

DENEYSEL MİYOKART ENFARKTÜSÜNÜ TAKİBEN MEYDANA GELEN HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER VE ARİTMELER*

Dr.Ömer DOZDOĞAN**

ÖZET:

Bu çalışmada, köpeklerde ar. coronaria sinistra, ramus interventricularis paracanalıs, ligatüre edilerek oluşturulan deneysel miyokart enfarktüsünde hematolojik değışiklikler gözlemlendi ve aritmilerle ilgisi araştırıldı. Enfarktüsü takip eden beş günde; eritrosit sayısı, hematokrit değeri, hemoglobın miktarı ve eritrosit sedimentasyon hızında, kontrollerine göre belirgin bir farklılık bulunamadı. Lökosit sayısı ve nötrofil yüzdesi kontrollerine göre daha yüksekti. Enfarktüs sonrası 7-10. günlerde intravenöz epinefrin verilen enfartlı köpeklerde monosit yüzdesi değışmedi, ancak eozinofil yüzdesindeki azalma ve nötrofil yüzdesindeki artış kontrollerine göre daha azdı. Lökosit sayısı ve aritmi şiddeti arasında doğrudan bur ilgi bulunamadı. Lökosit sayısının maksimal olduğu enfartüstten sonraki ikinci günde, aritmi şiddeti daha azdı.

GİRİŞ

İnsanlarda ani ölümlerin yaklaşık % 60'ının nedenini kardiovasküler hastalıklar oluşturmaktadır(1). Bu hastalıkların'da yaklaşık % 76'sının nedeninin koroner yetmezlik sonucu meydana geldiği bildirilmiştir. Kroner yetmezliğe bağlı ani ölümlerde esas neden bu sırada oluşan şiddetli aritmilerdir. Bu nedenle deneysel olarak oluşturulan enfarktüste meydana gelen aritmilerin oluşum nedeni ile ilgili geniş araştırmalar yapılmaktadır (2,5). Deneysel miyokart enfarktüsünü takiben oluşan aritmiler, iki farklı dönemde şekillenmektedir. Birinci dönemdeki aritmiler hemen koroner arter tıkanmasını takiben başlamakta ve yaklaşık 1/2 saat sürmektedir. Geç dönem aritmileri ise koroner ligasyondan yaklaşık 7 saat sonra başlamakta ve yaklaşık 30 saat sürmektedir (4). Ani ölümler, bu aritmiler sırasında olabilmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda aritmilerin oluşum nedeni olarak, dolaşımdaki metabolit ve hormonlardaki değışimlerin etkisi araştırılmış ve bu nedenle hem aritmik dönemde, hemde aritminin olmadığı dönemde kandaki miktarları saptanarak aralarında bir ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Anfarmktüs sıra-

* Bu çalışmada kullanılan materyal, Dr. Ömer Bozdoğan'ın Ankara Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenen doktora tez projesinden elde edilmiştir.

** Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakóltesi Fizyoloji Bilim Dalı, Öğretim Üyesi, Yrd. Doç.Dr.

sındaki ilgi ise bütünüyle araştırılmamıştır. Ancak bir çok çalışmada enfarktüs öncesi kanda lökosit artışının önemli bir risk faktörü oluşturduğu bildirilmiştir (6,10).

Bunun yanı sıra klinik gözlemlerde hematokrit değerindeki artışında enfarktüs riskini artırdığı saptanmıştır (6). Nötrofil ve eozinofil sayısındaki artışın'da enfarktüs öncesi bir çok hastada tespit edildiği bildirilmiştir (10). Deneysel olarak enfarktüs oluşturulan köpeklerde, hematokrit değerinin kontrollerine göre azaldığı, lökosit sayısının arttığı nötrofil yüzdesinin ise 60 tan 70'e çıktığı saptanmıştır (8). Bu çalışmada kanda lökosit artışının aritmi şiddetini artırdığı'nda belirlenmiştir.

Çalışmamızda, deneysel enfarktüs oluşturulan köpeklerde enfarktüsü takiben meydana gelen hematolojik değişimler saptanarak, her bir parametrenin enfarktüsü takiben oluşan aritmiler ile ilgisinin araştırması amaçlanmıştır. Literatürde tümüyle hematolojik değerlerin enfarktüs sonrası meydana gelen aritmiler yönünden ele alındığı araştırmalara yeterince rastlanmaması, bu çalışmanın önemini artırmaktadır.

MATERYAL VE METOD

Araştırmada her iki cinsiyetten 11-21 kg. ağırlıkta 11 köpek kullanıldı. Beş köpekte enfarktüs oluşturuldu, kalan kontrol grubundan iki köpekte sadece operasyon uygulandı, dördünde ise epinefrin uygulamaları yapıldı. Enfarktüs oluşturmak için operasyona alınan her hayvanda önce hayvanlara intravenöz penthota (30 mg/kg) verilerek anestezi yapıldı. Operasyon sırasında intratrakeal entübasyon yoluyla halothane/oksijen, 4/3, v/v) ile inhalasyon anestezi yapıldı. Sternumda uygulanan osteotomi ile göğüs açıldı ve perikardium kesilerek kalp açığa çıkarıldı. Arteria coronaria sinistranın ramus interventricularis paraconalis dalı, çıkış yerinden yaklaşık 3-4 sm. distalinden ipek iplikle bağlandı ve göğüs kapatılarak operasyon tamamlandı. Postoperatif bakım, aritmiler kaybolana kadar sürdürüldü.

