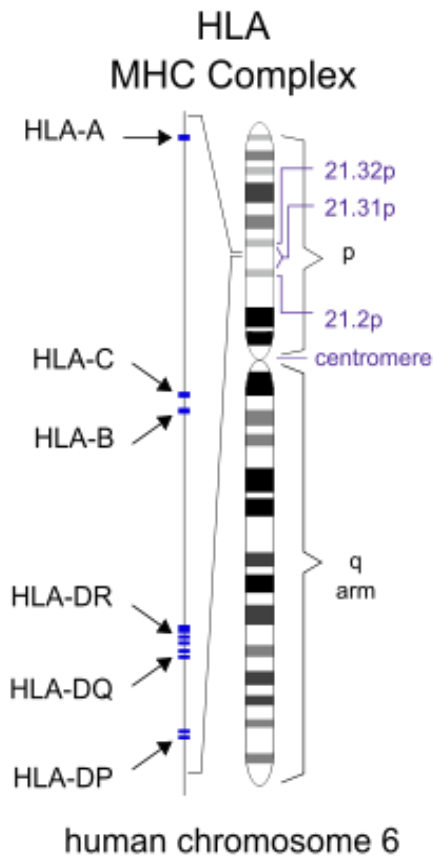
*Defined either as failure to increase by 20 mm Hg or greater or as a drop of 20 mm Hg or greater.

¹Established risk markers: Sudden death presumably caused by hypertrophic cardiomyopathy in one or more first-degree relatives, LV wall thickness 30 mm or greater, one or more unexplained syncopal episodes in the last 6 months, nonsustained VT, abnormal blood pressure response to exercise.

²Potential risk modifiers: Resting LV outflow tract gradient 30 mm Hg or greater, late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging, LV apical aneurysm.

CRT-D = cardiac resynchronization therapy defibrillator.

سیستم HLA (Human Leukocyte Antigen) :



بازوی کوتاه کروموزوم ۶ انسانی دارای

ناحیه‌ای است که به Major

Histocompatibility complex (MHC)

معروف است. حدود ۶۰ درصد از ژن‌های

این ناحیه، پروتئین‌های دخیل در تنظیم پاسخ

ایمنی بدن را کد می‌کنند. سیستم HLA که

در بین منطقه MHC واقع شده است،

پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که عمل آن‌ها

اتصال به پپتیدها و عرضه آن‌ها به عنوان

آنتی ژن در سطح سلول‌های عرضه کننده

آنتی ژن است تا با گیرنده سلول‌های T

سیناپس ایمونولوژیک برقرار کنند. بر اساس ساختار پروتئینی و عملکرد، دو فرم آنتی ژن

به نام‌های HLA کلاس I و کلاس II وجود دارد. عملکرد این سیستم بسیار حیاتی است

زیرا به ما توانایی مقابله با عفونت‌ها و دیگر اجزای مضر محیط اطراف را می‌دهد. این

سیستم از نقطه نظر تکاملی در ژنوم انسانی به عنوان سیستمی که بیشترین پلی مورفیسم

را در خود دارد شناخته شده است. همچنین این درجات متفاوت تکاملی منجر به ایجاد

پاسخ‌های ایمونولوژیک انحرافی در افراد خاصی می‌گردد که ماحصل آن بیماری‌های خود

ایمنی و در مورد داروها واکنش‌های حساسیتی هستند. HLA کلاس I شامل زیر خانواده
ی HLA-A ، HLA-B و HLA-C است، در حالی که HLA کلاس II شامل زیر
خانواده‌های HLA-DP ، HLA-DQ و HLA-DR می‌باشد.

بیان مسئله

بلوک دهلیزی بطنی اختلال هدایت ایмпالس است که به دلیل نقص آناتومیک یا عملکردی به صورت دائم یا موقت می‌تواند باشد. اینترفرنس یا بلوک می‌تواند در هر سطحی که ایмпالس هدایت می‌شود رخ بدهد ولی اغلب آنها بین گره سینوسی دهلیزی و دهلیز یا بین دهلیز و بطن یا داخل دهلیزی یا داخل بطنی بروز می‌کند. گاهی هم اختلال در خود گره سینوسی دهلیزی است که انواع آنها را در مجموع sick sinus syndrome اطلاق می‌کنند. در بلوک دهلیزی بطنی "درجه ی یک" ایмпالس‌های دهلیزی به بطن منتقل می‌شوند ولی فاصله PR در فرد بزرگسال بیش از ۰/۲ ثانیه می‌شود. گرچه PR طولانی علل دیگری نیز می‌تواند داشته باشد. بلوک بعضی از ایмпالس‌های دهلیزی به بطن در زمانی که اینترفرنس فیزیولوژیک وجود نداشته باشد بلوک درجه ۲ دهلیزی بطنی نامیده می‌شود. از نظر الکتروکاردیوگرافی نوع یک بلوک درجه ۲ به وسیله طولانی شدن پیشرونده PR که در نهایت به یک موج P هدایت نشده ختم می‌شود، مشخص می‌گردد. در حالی که نوع ۲ بلوک درجه ۲ قبل از بلوک موج P فاصله PR ثابت دارد. بلوک درجه سه یا کامل گره دهلیزی بطنی زمانی اطلاق می‌شود که هیچ فعالیت دهلیزی به بطن‌ها منتقل نشده و بنابراین بطن‌ها و دهلیزها به وسیله ضربان سازهای جداگانه‌ای کنترل شوند.

ضربان ساز دهلیزی می‌تواند سینوسی یا نابجا یا ناشی از یک نقطه جانکشن در بالای بلوک به صورت عقب گرد باشد و کانون بطنی هم معمولاً دقیقاً زیر ناحیه بلوک است و

می‌تواند در بالا و پایین دو شاخه شدن باندل هیس باشد که به نظر نسبت به محل‌هایی که دیستال تر و در سیستم هدایت بطنی قرار دارند با ثبات تر است. بلوک درجه سه گره دهلیزی-بطنی در واقع شدید ترین نوع اختلال در هدایت ایمپالس از طریق گره دهلیزی-بطنی می‌باشد(۳). مهمترین علل درجات مختلف بلوک گره دهلیزی-بطنی را می‌توان به دو دسته "فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک" و "علل ایاتروژنیک" تقسیم بندی کرد. از دسته اول: افزایش تون واگ، فیبروز و اسکروز سیستم هدایتی، بیماری ایسکمیک قلبی، کاردیومیوپاتی و میوکاردیت، بیماری‌های مادرزادی قلبی، بلوک AV فامیلیال، هیپرکالمی، بدخیمی اینفیلتراتیو، سندرم لوپوس نوزادی، هیپو یا هایپرتریوئیدی شدید، تروما، بیماری‌های نوروماسکولار دژنراتیو و از دسته دوم مصرف داروهایی مانند دیژیتال ها، بلوک کننده‌های کانال کلسیمی، بتا بلوکرها، آمیودارون، جراحی‌های قلب، catheter ablation، بستن Transcatheter، بستن نقص دیواره بین بطنی، alcohol septal ablation جهت کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک و... را نام برد (۴). برای بلوک گره دهلیزی-بطنی علامتدار یا بلوک درجه بالا (مثل Infrahisian، بلوک نوع ۲، بلوک درجه ۳ که به علت مادرزادی نباشد یا نوع مادرزادی علامتدار) permanent pacemaker درمان انتخابی است (۳).

