

## بررسی ارتباط بین نوتروفیلی و نارسایی احتقانی قلب بعد از سکته قلبی حاد

دکتر پیمان جمشیدی: استادیار قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط  
دکتر فرید رشیدی: پزشک عمومی

### چکیده

**زمینه و اهداف:** سکته قلبی حاد معمولاً با لکوسیتوز و افزایش نوتروفیل همراه است. هنوز به طور قطع مشخص نشده است که آیا این روند می تواند علتی برای آسیب میوکارد باشد یا خیر. به طور کلی، مطالعات اندکی درباره ارتباط بین نوتروفیلی و خطر بروز حوادث قلبی از قبیل نارسایی احتقانی قلب<sup>۱</sup> اندکی پس از وقوع سکته قلبی حاد<sup>۲</sup> صورت گرفته است. بدین ترتیب در صورت اثبات وجود ارتباط بین این دو می توان از شمارش نوتروفیل ها در بدو مراجعه افرادی که دچار سکته قلبی شده اند به عنوان یک عامل پیشگویی کننده در ابتلا به نارسایی احتقانی قلب استفاده کرد.

**روش بررسی:** جمعیت مورد مطالعه را افرادی تشکیل می دادند که با تشخیص قطعی سکته قلبی در بخش CCU بستری شده بودند. در بدو مراجعه جهت شمارش تعداد نوتروفیل از کلیه بیماران لام خون محیطی تهیه می شد. ملاک ابتلا به نارسایی احتقانی قلب را نیز علائم بالینی، یافته های اکوکاردیوگرافی (کسر تخلیه ای > ۴۰٪) و یافته های عکس سینه تشکیل می دادند. همچنین کلیه بیمارانی که دارای عوامل مخدوش کننده جهت ایجاد نوتروفیلی بودند از مطالعه حذف شدند.

**یافته ها:** مجموعاً از ۵۰ بیمار مورد مطالعه ۸۴٪ را مردان و ۱۶٪ را زنان تشکیل می دادند. از میان این ۵۰ بیمار ۲۷ نفر (۵۴٪) در چهار روز اول دچار نارسایی احتقانی قلب شدند. ۳۳ بیمار (۶۶٪) در بدو مراجعه نوتروفیلی نسبی داشتند (نوتروفیل < ۶۵٪) ۳۶٪ نیز نوتروفیلی نداشتند. این دو گروه از نظر میانگین درصد نوتروفیل ها با آزمون t با هم مقایسه شدند که با  $p=0/001$  معنادار بود. در مجموع، از بین ۵۴٪ بیماران که دچار نارسایی احتقانی قلب شده بودند ۹۲٪ در بدو مراجعه نوتروفیلی نسبی (نوتروفیل < ۶۵٪) داشتند. نوتروفیلی باعث افزایش ۲۵ برابری در احتمال خطر ابتلا به نارسایی زودرس بعد از سکته قلبی می شود. **نتیجه گیری:** این مطالعه به خوبی نشان می دهد که وجود نوتروفیلی نسبی در افرادی که از شروع علائم شان بیش از ۱۲ ساعت سپری نشده است با وقوع نارسایی احتقانی قلب در چهار روز اول بعد از سکته قلبی حاد کاملاً مرتبط است.

**کلید واژه ها:** نوتروفیلی، نارسایی احتقانی قلب، سکته قلبی حاد

### مقدمه

قلبی است و بین لکوسیتوز و نوتروفیلی نسبی در بدو پذیرش بیماران و پیدایش نارسایی احتقانی قلب در این افراد ارتباطی وجود دارد. بدین ترتیب می توان از شمارش نوتروفیل ها در بدو مراجعه افرادی که سکته قلبی حاد کرده اند (حداکثر ۱۲ ساعت بعد از شروع علائم) به عنوان عامل پیشگویی کننده در ابتلا به نارسایی احتقانی قلب زودرس استفاده کرد و افرادی را که ممکن است از مداخلات تهاجمی تر در پیشگیری از ابتلا به نارسایی احتقانی قلب سود ببرند، مشخص و از تحمیل هزینه های غیر ضروری جلوگیری کرد. مطالعه ای جهت بررسی ارتباط بین نوتروفیلی و نارسایی احتقانی قلب بعد از سکته قلبی حاد در اوایل سال ۲۰۰۰ صورت گرفته و نتایج آن در مجله AHJ منتشر شده است. این مطالعه از نوع گذشته نگر<sup>۳</sup> بود. در این مطالعه با توجه به نواقصی که در پرونده ها (از جمله مصرف هپارین در طول درمان و سیگاری بودن افراد) موجود بود، موفق به بررسی ارتباط هپارین و سیگار با نارسایی احتقانی قلب نشده بودند. بنابراین بر آن شدیم تا مطالعه مشابهی را به صورت مقطعی انجام دهیم به طوری که محدودیت های موجود در مطالعه های فوق را نداشته باشد.