Hematolojik muayeneler için kan, operasyondan bir gün önce, operasyon sonrası birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci günlerde, l vena cephalica antibrachi'den alındı. Alınan kanda lökosit, eritrosit sayısı, sedimentasyon, hematokrit değer, hemoglobin, yayma preparatta lökosit tiplerinin yüzde oranları belirlendi. Eritrosit ve lökosit sayımı; lam sedimentasyon; westergreen, hemolobin; sahli, hematokrit ise Mikrohematokrit santrifüj yöntemi ile saptandı. Her bir parametre için ortalama değerler ve standart sapmalar hesaplandı ve grafiklendi. Enfarktüslü köpeklerde bulunan değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

enfart oluşturulan köpeklerde, enfaktüsü takip eden onuncu günde ticarete satılan şekliyle, adrenalin (1(2mg/ml), 30 µg/kg hasabıyla intravenöz verildi. Normal sağlıklı köpeklerde'de aynı dozlarda adrenalin uygulaması yapıldı. Adrenalin verildikten yaklaşık bir saat sonra hematolojik muayeneler için v.saphena antibrachi'den kan alındı ve alınan kanda lökosit, eritrosit, hematokrit değer, hemoglobin, lökosit tiplerinin yüzde oranları saptandı.

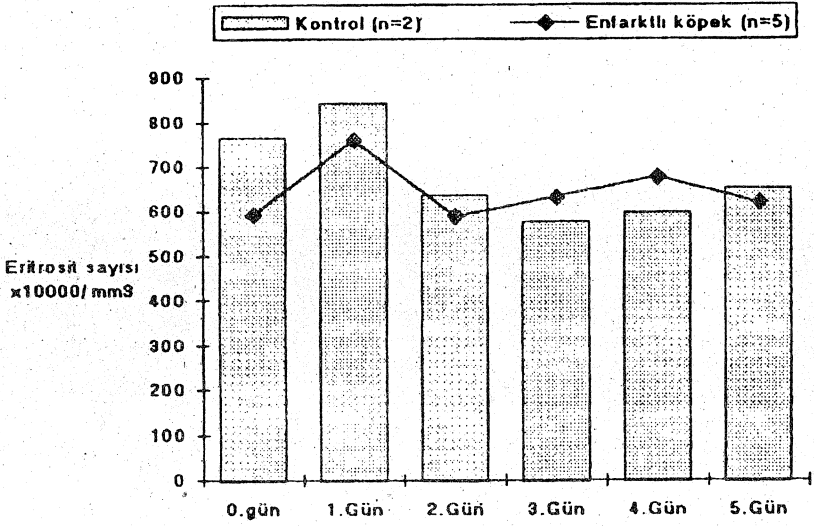
Aritmiler EKG de II derivasyon yazdırılarak gözlendi ve ventriküler tipte aritmilerin şiddeti, yazdırılan EKG de dakika sayıları hesaplanarak saptandı ve grafiklendi. Aritmik dönemde ve aritmilerin kaybolduğu günlerdeki hematolojik değerler karşılaştırıldı ve kontrol grubundaki değerlere göre farklılıkları değerlendirildi.

BULGULAR

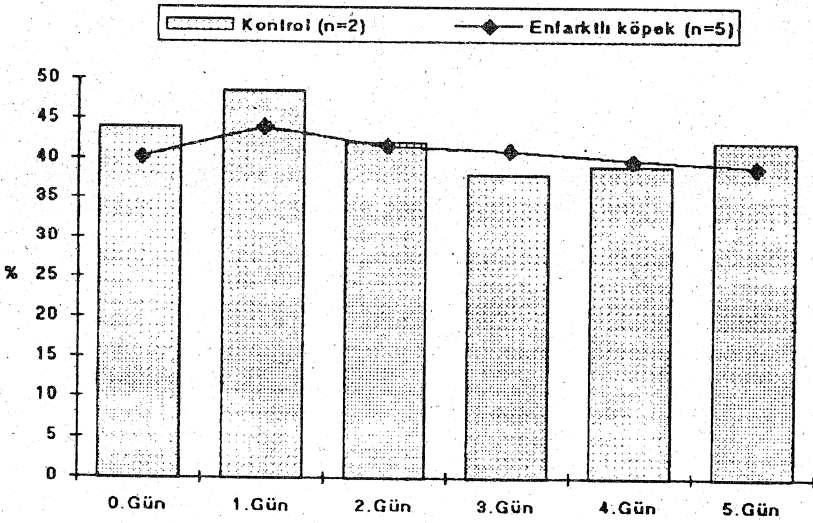
Enfartlı hayvanlarda eritrosit sayısı (Şekil 1), hematokrit değer (Şekil 2) ve hemoglobin miktarları (Şekil 3) kontrol grubuna göre belirgin bir farklılık göstermedi. Her iki grupta da birinci günde her üç değerinde artış gözlendi, sonraki günlerde ise başlangıçtaki değerlerine yaklaştı. Lökosit sayısı enfarktli köpeklerde, kontrol grubundan farklı olarak ikinci günde'de yüksek seyretti ve beşinci gününde daha normal değerlerin yukarısında (Şekil 4). Kontrol grubunda ise lökosit sayısı hemen ikinci günde azaldı ve beşinci günün sonunda normal değerine ulaştı. Sedimentasyon hızı her iki grupta benzerdi, (Şekil 5). Nötrofil yüzdesi enfartlı köpeklerde beşinci günün sonunda bile, hala normalden yüksek seyrederken, kontrol grubunda normale daha yakındı (Şekil 6). Enfarktüsü takip eden birinci günde, her iki grupta nötrofil yüzdesinde bir artış gözlendi. Lenfosit yüzdesinde her iki grupta birinci günde belirgin bir azalma, sonraki günlerde ise gittikçe bir artış görüldü, (Şekil 7). Monosit yüzdesi kontrol grubunda operasyon sonrası ilk günde azalma gösterirken, sonraki günlerde'de normalin üzerinde belirgin bir artış göstermemiştir (Şekil 8). Enfarktli köpeklerde ise monosit yüzdesi birinci, ikinci günlerde fazla bir değişme göstermemiş sonraki günlerde ise belirgin bir artış göstermiştir. Eozinofil yüzdesi her iki grupta da, birinci günde ani bir azalma göstermiştir (Şekil 9). Sonraki günlerde ise kontrol grubundaki hayvanlarda hemen yükselmeye başlamış ve beşinci günün sonunda normal değerlerine ulaşmıştır. Enfartlı hayvanlarda ise beşinci günün sonunda dahi normal değerlerinin altında kalmıştır.