MHC (Major Histocompatibility یا HLA (Human Leukocyte Antigen Complex) ناحیه‌ای روی کروموزوم ۶ (6p21i3) شده است، شامل کلاس‌های مختلفی از جمله HLAB27 است که نقش اساسی در استعداد ابتلا به تعدادی از بیماری‌های

خودایمی را دارد (۱-۲). شیوع آن در جمعیت عمومی در خاورمیانه ۸٪ و در کشورهای عربی نسبتاً کمتر بوده است؛ در امارات متحده عربی و کویت ۴٪، در عراق ۲/۱٪، در لبنان ۱/۴٪، در تونس ۳/۲٪، در سوریه ۱/۴٪ ولی در یمن ۱۷٪ بوده است (۵). در ایران در جمعیت عمومی شیوع HLAB27 ۳-۵٪ و در مطالعه دیگری ۴٪ به دست آمده است. (۵ & 11).

افزایش مورتالیت قلبی عروقی در بیماران اسپوندیلیت انکیلوزان به دلیل HLAB27 بیشتر دیده شده است. مشکلات قلبی عروقی فراوانی در ارتباط با HLAB27 بوده از جمله گشادی ریشه آئورت، رگورژیتاسیون درجه آئورت، رگورژیتاسیون درجه میترال، میوکاردیت، نارسایی قلبی، پریکاردیت، پریکاردیال افیوژن، بلوک هدایتی گره دهلیزی-بطنی و وجود J-wave (۶). اختلال هدایتی قلبی با اسپوندیلیت انکیلوزان و سایر بیماران HLAB27+ همراهی دارد.

بلوک هدایتی گره دهلیزی-بطنی ممکن است ابتدا متناوب باشد ولی بعد پیشرونده شود (۶).

بیماری هدایتی در بیماران مذکر شایع تر است، به طوریکه ۲۰٪ از مردانی که تحت permanent pacemaker قرار گرفته اند، حامل ژن HLAB27 هستند، مطالعات الکتروفیزیولوژیک نشان داده اند که سطح بلوک معمولاً در گره دهلیزی-بطنی است و فاسیکولار نیست. Atrial Fibrillation نیز ممکن است در بیماران دارای HLAB27 بیشتر اتفاق بیافتد (۶-۷).

با توجه به ارتباط مطرح شده بین بلوک گره دهلیزی-بطنی با ژن HLAB27، ما بر آن شدیم تا در این مطالعه فراوانی ژن HLAB27 را در بیماران complete heart block که تحت ضربان ساز دائم قرار گرفته اند را بررسی کنیم تا در صورت وجود شیوع بالای آن در جامعه خود، مطالعات تکمیلی از جمله پایش الکتروکاردیوگرافیک افراد HLAB27 مثبت را مد نظر قرار دهیم.

۱-۲ اهداف و فرضیات (OBJECTIVES & HYPOTHESIS)

هدف اصلی طرح: (GENERAL OBJECTIVES):

تعیین فراوانی ژن HLAB27 در بیماران که تحت ضربان ساز دائم قرار گرفته اند.

اهداف ویژه: (SPECIFIC OBJECTIVES):

- تعیین فراوانی ژن HLAB27 در بیماران که با بلوک کامل قلبی تحت ضربان ساز دائم قرار گرفته اند.
- تعیین فراوانی ژن HLAB27 در بیماران که با اختلال هدایتی بلوک درجه ۲ گره AV تحت ضربان ساز دائم قرار گرفته اند.
- تعیین فراوانی ژن HLAB27 در بیماران که با sick sinus syndrome تحت ضربان ساز دائم قرار گرفته اند.
- مقایسه ی فراوانی ژن HLAB27 در بیماران که با بلوک کامل قلبی تحت ضربان ساز دائم قرار گرفته اند با سایر اختلالات سیستم هدایت قلبی به جز بلوک کامل قلبی تحت ضربان ساز دائم قرار گرفته اند.

۱-۳ فرضیات (HYPOTHESIS):

- فراوانی ژن HLAB27 در بیماران بلوک کامل قلبی که تحت ضربان ساز دائم قرار گرفته اند چقدر است؟
- فراوانی ژن HLAB27 در بیماران که با اختلال هدایتی بلوک درجه ۲ گره AV تحت ضربان ساز دائم قرار گرفته اند چقدر است؟

- فراوانی ژن HLAB27 در بیماران sick sinus syndrome که تحت ضربان ساز دائم قرار گرفته اند چقدر است؟
- مقایسه ی فراوانی ژن HLAB27 در بیماران در گروههای مختلف اختلالات سیستم هدایتی قلبی که تحت ضربان ساز دائم قرار گرفته اند چگونه است؟

۴-۱ محدودیت‌های پژوهش:

- عدم پرداخت هزینه‌های طرح
- تغییر هزینه‌های آزمایشات
- عدم همکاری بیماران جهت انجام آزمایشات
- عدم وجود دقیق و صحیح اطلاعات بیماران

فصل دوم:

زمینه و پیشینه تحقیق

۲-۱ مروری بر مطالعات انجام شده:

- در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۸۳ توسط Bergfieldt در کشور سوئد روی ۲۲۳ بیمار مذکر که تحت permanent pacemaker قرار گرفته بودند انجام شد، تظاهرات بالینی و یافته‌های الکتروکاردیوگرافیک تمام بیماران با بیماری روماتولوژیک مرتبط با HLA B27 (اسپوندیلوآرتريت سرونگاتیو) تجزیه و تحلیل گردید. ۲۸ بیمار (۱۲/۶٪) معیارهای ورود برای اسپوندیلوآرتريت سرونگاتیو را پر کردند؛ ۱۵ نفر اسپوندیلیت انکلیوزان داشتند. ۲۲ نفر (۸۵٪) از ۲۶ بیماری که HLA مثبت بودند، نوع B27 داشتند. بیماران با برادی آریتمی شدید مرتبط با اسپوندیلوآرتريت سرونگاتیو بخش بزرگی از ۲۲۳ مرد با pacemaker دائمی را شامل می‌شدند. شیوع بالای رگورژیتاسیون آئورت و تمام انواع برادی آریتمی‌ها یافت گردید. ۲۰ بیمار نیز بلوک کامل قلبی داشتند (۸).

- در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۸۸ توسط Bergfieldt و همکاران در کشور سوئد روی ۹۱ بیمار با Lone Aortic Regurgitation، انجام گرفت، HLA-typing و معاینه بالینی انجام شد. HLA B27 مرتبط با پروسه بیماری‌های التهابی که احتمالاً به دلیل بیماری زمینه‌ای بوده است، در ۱۵ تا ۲۰ درصد بیماران یافت شد. به علاوه HLA B27 در ۸۸٪ بیماران مردی که رگورژیتاسیون آئورت و اختلال شدید سیستم هدایتی را با هم داشتند مثبت بوده است. آن‌ها چنین پیشنهاد دادند که این سندرم قلبی باید به عنوان سندرم مرتبط با HLA B27 در نظر گرفته شود که گاهی با اسپوندیلیت انکلیوزان یا بیماری ریتر بروز

می‌یابد و گاهی اوقات بدون بیماری روماتولوژیک ظاهر می‌گردد. بنابراین این مارکر نه تنها به عنوان ریسک فاکتور برای گسترش بیماری‌های روماتولوژیک است، بلکه برای رگورژیتاسیون آئورتی اکتسابی و ناهنجاری‌های شدید سیستم هدایتی نیز مطرح است (۹).

- مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۳ توسط Bruges-Armas و همکاران انجام شد. ۷۶ مرد و ۵۱ زن با میانگین سنی ۷۳ سال با pacemaker دائمی از نظر بالینی برای وجود اسپوندیلوآرتریت ارزیابی شدند. برای تمام آن‌ها رادیوگرافی پلوپیس و نمونه خون برای تعیین HLA B27 گرفته شد. ۵۰ مرد و ۸۰ زن با میانگین سنی ۵۳ سال که مبتلا به استئوپروز مهره‌ها بودند، به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند و نمونه خون برای HLA B27 از آن‌ها گرفته شد. ۸۱ بیمار شواهد اختلال هدایتی دهلیزی بطنی داشتند و بقیه بیماران به دلایل دیگری تحت pacemaker گذاری قرار گرفته بودند (فیبریلاسیون بطنی، فلوتر بطنی، sick sinus syndrome، بیماری‌های مادرزادی). ۲ بیمار با pacemaker ساکروایلئیت دوطرفه داشتند؛ یکی از بیماران مرد ۵۶ ساله با سابقه جراحی نارسایی آئورت حدود ۴ سال قبل بود که بلوک کامل دهلیزی بطنی داشت. HLA B27 برای این بیمار مثبت بود اما سابقه یا شواهدی از درد کمر التهابی یا اسپوندیلیت را در معاینه و X-ray نمی‌داد. بیمار دیگر مرد ۷۲ ساله با HLA B27 مثبت بود که کمردرد التهابی و اسپوندیلیت شدید داشت. ناهنجاری قلبی زمینه‌ای در این فرد موبیتز تیپ ۲ بود. بر اساس کرایتریای ESSG شیوع اسپوندیلوآرتریت ۰/۸ درصد بود. HLA B27 در ۶

بیمار (۵٪) با pacemaker دائمی و ۹ بیمار (۷٪) گروه کنترل مثبت بود. در این مطالعه HLA B27 در بیماران با pacemaker دائمی به نسبت گروه کنترل بیشتر نبود (۱۰).

- Tolat و همکارانش در سال ۲۰۱۰ مطالعه‌ای را به چاپ رساندند که در آن یک مرد ۴۳ ساله با برادی کاردی علامتدار و فلوتر دهلیزی از چند ماه قبل تشخیص HLA B27 مثبت مرتبط با اسپوندیلوآرتروپاتی برای وی گذاشته شده بود. بیمار بستری گردید و تحت ارزیابی الکتروفیزیولوژی و ablation برای فلوتر دهلیزی قرار گرفت و pacemaker برای وی گذاشته شد. در بررسی‌ها ساختار قلبی وی نرمال بود و به طور قوی نشان داده شد که HLA B27 مرتبط با اسپوندیلوآرتروپاتی مسئول تظاهرات قلبی وی است. مرور مطالعات نیز نشان داد که اسپوندیلوآرتروپاتی‌های HLA B27 مثبت با بلوک قلبی در بیماران سالم می‌تواند مرتبط باشد (۱۱).

فصل سوم:

روش اجرای تحقیق

۳-۱ نوع پژوهش:

Cross sectional analytical descriptive study

۳-۲ جامعه پژوهش و روش نمونه گیری

این مطالعه توصیفی تحلیلی بصورت مقطعی در مدت زمان مشخص از مهر ۱۳۹۲ تا مهر ۱۳۹۳ به بررسی شیوع ژن HLAB27 در بیماران با گروه‌های مختلف اختلالات سیستم هدایتی قلبی که در بازه زمانی فوق به مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا مراجعه کرده بودند و به دلیل اندیکاسیون تحت تعبیه ضربان ساز دائم قرار گرفتند، پرداخت.

۳-۳ ابزار و روش گردآوری اطلاعات:

برای کلیه بیماران مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا دچار اختلالات سیستم هدایتی قلبی که تحت ضربان ساز دائم قرار گرفتند و واجد شرایط ورود به مطالعه بودند، پس از توضیح کامل فرایند و اخذ رضایتنامه کتبی، پرسشنامه‌ای پر شد که در آن اطلاعات دموگرافیک، نوع بیماری سیستم هدایتی قلبی، فاکتورهای خطر و ... وارد گردید. سپس به آزمایشگاه معتبر (کلیه بیماران به یک آزمایشگاه) جهت اخذ نمونه سرم ارجاع شدند تا بررسی ژن ذکر شده با استفاده از کیت‌های واحد و روش یکسان انجام شود.

معیارهای ورود به مطالعه: کلیه بیماران مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا دچار اختلالات سیستم هدایتی قلبی که تحت ضربان ساز دائم قرار گرفتند.

معیارهای خروج از مطالعه:

۱- بیمارانی که به دنبال انجام جراحی قلبی در همان نوبت بستری دچار اختلال سیستم هدایتی و تحت permanent pacemaker قرار گرفتند.

۲- بیمارانی که به دنبال catheter ablation در همان نوبت بستری دچار اختلال سیستم هدایتی و تحت permanent pacemaker قرار گرفتند.

۳-۴ روش تجزیه و تحلیل داده ها:

داده‌ها پس از جمع آوری توسط نرم افزار آماری SPSS16 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای بیان ویژگی‌های بیماران از آمار توصیفی نظیر شاخص‌های مرکزی، پراکندگی و توزیع فراوانی و برای مقایسه متغیرهای کیفی در دو گروه از آزمون کای دو، فیشر و Mann Whitney U استفاده شد. مقدار p کمتر از 0.05 معنی دار تلقی گردید.

۳-۵ ملاحظات اخلاقی :

پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، کلیه بیماران در جریان چگونگی انجام طرح قرار گرفته و به سؤالات آن‌ها پاسخ داده شد. سپس از تمامی آن‌ها رضایت نامه کتبی آگاهانه جهت شرکت در طرح اخذ گردید. اطلاعات بیماران محرمانه بود و بدون ذکر نام گزارش گردید. همچنین هیچگونه هزینه اضافی به بیماران تحمیل نگردید.