سکته قلبی حاد معمولاً با لکوسیتوز و افزایش شمار نوتروفیل ها همراه است (۱). معلوم نیست که آیا خود این می تواند علتی برای آسیب میوکارد باشد یا خیر. نوتروفیل ها ممکن است تا حدودی باعث صدمه عروقی به دنبال ایسکمی شوند و شمارش نوتروفیل می تواند بازتابی از شدت این روند باشد (۲). با وجود این، مطالعات کمی وجود دارد که ارتباط بین لکوسیتوز (یا نوتروفیلی) و خطر کوتاه مدت حوادث قلبی از قبیل نارسایی احتقانی قلب بعد از سکته قلبی را بررسی کرده باشند.

نارسایی احتقانی قلب عارضه شایعی است که بعد از سکته قلبی حاد اتفاق می افتد دامنه حمله قلبی بعد از نارسایی احتقانی قلب از ۱۵٪ تا ۷۰٪ متغیر است که این میزان در جمعیت های مسن تر، رقم بالایی گزارش شده است. نارسایی احتقانی قلب مرگ و میرسالانه ای معادل ۵۰٪ دارد. در آمریکا هزینه این بیماری بیش از ۴۰ میلیون دلار تخمین زده شده است (۳).

تصور می شود که شمارش لکوسیت محیطی، به ویژه شمارش نوتروفیل ها، مشخصه ای از شدت میزان پاسخ التهابی قبل از سکته

## مواد و روش ها

کلیه افرادی که با تشخیص احتمالی سکته قلبی حاد از تاریخ ۷۹/۳/۱۵ الی ۷۹/۵/۸ در بخش CCU بیمارستان «امام» بستری شدند جمعیت مورد مطالعه ما را تشکیل می دادند که معیار گزینش این بیماران و نحوه پیگیری آنها ذیلاً توضیح داده خواهد شد. ما از میان افرادی که با تشخیص احتمالی سکته قلبی در بخش CCU بستری می شدند بیماران دارای معیارهای تشخیصی زیر را وارد جمعیت مورد مطالعه خود کردیم. این ملاک های تشخیصی را کلاً به سه دسته تقسیم کردیم: اول افرادی که در ECG دارای معیارهای تشخیصی سکته قلبی بودند دوم علائم بالینی و سوم افزایش آنزیم های قلبی.

## الف: تهیه نمونه

در بدو ورود از کلیه افرادی که سکته قلبی آنان مسجل شده بود و در بخش CCU بستری شده بودند لام خون محیطی تهیه کردیم. چنانچه در هنگام بستری موفق به حضور در بالین بیمار می شدیم با زدن لانس لام خون محیطی تهیه می کردیم و بلافاصله در بالین بیمار برای جلوگیری از ایجاد تغییرات در موفولوژی سلولها را با الکل متانول تثبیت می کردیم. در مورد بیمارانی که تهیه لام در بالین آنها امکان پذیر نبود توسط مسئولین آزمایشگاه از نمونه خونی که جهت آزمایش های روتین بیماران ارسال می شد لام تهیه و بلافاصله تثبیت می شد.

ضمناً فقط از بیمارانی لام تهیه می شد که از شروع علائم شان بیش از ۱۲ ساعت نگذشته بود و در بدو ورود در کلیپ کلاس ۱ یا ۲ قرار داشتند لام تهیه می شد (کلیپ اییمارانی هستند که هیچ گونه یافته ای به نفع نارسایی احتقانی قلب ندارند و کلیپ ۲ افرادی هستند که در بدو ورود رال دو طرفه در قاعده ریه ها دارند).