Enfarktüsü takip eden onuncu günde adrenalin verilen hayvanlarda, eritrosit (Şekil 10), lökosit (Şekil 11), hematokrit değer (Şekil 12) nötrofil yüzdesinde (Şekil 13) artış, lenfosit (Şekil 14), monosit (Şekil 15) ve eozinofil yüzdesinde (Şekil 16) azalma gözlenmiştir. Kontrol grubunu oluşturan normal köpeklerde bundan fark olarak, monosit yüzdesi değişmemiş, eozinofil yüzdesindeki azalma ve nötrofil yüzdesindeki artış ise daha az olmuştur.

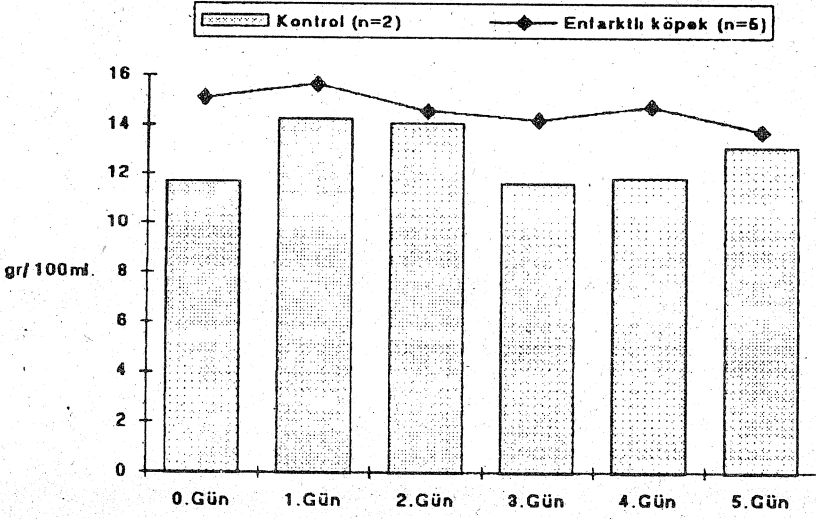
Ventriküler aritmiler enfarktüsü takip eden birinci günde maksimal şiddette gözlenmiştir. İkinci günde ise aritmi şiddeti azalmış, haniyet üçüncü günde hemen, hemen tamamıyla ortadan kalkmıştır (Şekil 17). Sadece operasyon yapılan kontrol grubu köpeklerinde operasyon sırasında ve operasyonu takip eden günlerde ventriküler tipte aritmi kayıtlı edilmemiştir.