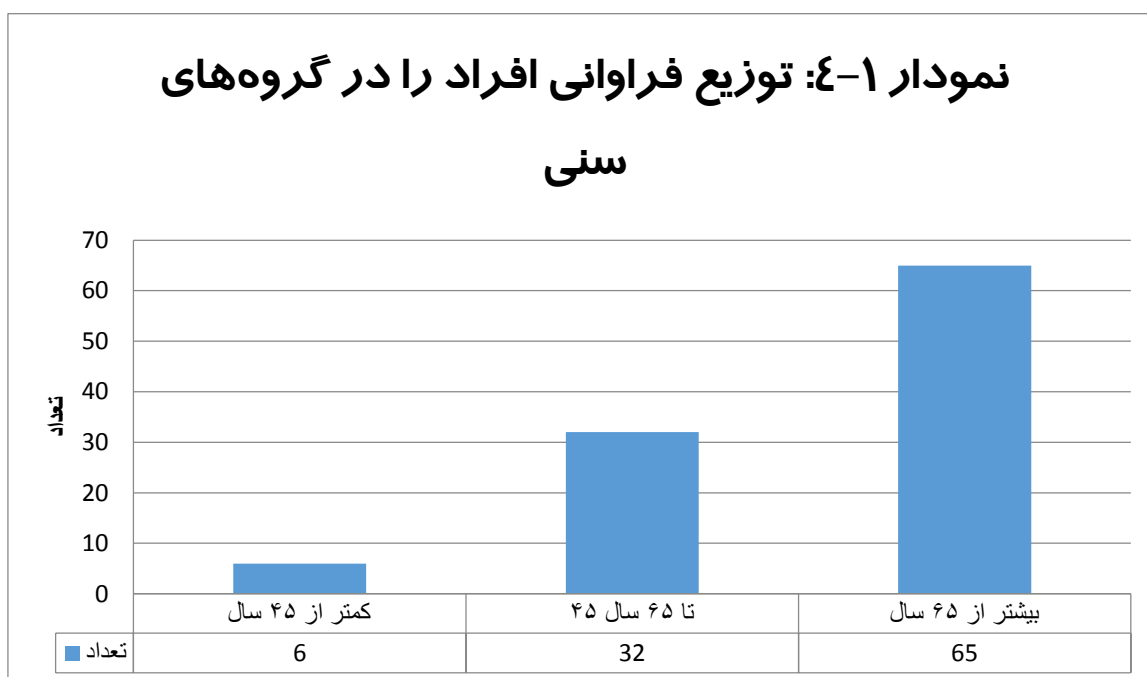
فصل چهارم:

نتایج تحقیق

۱-۴- یافته های پژوهش:

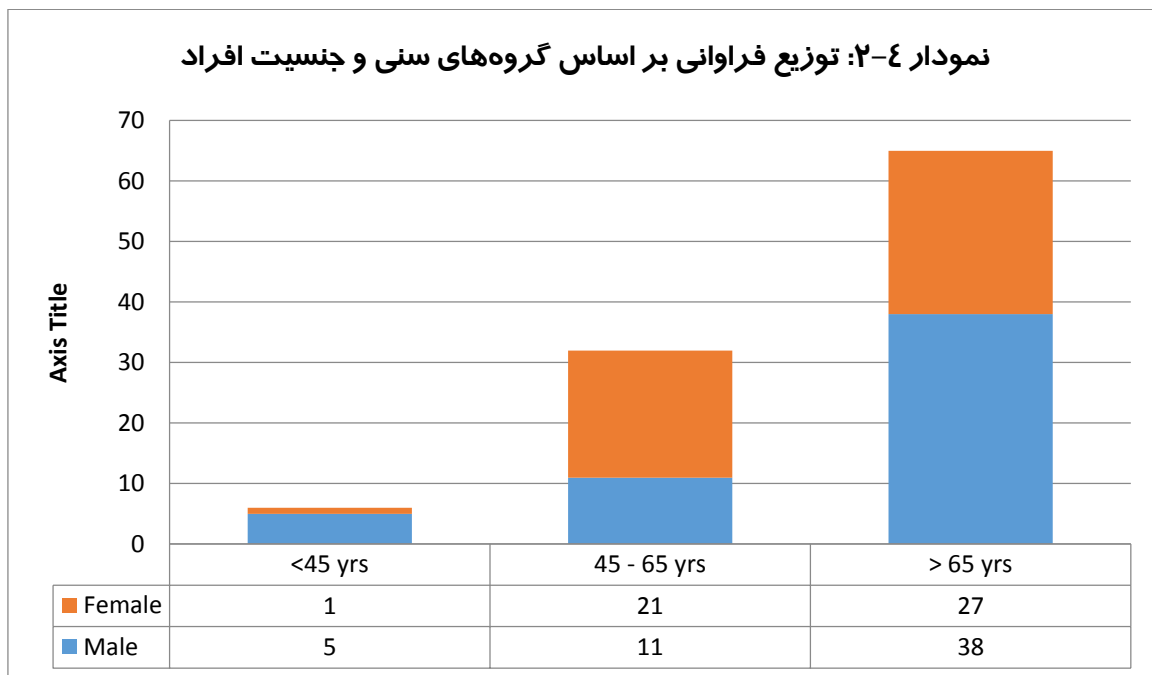
در این مطالعه ۱۰۳ نفر بررسی شدند که به طور کلی دارای میانگین سنی ۶۷/۰۱ سال بودند که دارای انحراف معیار ۱۴/۳۲ بود. میانه سنی افراد ۶۸ سال بود. کمترین سن افراد ۲۳ سال و بیشترین سن ۸۹ سال بود.

توزیع فراوانی در بین گروه‌های سنی جوان، میانسال و سالخورده به صورت زیر بود. نمودار ۱-۴ توزیع فراوانی افراد را در گروه‌های سنی مختلف نشان می‌دهد.



در این مطالعه از ۱۰۳ بیمار مورد بررسی ۵۴ نفر معادل ۵۲/۴ درصد افراد مورد بررسی مرد و ۴۹ نفر معادل ۴۷/۶ درصد افراد را زنان به خود اختصاص می‌دادند. توزیع فراوانی افراد بر اساس جنسیت و گروه‌های سنی طی آنالیز با مجذور کای نشان داد که در همه گروه‌های سنی مردان بخش عمده‌ای از بیماران را به خود اختصاص داده بودند ولی با افزایش سن از این درصد کاسته می‌شد که این اختلاف از نظر آماری معنادار است ($P=0.034$).

نمودار ۲-۴ توزیع فراوانی افراد را بر اساس گروه‌های سنی از نظر جنسیت نشان می‌دهد.



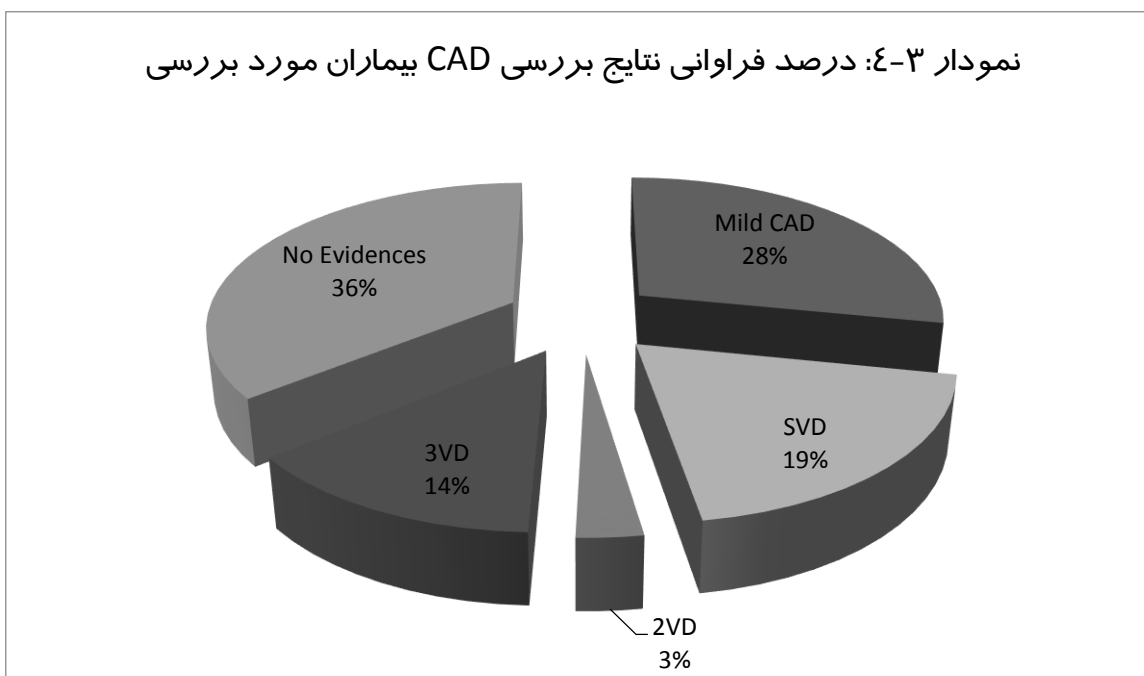
در مطالعه ما ۲۰ نفر از ۱۰۳ نفر معادل ۱۹/۴ درصد افراد سیگار مصرف می‌کردند. همچنین ۱۲ نفر (۱۱/۷ درصد) از افراد جامعه مورد بررسی مواد مخدر را به صورت مداوم مصرف می‌کردند.