## ب: معیارهای ورود و خروج افراد

همان طور که در بالا نیز اشاره شد، معیار ورود افراد به مطالعه مسجل شدن سکته قلبی آنها با توجه به ملاک های ECG یا افزایش آنزیم های قلبی بود. مجموعاً ۶۴ بیمار وارد مطالعه شدند که از این میان بعد از گرفتن شرح حال ۷ گروه را که مجموعاً ۱۰ نفر بودند از مطالعه خارج کردیم:

افرادی که از شروع علائم آنان بیش از ۱۲ ساعت سپری شده بود (۵ مورد)، بیمارانی که در طول یک هفته گذشته سابقه خونریزی گوارشی را ذکر می کردند (۱ مورد)، بیمارانی که در طی هفته گذشته دچار ضربه عمده ای شده بودند (صفر)، افرادی که سابقه عمل جراحی بزرگی را در هفته قبل از بستری ذکر می کردند (صفر)، بیمارانی که در یک هفته گذشته شواهدی از عفونت را ذکر می کردند (۳ مورد)، افرادی که در ماههای گذشته سابقه مصرف کورتون داشتند (۱ مورد)، افرادی که سابقه ابتلا به بدخیمی را در طول ۳ سال گذشته ذکر می کردند (صفر).

همچنین ۲ بیمار در طول بستری فوت کردند و امکان انجام اکوکاردیوگرافی در مورد یکی از بیماران نیز به علت حال عمومی بد در چهار روز اول امکان پذیر نشد و یک بیمار هم به علت کلیپ کلاس بالاتر از ۲ در بدو مراجعه از مطالعه حذف شد. در مجموع،

از ۶۴ بیمار ۱۴ نفر را از مطالعه خارج کردیم و مطالعه را روی ۵۰ بیمار باقیمانده انجام دادیم.

در بدو مراجعه از کلیه بیماران شرح حال کاملی گرفته و اطلاعات زیر در برگ های مخصوص ثبت شد:

سابقه ابتلا به پرفشاری خون، سابقه مصرف سیگار و تعداد سیگار مصرفی در روز، سابقه ابتلا به بیماری عروق کرونری<sup>۱</sup> (که با سه ملاک ارزیابی می شد: بیمارانی که CAD ثابت شده در آنژیوگرافی داشتند؛ افرادی که سابقه درد مشخص سینه را ذکر می کردند؛ بیمارانی که قبلاً دچار سکته قلبی شده بودند) سابقه ابتلا به عفونت در یک هفته گذشته، سابقه خونریزی از دستگاه گوارش و یا سابقه ضربه در هفته قبل از بستری، سابقه مصرف کورتون در طی ماههای قبل، سابقه ابتلا به بدخیمی در ۳ سال گذشته، سابقه عمل جراحی بزرگ در هفته قبل از بستری. همچنین از تمام بیماران درباره زمان شروع علائم شان سؤال شد و افرادی که از شروع درد سینه شان بیش از ۱۲ ساعت گذشته بود از مطالعه حذف شدند.

## ج: انجام اکوکار دیوگرافی و معیار نارسایی قلبی

وجود شواهدی از نارسایی قلبی در عکس سینه بیماران شواهدی از اختلال در انقباض بطنی و کسر تخلیه ای  $> 40\%$ ، وجود علائم در شرح حال و معاینه بالینی (معیارهای فرامینگهام).

## د: جمع آوری داده ها

اطلاعات جمع آوری شده از بیماران بدین شرح بودند: سن، جنس، محل وقوع سکته (قدامی، خلفی، تحتانی و زیرآندوکارد)

عواملی که ممکن است خطر وقوع نارسایی احتقانی قلب را در این بیماران بالا ببرد از قبیل CAD (افراد با سابقه درد سینه، سکته قلبی و اثبات آن با آنژیوگرافی)، سابقه پرفشاری خون، نارسایی کلیوی (افرادی که  $Cr > 1.5$  داشتند) و اطلاعات آزمایشگاهی و درمانی زیر را ثبت کردیم:

تعداد WBC، در صد نوتروفیل ها، آنزیم های قلبی و موارد درمان خونرسانی مجدد با تجویز عواملی مثل استرپتوکیناز، داروهای مصرف شده در طول بستری نظیر (آسپرین، بتابلوکر، کلسیم بلوکرها، مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین، دیورتیک ها، دیگوکسین و نیترات).

توزیع سنی و جنسی افراد، یافته های آزمایشگاهی و مداخلات دارویی بیمار از طریق برنامه SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

## یافته ها

حداقل سن بیماران مورد مطالعه ۳۸ سال و حداکثر ۸۰ سال بود و میانگین سنی بیماران ۶۰ سال محاسبه شد ( $SD=12.7$ ).