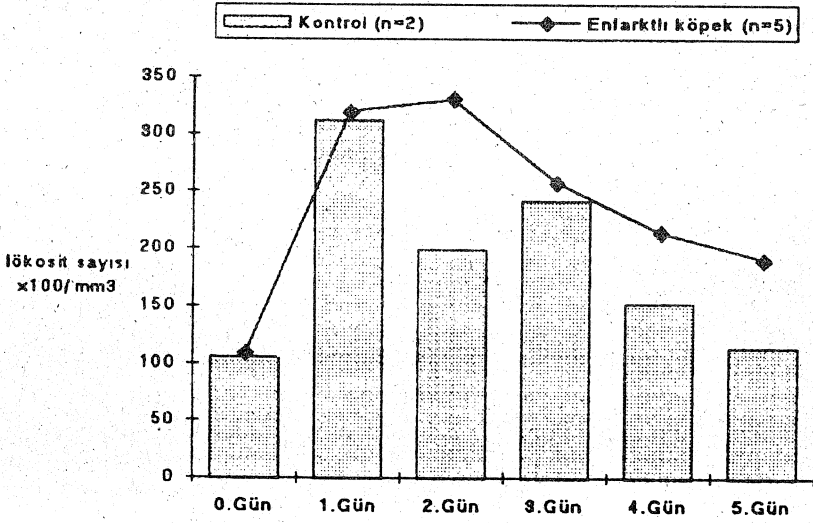
Şekil 1. Eritrosit sayısı



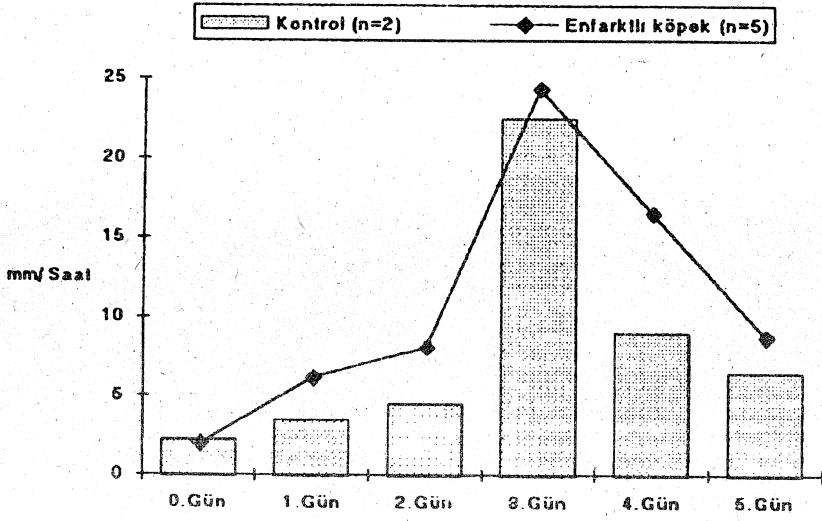
Şekil 2. Hematokrit değeri



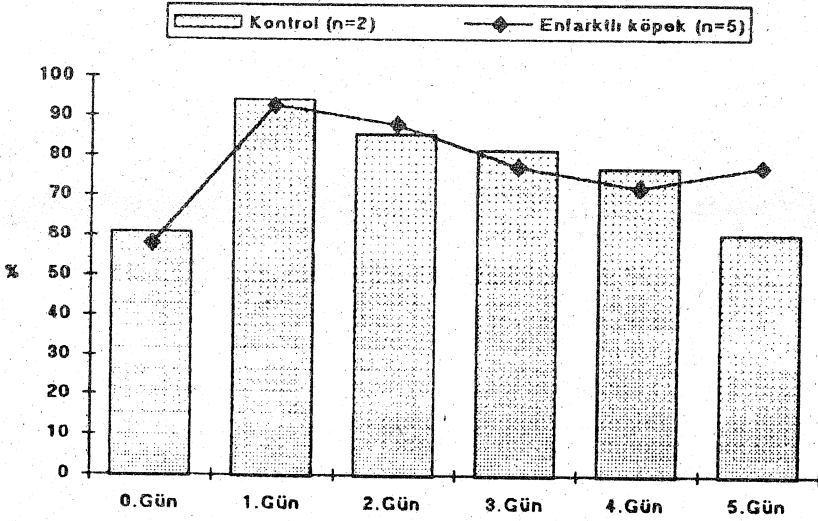
Şekil 3. Hemoglobin miktarı



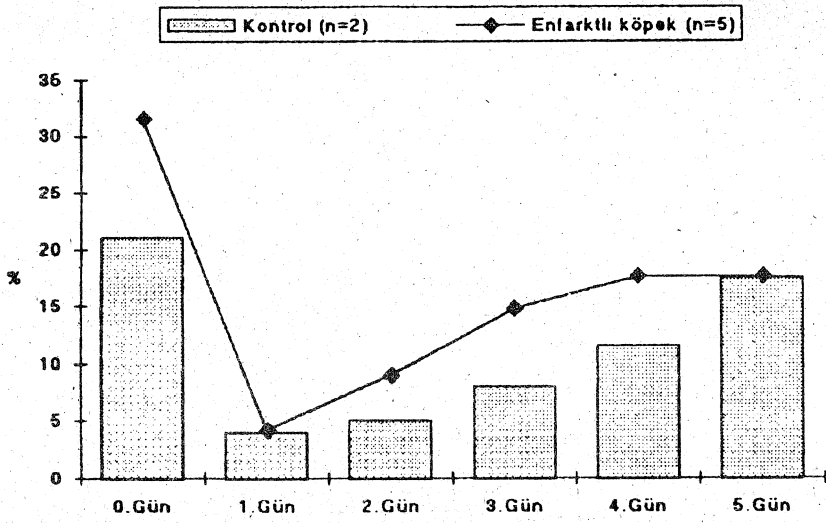
Şekil 4. Lökosit sayısı



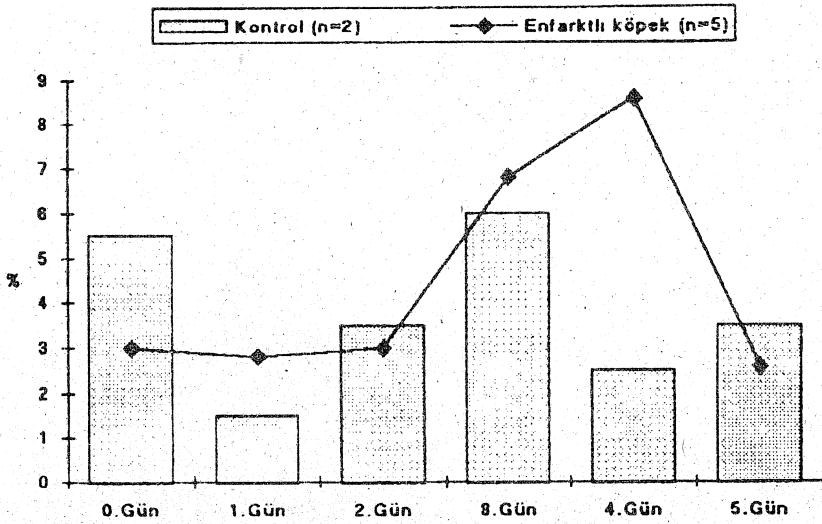
Şekil 5.Eritrosit sedimentasyon hızı.