در خصوص توزیع افراد از نظر بیماری‌های زمینه‌ای نیز مشاهده شد که ۷۵ نفر از افراد مورد بررسی دیابت نداشتند و فقط ۲۷/۲ درصد ایشان یعنی ۲۸ نفر مبتلا به دیابت قندی بودند. این در حالی بود که ۶۹ نفر مبتلا به پرفشاری خون یا هایپرتنشن بودند که معادل ۶۷ درصد ایشان می‌شد و ۳۴ نفر باقی مانده مبتلا نبودند.

بیماران مورد بررسی ۷۴ نفر داروی اثر گذار بر روی سیستم هدایت قلبی مصرف نمی‌کردند ولی باقی بیماران یعنی ۲۸ نفر (۲۷/۲٪) دیگر داروی متاثر بر سیستم هدایت قلبی شامل بتا بلوکرها و آنتی آریتمی‌ها را مصرف می‌کردند. لازم به ذکر است که بررسی الکتروفیزیولوژی جهت تعبیه ضربان‌ساز پس از تأیید اختلال بدنبال قطع دارو و طی شدن حداقل ۵ نیمه عمر دارو انجام شد.

سابقه بیماری‌های ایسکمیک قلبی در ۶۶ نفر از ایشان مشاهده شد که معادل ۶۴/۱ درصد جامعه مورد بررسی بوده است. ۳۷ نفر (۳۵/۹٪) نیز سابقه‌ای از بیماری‌های ایسکمیک قلبی بیان نمی‌کردند.

نمودار ۳-۴ توزیع بیماری ایسکمیک قلبی افراد را بر اساس یافته‌های آنژیوگرافی، تست‌های غیر تهاجمی یا مدارک قلبی بیمار مندرج در پرونده نشان می‌دهد. غالب بیماران درگیری کرونر خفیف (Mild CAD or Mild Ischemia) داشتند (۲۹ نفر) و پس از آن درگیری یک رگ تنهای کرونر (۲۰ نفر) قرار داشت. درگیری دو رگ و سه رگ به ترتیب در ۳ و ۱۴ نفر دیده شد. در ۳۷ نفر مورد شناخته شده CAD نبودند. لازم به ذکر است موارد ایسکمی خفیف نیز مشابه بیماری عروق کرونر خفیف در نظر گرفته شد. همچنین موارد ایسکمی شدید نیز معادل درگیری سه رگ خونی فرض گردید.

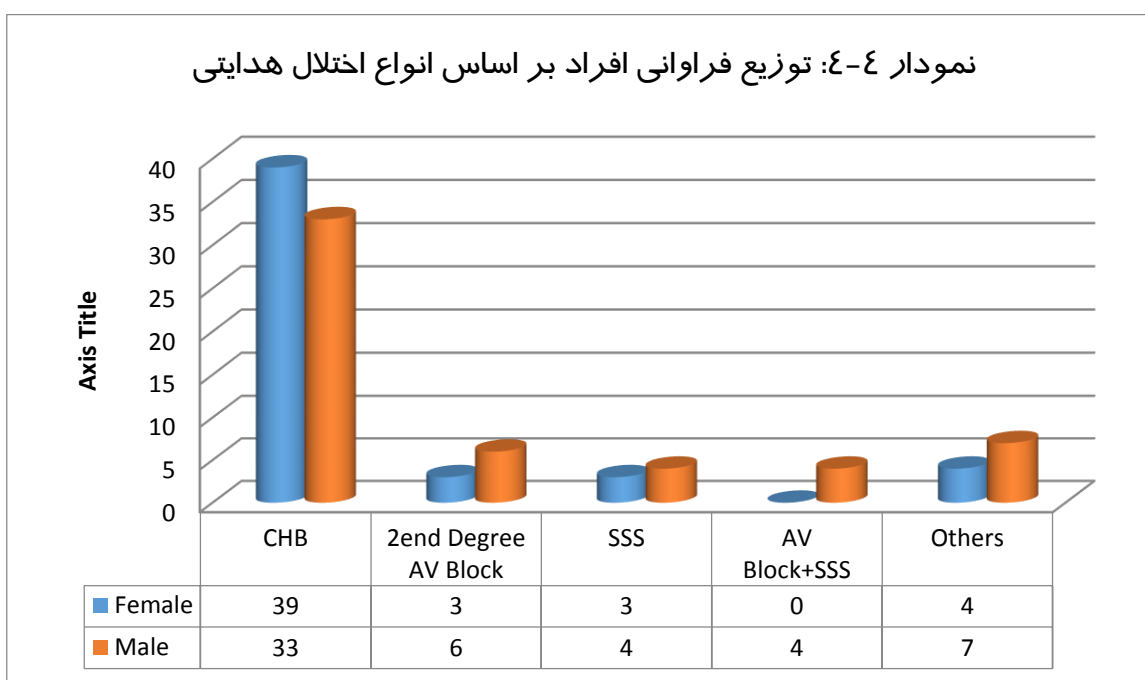


در این مطالعه مشاهده شد که ۱۹ نفر سابقه عمل جراحی بر روی قلب داشتند. از این تعداد که ۱۸/۴ درصد کل جامعه مورد بررسی را به خود اختصاص می‌دادند؛ ۱۲ نفر عمل جراحی CABG داشتند (۱۱/۷٪). پس از آن به ترتیب MVR، AVR و جراحی بستن ASD به میزان ۲ نفر (۱/۹٪)، ۴ نفر (۳/۹٪) و ۱ نفر (۱٪) در افراد انجام شده بود.

در بررسی ریگورژیتاسیون دریچه آئورت، مشاهده شد از ۱۰۳ نفر مورد بررسی ۵۹ نفر درگیری نداشتند. ۴۴ نفر باقی مانده (۴۲/۷٪) درگیری دریچه آئورت به صورت ریگورژیتاسیون دریچه آئورت داشتند.

در بررسی شدت درگیری دریچه آئورت بر اساس ریگورژیتاسیون این دریچه مشاهده شد که ۳۶ نفر درگیری در حد خفیف داشتند و ۸ نفر به صورت متوسط درگیری را نشان داده بودند.