در مورد توزیع جنسی، از ۵۰ بیمار مورد مطالعه ۴۳ نفر مرد ( $86\%$ ) و ۹ نفر زن ( $16\%$ ) بودند.

از میان ۵۰ بیمار، ۲۷ نفر ( $54\%$ ) در چهار روز اول دچار نارسایی احتقانی قلب شدند. ۳۳ نفر نیز از این ۵۰ بیمار ( $66\%$ ) در بدو مراجعه نوتروفیلی نسبی (نوتروفیل  $< 65\%$ ) و  $34\%$  نیز نوتروفیلی نداشتند (نوتروفیل  $> 65\%$ ).

در مطالعه‌ای که «کاین» و همکارانش انجام داده‌اند، هیچ گونه اشاره‌ای به عدد مطلق نوتروفیل نشده بود و مشخص نبود که آیا بالا بودن عدد مطلق نوتروفیل با وقوع نارسایی احتقانی قلب زودرس بعد از سکته قلبی حاد ارتباط دارد یا خیر (۷). از این رو، در بررسی حاضر عدد مطلق نوتروفیل نیز برای هر بیمار با توجه به WBC اومحاسبه و مشخص شد که ارتباط کاملاً معنی‌داری بین نارسایی احتقانی قلب و عدد مطلق نوتروفیل وجود دارد و هر چه عدد مطلق نوتروفیل افزایش یابد، وقوع نارسایی احتقانی قلب نیز بیشتر می‌شود.

در این مطالعه همچنین مشخص شد که می‌توان از نوتروفیلی نسبی در افرادی که سکته قلبی کرده‌اند به عنوان علامت مفیدی در تشخیص کردن بیمارانی استفاده کرد که ممکن است از مداخلات تهاجمی تر جهت پیشگیری از نارسایی احتقانی قلب نفع ببرند. ارتشاح نوتروفیل‌ها در بافت قلبی دچار ایسکمی جزء لازم پاسخ التهابی بعد از سکته قلبی حاد است. اما به محض افزایش در مقاومت عروق و اختلال در گشادی آرتریول‌های کوچک کرونری ممکن است سبب افزایش بیشتر ایسکمی شود (۴). مثلاً یک سری از شواهد نشان می‌دهد که سیتوکینازهای التهاب زا از قبیل  $TNF\alpha, IL6, IL2, IL8$  اثرات اینوتروپیک منفی دارند (۵ و ۶). این سیتوکینازها در اثر برقراری مجدد جریان خونی در بافت آسیب دیده آزاد می‌شوند. در مطالعات قلبی مشخص شده بود که هپارین می‌تواند اثر التهاب زای این سیتوکینازها را مهار کند.

«کاین» و همکاران به علت این که بیماران مورد بررسی شان از سایر مراکز ارجاع شده بودند نتوانستند تأثیر هپارین در جلوگیری از اثر التهاب زایی سیتوکینازها را بررسی کنند (۷). از این رو، در شروع مطالعه تصمیم گرفتیم که اثر هپارین در کاهش نارسایی احتقانی قلب رادافرادی که نوتروفیلی داشتند بررسی کنیم، ولی چون کلیه بیماران تحت بستری به طور معمول هپارین دریافت می‌کردند و امکان تفکیک بیماران وجود نداشت، ما نیز موفق به بررسی اثر هپارین نشدیم.

نوتروفیلی در موارد وجود یا عدم وجود نارسایی قلبی به طرق مختلف مقایسه شد. در مبتلایان به نارسایی احتقانی قلب میانگین درصد نوتروفیل  $76/4 \pm 8/43\%$  بود، در حالی که این رقم در گروه غیر مبتلا  $64/65 \pm 13/29\%$  محاسبه شد.

این دو گروه از نظر میانگین درصد نوتروفیل با آزمون  $t$  مقایسه شدند که با  $p=0/001$  تفاوت میانگین درصد نوتروفیل‌ها کاملاً معنادار بود (جدول ۱).

به جهت این که بین عدد WBC و کسر تخلیه<sup>۱</sup> ارتباطی وجود نداشت مقایسه‌ای بین عدد مطلق نوتروفیل و ابتلا به نارسایی احتقانی قلب به عمل آمد. در بررسی عدد مطلق نوتروفیل میانگین نوتروفیل کل بیماران ۷۹۰۰ بود. همچنین ارتباط بین کسر تخلیه ای و عدد نوتروفیل نیز با روش «پیرسون» محاسبه شد، که با  $p=0/001$  ارتباط معنی دار داشتند. همچنین ارتباط بین کسر تخلیه ای و درصد نوتروفیل نیز محاسبه شد که با روش پیرسون و با  $p=0/001$  کاملاً معنی دار بود.