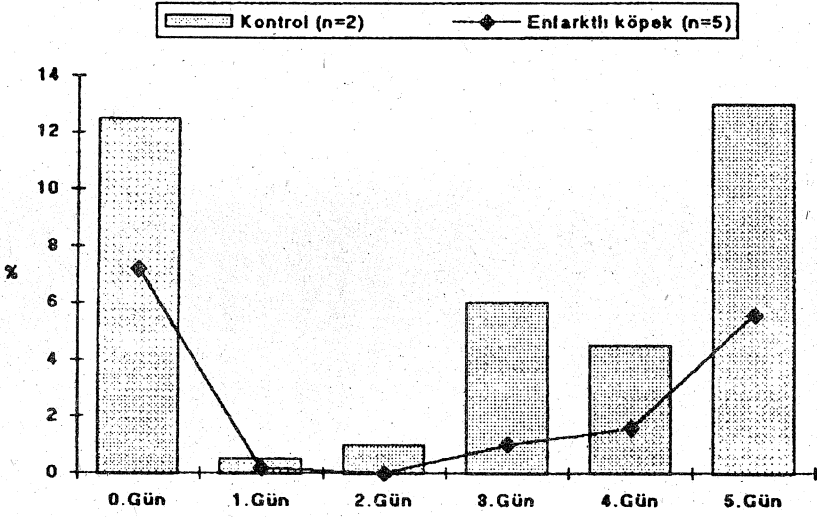
Şekil 6.Nötrofil yüzdesi.



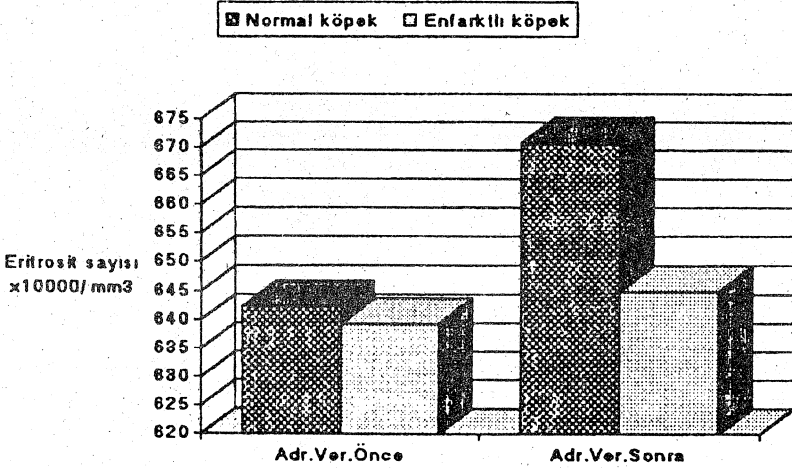
Şekil 7. Lenfosit yüzdesi.

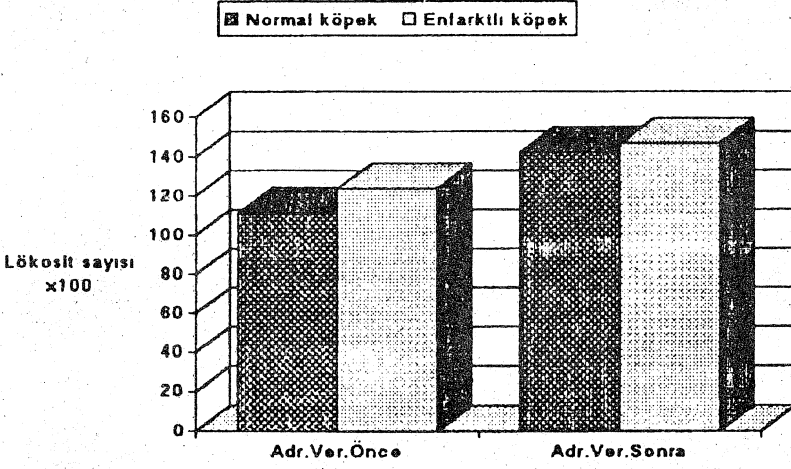


Şekil 8. Monosit yüzdesi.

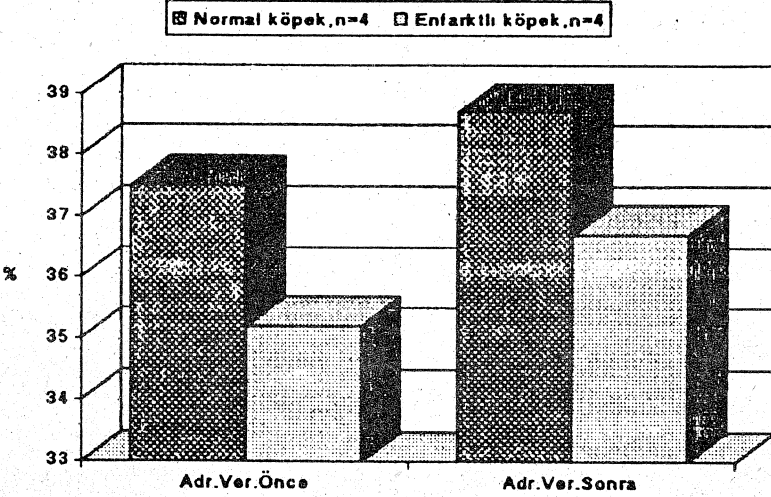


Şekil 9.Eozinofil yüzdesi.