بلوک کامل قلبی در ۷۲ بیمار (۶۹/۹٪) مورد بررسی مشاهده شد. ۹ نفر (۸/۷٪) بلوک درجه دو گره AV را داشتند و ۷ نفر (۶/۸٪) سندروم سینوس بیمار (SSS) را داشتند. ۱۱ بیمار سایر درجات بلوک AV یا بلوک فاسیکولار به همراه فاصله HV طولانی داشتند. مشاهده شد که در ۶ نفر درگیری گره AV و SSS به طور همزمان وجود دارد. نمودار ۴-۴ توزیع افراد را بر اساس اختلال هدایتی موجود در بیماران بر اساس جنسیت ایشان را نشان می‌دهد که در بررسی آماری تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P=0.182$).



در این مطالعه مشاهده شد که HLA-B27 در ۹۷ بیمار مبتلا به اختلالات هدایتی وجود نداشته است و فقط در ۶ نفر معادل ۵/۸ درصد افراد وجود داشته است. توزیع فراوانی این ژن بر اساس انواع اختلالات هدایتی در جدول ۱-۴ زیر نشان داده شده است. بر اساس آنالیز آماری کای دو توزیع بیماری‌های هدایتی در بیماران بر اساس داشتن یا نداشتن ژن HLA-B27 از نظر آماری معنادار نمی باشد و تفاوتی وجود ندارد. با این وجود بیشتر افراد یعنی معادل ۵۰ درصد افرادی که HLA-B27 دارند بلوک کامل قلبی داشتند. پس از آن ۳۳/۳ درصد یعنی معادل ۲ نفر درگیری SSS داشتند.

جدول ۱-۴: توزیع فراوانی افراد بر اساس تظاهر HLA-B27 و انواع اختلال هدایتی قلبی

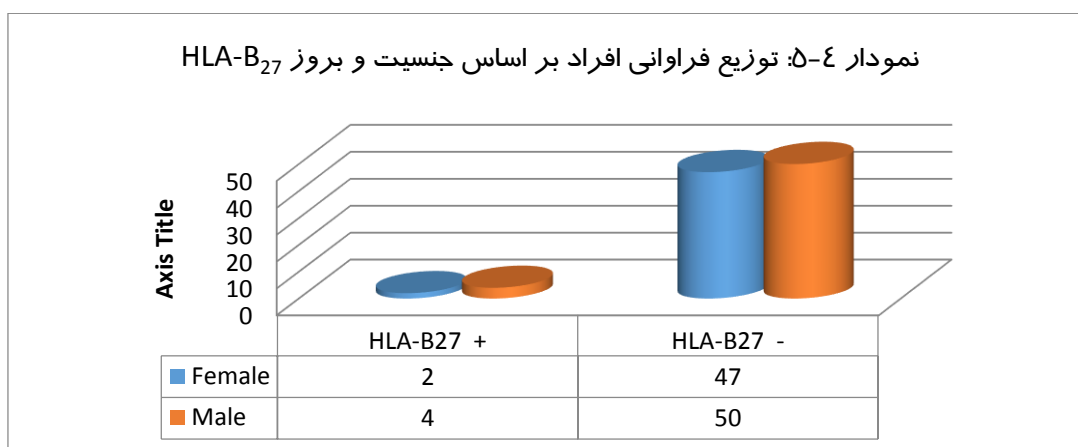
		Conductive Disorder					Total	
		CHB	AV Block	SSS	AV Block+SSS	Others		
HLA-B27	Do not Have	Count	69	9	5	4	10	97
		% within HLA-B27	71.1%	9.3%	5.2%	4.1%	10.3%	100.0%
		% within Conductive Disorder	95.8%	100.0%	71.4%	100.0%	90.9%	94.2%
		% of Total	67.0%	8.7%	4.9%	3.9%	9.7%	94.2%
	Had	Count	3	0	2	0	1	6
		% within HLA-B27	50.0%	0.0%	33.3%	0.0%	16.7%	100.0%
		% within Conductive Disorder	4.2%	0.0%	28.6%	0.0%	9.1%	5.8%
Total	% of Total	2.9%	0.0%	1.9%	0.0%	1.0%	5.8%	
	Count	72	9	7	4	11	103	
	% within HLA-B27	69.9%	8.7%	6.8%	3.9%	10.7%	100.0%	
	% within Conductive Disorder	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
	% of Total	69.9%	8.7%	6.8%	3.9%	10.7%	100.0%	

توزیع فراوانی افراد بر اساس بروز HLA-B₂₇ و ریگورژیتاسیون دریچه آئورت در جدول ۲-۴ نشان داده شده است. در بررسی آماری این موضوع نیز مشاهده شد که بر اساس آزمون کای دو تفاوت آماری در توزیع فراوانی افراد به طور معناداری وجود دارد. در واقع افرادی که HLA-B₂₇ دارند غالباً دارند ریگورژیتاسیون دریچه آئورت هستند.

جدول ۲-۴: توزیع فراوانی افراد بر اساس بروز HLA-B₂₇ و ابتلا به ریگورژیتاسیون دریچه آئورت

		Aorta Valve Regorgitation		Total	P Value	
		Do not Have	Had			
HLA-B ₂₇	Do not Have	Count	58	39	97	0.05
		% within HLA-B ₂₇	59.8%	40.2%	100.0%	
		% within Aorta Valve Regorgitation	98.3%	88.6%	94.2%	
		% of Total	56.3%	37.9%	94.2%	
	Had	Count	1	5	6	
		% within HLA-B ₂₇	16.7%	83.3%	100.0%	
		% within Aorta Valve Regorgitation	1.7%	11.4%	5.8%	
		% of Total	1.0%	4.9%	5.8%	
Total	Count	59	44	103		
	% within HLA-B ₂₇	57.3%	42.7%	100.0%		
	% within Aorta Valve Regorgitation	100.0%	100.0%	100.0%		
	% of Total	57.3%	42.7%	100.0%		

در این مطالعه به طور جداگانه بروز HLA-B₂₇ بر اساس جنسیت در بیماران تحت ضرباساز مورد ارزیابی قرار گرفت که در نمودار زیر نشان داده شد که حائز تفاوت آماری معنادار نبود. با این وجود توزیع فراوانی HLA-B₂₇ در گروه مردان بیشتر از گروه زنان بود.



فصل پنجم :

بحث و بررسی یافته ها

۱-۵ بحث و تفسیر نتایج:

حدود ۲ تا ۱۰ درصد بیماران مبتلا به AS دارای تظاهرات قلبی می‌باشند. از سوی دیگر امروزه به خوبی پذیرفته شده است که بیماری AS نه تنها با پاتولوژی‌های آئورت، بلکه خطر نقص‌های هدایتی، ریگورژیتاسیون‌های دریچه‌ای و کاردیوپاتی‌ها نیز ارتباط دارد (۱۲-۱۹). بیان می‌شود که HLA-B₂₇ که در بسیاری از بیماران اسپوندیلیت انکیلوزان وجود دارد و عامل و مسبب اصلی در تظاهرات قلبی این بیماران می‌باشد (۸، ۱۲). این تفکر محققان را بر آن داشت که به بررسی اثر این متغیر در بیماری‌های قلبی عروقی پردازند (۸). در واقع این برگلد بود که برای اولین بار به بررسی این موضوع پرداخت که آیا HLA-B₂₇ به تنهایی هم با اختلالات هدایتی قلبی همراهی دارد یا نه. ایشان با توجه به افزایش شیوع بیماری اسپوندیلیت انکیلوزان و دیگر بیماری‌های روماتولوژیک وابسته با HLA-B₂₇ که در مردان جوان تحت درمان با ضربانساز قلبی قرار می‌گرفتند این نظریه را مطرح کرد که شاید HLA-B₂₇ به تنهایی و نه در غالب بیماری روماتولوژیکی با این اختلالات همراهی دارد (۲۰).