از نظر تفاوت عوامل خطرزا و مصرف داروهای قلبی (چه قبل از بستری و چه در طول بستری) بین افراد مبتلا و غیرمبتلا به نارسایی احتقانی قلب با روش «مجدور کای» مقایسه شد که در هیچ یک از موارد غیر از دو مورد (مرد بودن و مصرف دیورتیک) ارتباط معنی دار در این دو گروه به دست نیامد.

در مجموع، ۲۷ نفر (۵۴٪) از بیماران در چهار روز اول دچار نارسایی احتقانی قلب شدند که از میان این بیماران ۹۶٪ در اکوکاردیوگرافی و ۴٪ نیز در عکس سینه علایم نارسایی احتقانی قلب داشتند. از بین بیمارانی که دچار نارسایی احتقانی قلب شده بودند ۹۲٪ آنها در بدو مراجعه نوتروفیلی نسبی (۶۵٪) داشتند که رقم قابل توجهی است.

## بحث

نتیجه مطالعه انجام گرفته به خوبی نشان می‌دهد که وجود نوتروفیلی نسبی (نوتروفیل  $< 75\%$ ) در افرادی که از شروع علایم شان بیش از ۱۲ ساعت سپری نشده است، با وقوع نارسایی احتقانی قلب در چهار روز اول بعد از سکته قلبی حاد کاملاً مرتبط است. همچنین مشخص شد که استفاده از داروهای مثل آنزیم مبدل آنژیوتانسین‌ها هیچ گونه تأثیری در جلوگیری از وقوع نارسایی احتقانی قلب در افرادی که نوتروفیلی نسبی داشتند، ندارد.

جدول ۱: مقایسه درصد متغیرها در گروه مبتلا و غیرمبتلا به نارسایی احتقانی قلب و ارتباط آنها با وقوع این بیماری قلب در چهار روز اول بستری

متغیرها	گروه مبتلا (۲۷ نفر)	گروه غیرمبتلا (۲۳ نفر)	P. Value
نوتروفیل $< 65\%$	۸۸٪	۳۹٪	$p < 0/005$
$> 11000$ گلبول سفید	۴۰٪	۳۹٪	$p < 0/1$
آسپرین	۸۸٪	۹۵٪	$p < 0/1$
مهارکننده ACE	۸۱٪	۶۹٪	$p < 0/1$
دیورتیک	۳۳٪	۸۶٪	$p < 0/05$
بتابلوکر	۷۰٪	۹۱٪	$p < 0/1$
کلسیم بلوکر	۸۵٪	۱۷٪	$p < 0/1$
نیترات	۹۶٪	۹۵٪	$p < 0/1$
دیگوکسین	۳۷٪	۰٪	$p < 0/1$
سابقه ابتلا به CAD	۶۶٪	۳۹٪	$p < 0/1$
پرفشاری خون	۳۷٪	۳۰٪	$p < 0/1$

$p < 0.1$ 

٪۴۱

٪۳۷

سیگاری

علی‌رغم تمام این محدودیت‌ها این مطالعه ارتباط قوی بین نوتروفیلی نسبی و افزایش عدد مطلق نوتروفیل‌ها و نارسایی احتقانی قلب در چهار روز اول بعد از سکت قلبی (بعد از تعدیل سن و مداخلات دارویی) را نشان می‌دهد.

همچنین در سایر مطالعات بین شمارش WBC ( $WBC > 11000$ ) و وقوع نارسایی احتقانی قلب ارتباط معنی‌دار وجود دارد، ولی در مطالعه ما هیچ‌گونه ارتباط معنی‌داری بین عدد WBC و نارسایی احتقانی قلب به دست نیامد. این موضوع شاید مربوط به ارسال دیر هنگام برخی از نمونه‌ها جهت شمارش WBC باشد. WBC احتمالاً ۱۲ ساعت بعد از شروع علائم شمارش شده است، به همین جهت در این مورد نمی‌توان قضاوت دقیقی کرد.

همچنین بین جنس زن و وقوع نارسایی احتقانی قلب در مطالعه «کاین» ارتباط وجود داشت. از آن جاکه که در مطالعه حاضر اکثر بیماران (۸۴٪) را مردان تشکیل می‌دادند، ارتباطی که بین مرد بودن و نارسایی احتقانی قلب پیدا کردیم نمی‌تواند صحیح باشد.