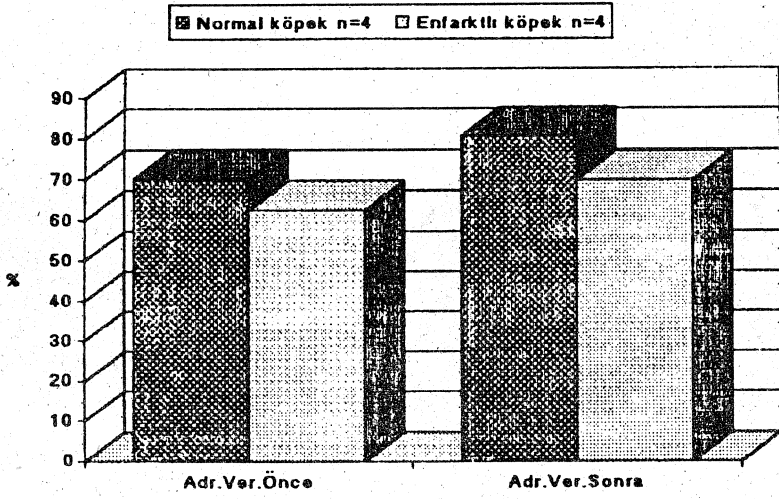




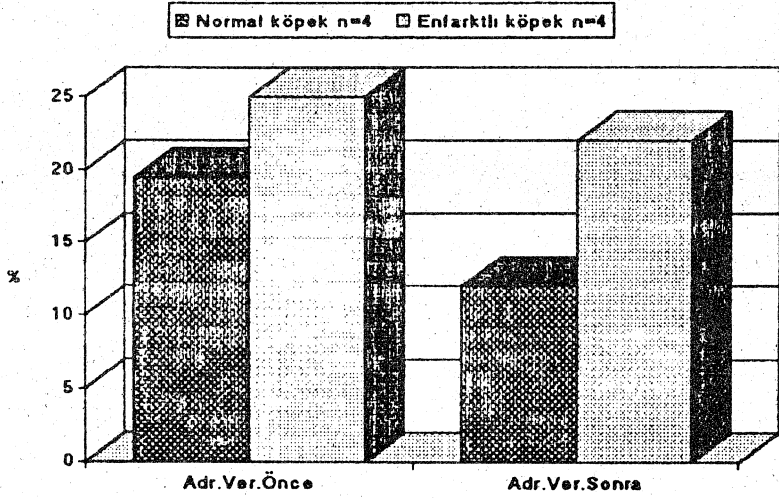
Şekil 11. Adrenalinin lökosit sayısı üzerine etkisi.



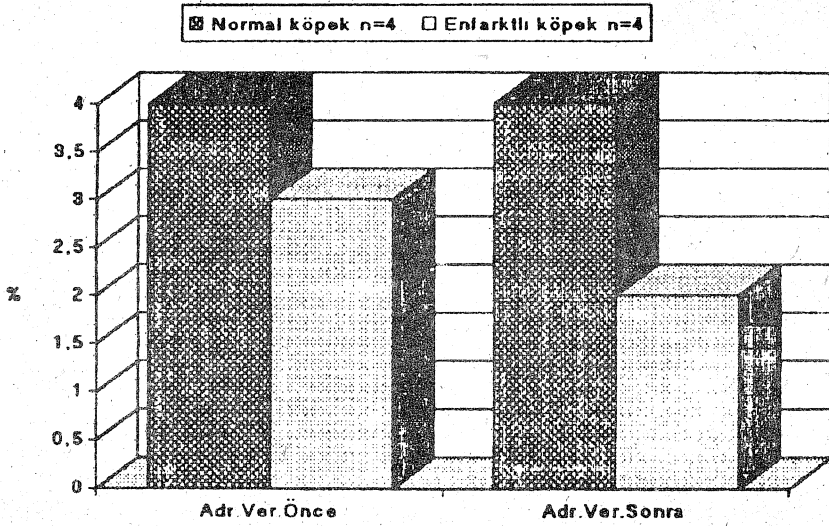
Şekil 12. Adrenalinin hematokrit değeri üzerine etkisi.



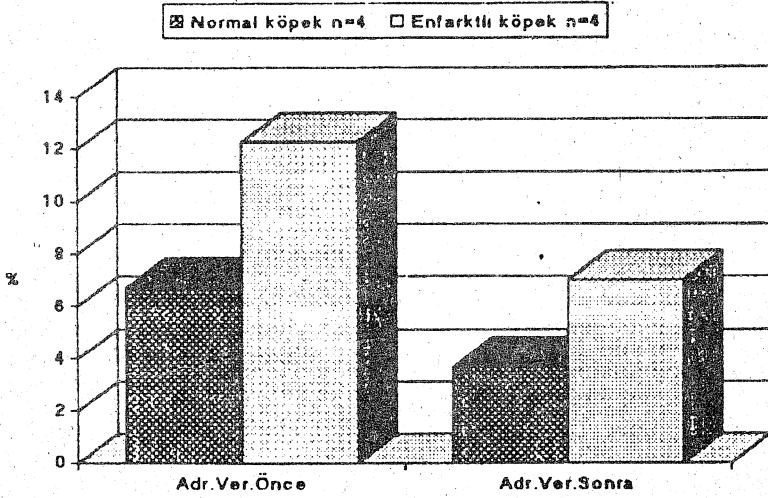
Şekil 13. Adrenalinin nötrofil yüzdesi üzerine etkisi.