پیش از این نشان داده شده است که HLA-B₂₇ در ۱۵ تا ۲۰ درصد افرادی که ضربانساز قلبی برای ایشان تعبیه می‌گردد مثبت می‌باشد و در واقع بیان می‌گردد (۲۱). البته این یافته در مطالعه ما بسیار کمتر یافت شد به طوری که فقط در ۵/۸ درصد بیماران یعنی ۶ نفر HLA-B₂₇ مثبت یافت شد. البته پیش از این مطالعات شیوع و بروز HLA-B₂₇ در جامعه ایرانی را کمتر از دیگر نقاط جهان گزارش کرده اند که شاید بروز کمتر این پدیده در

جامعه مورد بررسی ما به این علت باشد. علوی در مطالعه خود بروز HLA-B₂₇ را در گروه کنترل مورد بررسی که افراد سالم بودند ۷ درصد بیان نموده است (۲۲). ادیب و حسینی در مطالعه خود مربوط به سال ۱۳۷۳ شیوع HLA-B₂₇ در جامعه کنترل را ۸/۶٪ بیان نمود (۲۳). البته به طور کلی فراوانی HLA-B₂₇ در جامعه ایرانی ۲/۵ تا ۵ درصد گزارش شده است (۲۴-۲۵). که با در نظر گرفتن این درصد مشاهده می‌شود که شیوع این نوع HLA در بین بیماران تحت ضربان ساز قلبی بیشتر می‌باشد که این یافته در مطالعات دیگر نیز تأیید شده است.

برگفلد نیز در مجموعه مطالعات خود در این خصوص مشاهده نمود که درصد بالایی از بیماران سرونگاتیو آرتريت و با نسبت بیشتر در بیماران دارای HLA-B₂₇ نیاز به ضربانساز دائم بیشتر می‌باشد. ایشان در مطالعه‌ای دیگر نشان داد که ۱۷ درصد بیماران تحت ضربانساز دارای HLA-B₂₇ هستند در حالی که در جامعه کنترل فقط ۶ درصد تحت تعبیه ضربانساز قرار گرفتند (۲۰). وی در این مطالعه نشان داد که به طور معناداری بلوک کامل قلبی در افراد +HLA-B₂₇ بیشتر رخ می‌دهد. اگرچه در مطالعه ما نیز همچون مطالعه برگفلد بلوک کامل قلبی بیشتر در افراد HLA-B₂₇ وجود داشت ولی این یافته دارای ارزش آماری معنادار نشد. همچنین بروز و وجود HLA-B₂₇ در مطالعه ما بسیار کمتر از مطالعه برگفلد بود؛ که همانطور که در بالا توضیح داده شد بروز HLA-B₂₇ در جامعه ما بسیار کمتر از جامعه مورد بررسی برگفلد است. براگس-آرماس و همکارانش در مطالعه‌ای با هدف مشابه مطالعه ما انجام دادند مشاهده کردند که ۵٪ از بیماران

تحت ضربانساز قلبی دارای HLA-B₂₇ هستند که مشابه مطالعه ما بود. همچنین انواع اختلالات هدایتی مشاهده شده در بین جمعیت مورد مطالعه را مشابه مطالعه ما یافتند اما شیوع CHB کاملاً متفاوت بود و از ۶ بیمار با HLA-B₂₇ مثبت در این مطالعه فقط ۱ نفر CHB داشت (۱۰).

برگلد در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۸۳ اجرا و چاپ شده بود بیان می‌کند که احتمالاً پاتوفیزیولوژی این رخداد مشابه پاتوفیزیولوژی بیماری‌های قلبی در اسپوندیلیت انکیلوزان است (۲۰). برگلد به این راضی نشد و بیماران را تحت بررسی الکتروفیزیولوژی قرار داد. ایشان و همکارانش نشان دادند که در بیماری‌های مرتبط با HLA-B₂₇ بیماری‌های بلوک دهلیزی-بطنی در گره دهلیزی-بطنی واقع شده اند در حالی که سیستم هدایتی به طور وسیعی متاثر می‌شود. ایشان در انتهای مطالعه خود بیان می‌کند که HLA-B₂₇ یکی از علل بلوک دهلیزی-قلبی با درجه بالا علی‌الخصوص در موقعیت فوق-رشته‌های هیس علاوه بر انفارکتوس تحتانی، مسمومیت با دیجیتالیس و بلوک قلبی مادرزادی می‌باشد (۲۱). ما نیز نشان دادیم که از ۶ بیمار ۳ نفر بلوک قلبی و ۱ نفر بلوک فاسیکولار داشت که در مجموع ۶۶/۷٪ از بیماران را افراد با بلوک دهلیزی-بطنی درجه بالا یا فاسیکولار داشتند. البته در مطالعه ما از نظر آماری تفاوتی بین توزیع فراوانی افراد و انواع اختلال هدایتی وجود نداشت.

در ادامه فعالیت‌ها و تحقیقات ایشان متوجه شدیم که تظاهرات اختلالات هدایتی قلب در زنان HLA-B₂₇ مثبت و منفی تفاوت آماری ندارند (۲۶). مطالعه ما نیز همسو با مطالعه

برگلد نشان داد که تفاوتی از نظر توزیع فراوانی افراد دارای HLA-B₂₇ و جنسیت ایشان وجود ندارد.

نهایتاً توضیح پاتوفیزیولوژیکی تاکنون جهت چگونگی نقش آفرینی HLA-B₂₇ و بروز اختلالات هدایتی ارائه نشده است. با این وجود، در خصوص این پدیده تا کنون دو تئوری بیان شده است. اولین تئوری بازگو می‌کند که شاید این پدیده بدنبال آنومالی در شریان گره دهلیزی-بطنی باشد. دومین تئوری نیز بیان می‌کند که شاید HLA-B₂₇ با التهاب سپتوم دهلیزی-بطنی ارتباط دارد (۲۷).

در نهایت مطالعه ما نشان داد که بروز و بیان HLA-B₂₇ در بیماران دارای HLA-B₂₇ و یا بدون آن در افراد تحت تعبیه ضربانساز قلبی تفاوت آماری ندارد. پیش از این برگس-آرماس نیز چنین یافته‌ای را بدست آورده بود که همسو با مطالعه ما می‌باشد (۱۰). به طور جانبی در این مطالعه توزیع فراوانی ریگوژیتاسیون آئورت و همزمانی آن با HLA-B₂₇ مورد بررسی قرار گرفت که همسو با مطالعات پیشین مشاهده شد (۲۷) که ارتباط آماری دارد و در واقع بروز AI در افراد HLA-B₂₇ مثبت بیشتر است.