با توجه به نسبت شانس محاسبه شد ( $OR=25$ ) نتیجه می‌گیریم وجود نوتروفیلی نسبی احتمال خطر ابتلا به نارسایی قلبی را در چهار روز اول حدود ۲۵ برابر افزایش می‌دهد که رقم قابل توجهی است و لزوم انجام مطالعات گسترده‌تری را در آینده نشان می‌دهد.

### نتیجه گیری

وجود نوتروفیلی نسبی در ۱۲ ساعت اول بعد از سکت قلبی احتمال ابتلا به نارسایی احتقانی قلب را در آینده نزدیک افزایش می‌دهد.

قبلاً نشان داده شد که پاسخ میوکارد به استرس ناشی از ایسکمی در افراد جوان و مسن با هم تفاوت دارد (۷-۳). اساس این یافته مشاهداتی هستند که احتمال افزایش بروز نارسایی احتقانی قلب با افزایش سن را به اثبات می‌رسانند. بنابراین ارتباط بین نوتروفیلی و نارسایی احتقانی قلب ممکن است تحت تأثیر سن افراد قرار گیرد. یعنی احتمال وقوع نارسایی احتقانی قلب مرتبط با نوتروفیلی در بیمارانی که سن پایین‌تری دارند کمتر است، ولی در مطالعه ما هیچ‌گونه ارتباطی بین سن و نارسایی احتقانی قلب مرتبط با نوتروفیلی به دست نیامد.

ممکن است این مطلب را بتوان چنین توجیه کرد که افزایش بروز نارسایی احتقانی قلب در افراد مسن مبتنی بر عوامل متعددی تغییرات فیزیولوژیک عملکرد قلب با افزایش سن است. به علاوه، افزایش سن ممکن است باعث تغییر در پاسخ التهابی میوکارد شود (۸-۷). ما در انجام این مطالعه با چندین محدودیت مواجه بودیم که ذیلاً توضیح می‌دهیم.

اگرچه در مطالعه صورت گرفته سعی کردیم کلیه عواملی را که ممکن بود باعث ایجاد نوتروفیلی شود حذف کنیم، ولی ارتباط بین نوتروفیلی و نارسایی احتقانی قلب ممکن است تحت تأثیر سایر عواملی که مدنظر ما نبوده مخدوش شود.

همچنین در مورد اندازه‌گیری درصد نوتروفیل‌ها بهتر بود که شمارش آنها به طور سریال انجام می‌گرفت تا روند افزایش نوتروفیل‌ها آشکار می‌شد.

مشکل دیگر ما در شمارش نوتروفیل‌ها این بود که امکان تهیه لام خونی محیطی در بالین بیمار (که نتایج دقیق‌تری را به دست می‌دهد) در مورد تمام افراد امکان‌پذیر نبود، در نتیجه، لام خونی محیطی از نمونه‌هایی که جهت آزمایش‌های معمول در شیشه‌های سیترا نه ریخته شده بود تهیه می‌شد. با توجه به نقش سیترات در ایجاد تغییر در مورفولوژی سلول‌ها ممکن است نتایج اندکی دستخوش تغییر شوند.

### References

1. Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of infarction. *Ann Intern Med* 1995; 122: 335-45.
2. Entman ML, Micheal L, Rosen R. Inflammation in the course of early myocardial ischemia. *FASEB J* 1991; 5: 2529-31.
3. Emonielsson H, Korkson, Herlitz J. Characteristics and prognosis of patients with acute myocardial infarction in relation to occurrence of congestive heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15: 761-8.
4. Dhalla AR, Hill NF, Singal PK. Role of oxidative stress in transition of hypertrophy to heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 506-14.
5. Hill NF, Singal PK. Right and myocardial antioxidant responses during heart failure subsequent to myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 2414-20.
6. Marx N, Neuman FJ, Otl. Induction of cytokine expression in leukocyte in acute myocardial infarction. *Jam Coll Cardiol* 1997; 30: 165-70.
7. Kynel, Hausdorff JH, Knight E. Neutrophils and Congestive heart failure after acute Myocardial Infarction, *Am Heart j* 2000; 139: 94-100.
8. Weij. Age and the cardiovascular system. *Nengl J Med* 1992; 327: 1735-9.
9. Forman DE, Cittadini A, Azhar G, New Eng. Cardiac morphology and function in senescent rats: gender related differences. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1872-7.