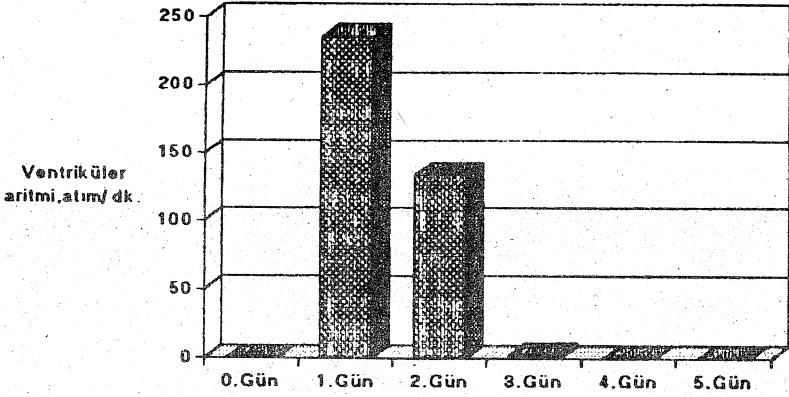
Şekil 14. Adrenalinin lenfosit yüzdesi üzerine etkisi.



Şekil 15. Adrenalinin monosit yüzdesi üzerine etkisi.



Şekil 16. Adrenalinin eozinofil yüzdesi üzerine etkisi.



Şekil 17. Enfarktüsü takip eden günlerde ventriküler aritmi şiddeti

TARTIŞMA

Enfarktüs sonrası, lökosit sayısı ve nötrofil yüzdesi belirgin bir şekilde yüksek seyretmektedir. Bu bulguda daha önceki araştırmaları destekler niteliktedir (8). Ancak bu çalışmada, farklı olarak enfarktüs sonrası hematokrit değeri azalmamış aksine artmıştır. Hematokritteki bu artış eritrosit artışı ile paralel seyretmiştir. Klinik bulgular enfarktüs geçiren hastalarda lökosit sayısının kontrollerine göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (11). Çalışmamızda enfarktüsü takip eden günlerde lökosit sayısı, kontrol grubuna göre yüksek olmuştur. Bu sonuç enfarktüs geçirenlerde kan basıncı azlığına bağlı olarak sürekli bir sempatik aktivasyonunun olabileceğini, bunda lökosit sayısında artışa neden olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim epinefrin infüzyonu ile lökosit sayısında artış olduğu çalışmamızda da ortaya konmuştur (Şekil 11).

İskemik kalp için, kanda lökosit artışı, aritmi şiddetini artırmaktadır (8). Çalışmamızda maksimal şiddette aritmiler enfarktüsteki sonraki birinci günde olmuştur. Bu dönemde lökosit sayısının da belirgin bir artış olmasına rağmen, maksimal düzeyde lökosit artışı aritmi şiddetini azaldığı ikinci günde olmuştur. Kontrol grubundaki, sadece operasyon yapılan köpeklerde de lökosit artışı enfarktüslü hayvanlardaki gibi ilk günde artmış, ancak ikinci günde azalmaya başlamıştır. Kontrol grubu hayvanlarında aritmiye rastlanmamıştır. Bu sonuç, sadece lökosit artışının aritmi oluşturmada rolünün olmadığını belirtmektedir. Deneysel olarak enfarktüs oluşturulan köpeklerde lökosit zengin kanla perfüze edilen kalpte aritmi şiddetinin artışı, lökositlerle kılcal damarların tıkanması ve bunun sonucu olarak iskeminin genişlemesiyle olabilir (8).

Normal hayvanlarda epinefrin infüzyonunu takiben yüzdesinden artış, lenfosit, monosit ve eozinofil yüzdesinde belirgin bir azalma olmuştur. Enfarth hayvanlarda, benzer şekilde yapılan epinefrin infüzyonu, lenfosit yüzdesinde daha az bir azalmaya neden olurken, monosit yüzdesine belirgin bir azalma oluturmuştur. Bu sonuç enfarktüstten sonra epinefrine karşı oluşan cevabın farklı olduğunu ortaya çıkarmaktadır. Literatürde epinefrinin nötrofili ve lenfositoya neden olduğu ancak bunun kısa süreli olduğu, ACTH enjeksiyonu sonucu ise nötrofili, lenfopeni ve eosinopeni yanında monositoz oluştuğu bildirilmiştir (12). Bulgularımız bunu destekler görünmemektedir, çünkü epinefrin enjeksiyonu sonucu hem normal köpeklerde hemde enfarth köpeklerde nötrofili yanında lenfopeni oluşmuştur. Enfarktüsü takip eden ilk günde nötrofili, lenfopeni ve eozinopeni yanında monositopeni oluşmuştur. Kontrol grubunda ise enfarktüsü takip eden ilk günde monositopeni daha şiddetli olmuştur. Bu sonuç enfarktüs sonrası günlerde oluşan nötrofili, lenfopeni ve monositopeninin epinefrin salınımındaki artışa bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim enfarktüsün ilk günlerinde sempatik aktivasyonun ve plazma norepinefrin düzeyinin arttığı bildirilmiştir (13). Nörepinefrin düzeyi sonraki günlerde azalmaktadır (3). Buna bağlı olarak bu günlerde (3. ve 4. gün), tüm değerler normale doğru yönelmeye başlamış, monosit yüzdesi ise normal değerlerine göre artmıştır. Nötrofili ve lenfopeni yanında monositozun gözlenmesi, enfarktüsün ileri dönemlerinde epinefrin salımının azaldığı görüşünü desteklemektedir. Bu günlerde gözlenen nötrofili, lenfopeni ve monositoz ACTH salınımına bağlı olabilir.