۵-۲ کاربرد یافته ها:

مطالعه ما نشان داد که توزیع فراوانی افراد HLA-B₂₇ مثبت در افراد تحت ضربانساز قلبی از نظر آماری تفاوت معناداری با افراد HLA منفی مشاهده نمی شود ولی بروز این ژنوتیپ با بروز ریگوژیتاسیون آئورت همراهی دارد. از این رو توصیه میگردد که در مطالعات آتی به طور جامع تر به این موضوع پرداخته شود که افرادی که AI دارند پس از رد علل دیگر مانند بیماری‌های روماتیسمی توزیع فراوانی HLA-B₂₇ بررسی گردد.

۵-۳ پیشنهادات:

این مطالعه در حجم نمونه کمی اجرا شد و در محدود شهرستان قزوین بود که توصیه می‌گردد در طرح‌های آتی طرح مشابهی به صورت چند مرکزی در سراسر ایران با حجم نمونه مطلوب تر اجرا گردد.

منابع و ماخذ (Reference):

1. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. 10th edition. ed2015.
2. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed2012.
3. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed2012. p. 817-23.
4. Uptodate19.3 , etiology of atrioventricular block article.
5. Abdelrahman MH, Mahdy S, Khanjar IA, Siam AM, Malallah HA, Al-Emadi SA, et al. Prevalence of HLA-B27 in Patients with Ankylosing Spondylitis in Qatar. International journal of rheumatology. 2012;2012:860213.
6. Vinsonneau U, Brondex A, Mansourati J, Saraux A, Cornily JC, Arles F, et al. Cardiovascular disease in patients with spondyloarthropathies. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 2008 Jan;75(1):18-21.
7. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed2012. p. 1884.
8. Bergfeldt L. HLA B27-associated rheumatic diseases with severe cardiac bradyarrhythmias. Clinical features and prevalence in 223 men with permanent pacemakers. The American journal of medicine. 1983 Aug;75(2):210-5.
9. Bergfeldt L, Insulander P, Lindblom D, Moller E, Edhag O. HLA-B27: an important genetic risk factor for lone aortic regurgitation and severe conduction system abnormalities. The American journal of medicine. 1988 Jul;85(1):12-8.
10. Bruges-Armas J, Lima C, Simas Lopes D, Schneider V, Paisana Lopes JP, Ferreira Gomes A, et al. HLA-B27 in patients with a permanent pacemaker. Annals of the rheumatic diseases. 2003 Oct;62(10):1018.
11. Tolat A, Krishnan S, Lippman N, Dell'Orfano J, Berns E. Advanced heart block and atrial flutter in a patient with HLA B27 spondyloarthropathy. Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2010 Jun;12(6):903-4.
12. Moyssakis I, Gialafos E, Vassiliou VA, Boki K, Votteas V, Sfrikakis PP, et al. Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with ankylosing spondylitis. Scand J Rheumatol. 2009 May-Jun;38(3):216-21.
13. Astrup EC. [Transient bundle-branch block and ankylosing spondylitis in a patient with sound (?) heart]. Nord Med. 1950 Apr 28;43(17):710-1.
14. Julkunen H, Luomanmaeki K. Complete Heart Block in Rheumatoid (Ankylosing) Spondylitis. Acta medica Scandinavica. 1964 Oct;176:401-5.
15. Boujot MA. [Heart involvement during ankylosing spondyloarthritis]. Rhumatologie. 1965 Jun-Jul;17(6):239-48.
16. Weed CL, Kulander BG, Massarella JA, Decker JL. Heart block in ankylosing spondylitis. Arch Intern Med. 1966 Jun;117(6):800-6.
17. Bottiger LE, Edhag O. Heart block in ankylosing spondylitis and uropolyarthritis. British heart journal. 1972 May;34(5):487-92.
18. Bacci G, Figus E. [Heart in ankylosing spondyloarthritis: case report and review of literature]. Chir Organi Mov. 1974;61(3):319-40.

19. Harvey DB, Hollenberg M, Kunkel F, Scheinman MM. Ankylosing spondylitis with complete heart block. *Arch Intern Med.* 1976 Sep;136(9):1046-50.
20. Bergfeldt L, Moller E. Complete heart block--another HLA B27 associated disease manifestation. *Tissue antigens.* 1983 May;21(5):385-90.
21. Bergfeldt L, Vallin H, Edhag O. Complete heart block in HLA B27 associated disease. Electrophysiological and clinical characteristics. *British heart journal.* 1984 Feb;51(2):184-8.
22. Alavi SM, Seraj MS, Etemadi A, Moradzadegan H. Frequency of HLA-B27 antigen in Iranian patients with brucellosis and it's relationship with osteoarticular complication. *Pak J Med Sci.* 2009;25(2):253-6.
23. Adib KM, Hosseini H. Association of HLA_B27 with ankylosing spondylitis in Isfahan, Iran. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran.* 1994;8(3):159-61.
24. Owlia M-B, Eley AR. Is the role of Chlamydia trachomatis underestimated in patients with suspected reactive arthritis? *International journal of rheumatic diseases.* 2010;13(1):27-38.
25. Khan MA. HLA-B27 and its pathogenic role. *J Clin Rheumatol.* 2008 Feb;14(1):50-2.
26. Bergfeldt L, Moller E. Pacemaker treated women with heart block have no increase in the frequency of HLA-B27 and associated rheumatic disorders in contrast to men--a sex linked difference in disease susceptibility. *The Journal of rheumatology.* 1986 Oct;13(5):941-3.
27. Momeni M, Taylor N, Tehrani M. Cardiopulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *International journal of rheumatology.* 2011;2011:728471.

Abstract

Title: The prevalence of HLAB27 in patients with conductive system disturbance implanted permanent pacemaker in Bualisina hospital during 1392-1393

Supervisor: Dr. Morteza Ebrahimi

Advisors: Dr. Sima Sayah

Author: Dr. Poria Piroz mand

Introduction and objectives: HLA-B₂₇ is considering as one of the causes of heart conductive disorders. We study the frequency of HLA-B₂₇ among Iranian patient underwent for permanent pacemaker.

Materials and methods: This descriptive and analytic study performed among patient underwent for permanent pacemaker. The questionnaire contains demographic data, underling disease, history of heart disease or heart surgery. The type of conductive heart disorder was mentioned there, also. We determined the regurgitation of aorta valve and the severity of this. Finally the HLA-B₂₇ was accessed. All the data entered in SPSS software and analyzed.

Results: 103 patients entered in this study, only 6 patients (5.8%) had HLA-B₂₇ positive. The disturbance of conductive heart disorders type based on the HLA-B₂₇ positive or negative patients was not statistically different. Patients with HLA-B₂₇ mostly had regurgitation of aorta valve.

Conclusion: We concluded that the frequency of positive HLA-B₂₇ genotype in permanent pacemaker patients do not have any significant different in negative HLA-B₂₇ genotype. But this genotype had associated by regurgitation of aorta valve.

Keywords: regurgitation of aorta valve, Conductive heart Disease, Permanent pacemaker



**Qazvin University of Medical Sciences
Medical School**

Thesis for degree of Cardiology Specialist

Title:

**The prevalence of HLAB27 in patients with conductive
system disturbance implanted permanent pacemaker in
Bualisina hospital during 1392-1393**

Supervisor:

Dr. Morteza Ebrahimi

Advisors:

Dr. Sima Sayah

Dr. Zohre Yazdi

By:

Dr. Pouroya Pirozmand

Reg No. 387

Year: 2014-15