Sonuç olarak, enfartsü sonrası lökositoz ve monosit yüzdesinde belirgin bir artış gözlenmektedir. Enfarktüs sonrası aritmiler ile kanda lökosit sayısındaki artış arasında doğrudan bir ilgi yoktur. Aritmilerin şiddetinin azaldığı ikinci günde lökosit sayısında maksimal bir artışın gözlenmesi bu sonucu destekler niteliktedir. Adrenalin hem normal hemde enfarth köpeklerde eritrosit, lökosit sayısı, hematokrit ve nötrofil yüzdesini artırırken, lenfosit yüzdesinde azalma oluşturmaktadır. Monosit yüzdesi ise normal hayvanlarda değişmezken enfarth hayvanlarda azalma göstermiştir. enfartsü takip eden günlerde lökositoz, nötrofili ve lenfopeni'nin epinefrin enjekte edilen hayvanlardakine benzer olarak oluşması bu değışiltlen epinefrin artışını sorumlu olabileceğini oirtaya koymaktadır.

SUMMARY

Haematologic Changes and The Arrhythmia Observed In Experimental Myocardial Infarction.

In this study, the hematological changes observed and its relation with arrhythmia following infarction has been researched in dogs infarction experimentally by the ligation of ar. coronaria, r. interventricularis paraconalis. There has not been found any significant differences in the number of erhytrocytes, the rate of hematocrit, hemoglobin and the speed of erhytrocyte sedimentation in respect to their controls, following the five days of infarction. The leukocyte count and the percentage of neutrophil were higher than those in control. The percentage of monocytes was not changed, but the increase in the percentage ou neutrophil and the decrease in the percentage of eosinophil in infarcted dogs given epinephrine

intravenously, seven to ten days of infarction were lower than those in their controls. The direct relationship between the leucocyte count and the Arrhythmia has not been found. The Arrhythmia was less severe in day that the leukocyte count was determined maximally.

TEŞEKKÜR

Deneysel miyokart enfarktüsünün oluşturulmasında, operasyonu gerçekleştiren Ankra Üniversitesi Veteriner Fakültesi Öğretim Üyelerinden Sayın Prof. Dr. Doğan Aslanbey, Doç. Dr. Bahattin Koç, ve Dr. Emine Ünsaldı, Dr. Burhan Özba'ya teşekkürü bir borç bilirim.

KAYNAKLAR

1. Goldstein S. Sudden Death and Coronary Heart Disease. Futura Publishing Company Inc., Mount Kisco, New York, 1974, P. 19- 36.
2. Russell D. C. Metabolic Factors In The Genesis of Ventricular Arrhythmias. In Clinical Aspects of Cardiac Arrhythmias. Ed. By A.J. Cama and D.E. Ward Klumer, Academic Publisher Higham, USA, 1988, P. 15-32.
3. Schöming A. Andrenergic mechanisms In Myocardial Infarction: Cardiac and Sythemic Catecholamine Release. J. Cardiovasc. Pharmacol., 12 (Suppl 1): s1-s7. 1988.
4. Bozdoğan Ö., Doğru , E: The Effect of Direct Electrical Stimulation of The Heart On The Induction of ventricular Arrhythmias in Rast. Tr. J. of Biology, 17 (4): 245-256, 1993.
5. Bozdoğan Ö., Bölükbaşı F. The Arrhythmias Occuring in The Late Period of Experimentally Induced Myocardial Infarction in Dogs. Tr. J. Of Veterinary and Animal Sciences, 18 (3): 147-152, 1994.
6. Ernst E., Hammerschmidt D.E., Bagge U., Matrai A., Dormandy J. A. Leukocyts and The Risk of İschemic Diseases. Jama, 257 (17) : 2318-2328. 1987.
7. Englar R. Granulocytes as active Participants in Acute Myocardial Ischemia and Infarction. The Am. J. Of Cardiovasc. Pathol., 1(1): 15,30, 1986.
8. englar R.L., Dahlgren M.D., Morris D. D., Peterson M.A. and Schmid-Shönbein G.W. Role of Leukocytes in Response to Acute Myocardial Ischemia and Rellow in Dogs. Am. J. Physiol., 251(20): H314-H322, 1986.
9. Lowe G.D.D., Machado S.G., Krol W.F., Barton B. A. and Forbes C.D. White Blood Cell Count and Haematocrit as Predictors of Coronary Recurrence after Myocardial Infarction. Thromb. Homeost., 54: 700-703, 1985.

10. Zalokar J.B. Leukocyte Count and Coronary Heart Disease in a Japanese Cohort. *Am. J. Epidemiol.* 118: 611-612, 1983.

11. Friedman G.D., Klastky A.L., Sieglau A. B. Leukocyte Count as a Predictor of Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 290: 1275-1278, 1974.

12. Jain N.C. *Essentials of Veterinary Hematology*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, P. 222-306.

13. Katz R.L., Epstein R.A. The Interaction of Anesthetic Agents and Adrenergic Drugs to Produce Cardiac Arrhythmias. *anesthesiology*, 55: 218-255, 1968.

14. Chung E.K. Cardiac Arrhythmias Associated with Myocardial Infarction. In: *Principles of Cardiac Arrhythmias* Ed. by E.K. Chung, The Williams and Wilkins Company, Baltimore, USA, 1971 P. 492-493.