

اتوپسی قلب در موارد مرگهای ناشی از حمله قلبی

نویسنده: دکتر مسلم بهادری

استاد پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

یکی از مسائل تشخیصی مهم در پزشکی قانونی اظهار نظر دقیق علمی در موارد فوتهای مشکوک به انفارکتوس قلبی می باشد زیرا بر خلاف آنچه که مشهور است این کار نه تنها آسان نیست بلکه بسیار هم سخت و قابل بحث می باشد. در این نوشته سعی خواهد شد تا آنجا که ممکن است مشکلات و راههای عملی موجود برای تشخیص را روشن نماییم.

مقدمه

قلبی را تشکیل می دهند. بیماریهای ایسکمی قلبی (IHD) یک نام ژنریک برای گروهی از سندرمهای به هم مربوط می باشد که بر اثر عدم تعادل بین میزان خون یا اکسیژن وارده به قلب و نیاز قلب برای خون اکسیژن دار است. ایسکمی نه تنها به عدم کفایت اکسیژن (هیپوکسی، آنوکسی) اطلاق می گردد بلکه کاهش در رسیدن مواد مغذی لازم به قلب و عدم کفایت دفع متابولیت های زائد و احیاناً مضر را نیز شامل می گردد. از آنجا که در اکثریت موارد عیوب سرخرک کرونری خصوصاً آترواسکلروز سبب این حالت می شود آن را بیماری کرونری قلب [Coronary Artery Disease (CAD)] یا

انفارکتوس حاد میوکارد (Acute myocardial infarction) یا حمله قلبی (heart attack) یکی از فراگیرترین بیماریها در سراسر جهان خصوصاً در کشورهای صنعتی می باشد و یکی از علل اساسی مرگ و میر می باشد و تخمین زده می شود که سالانه حدود ۶۰۰۰۰۰ نفر بر اثر آن می میرند. برابر آمار هر سال در ایالات متحده ۱/۵ میلیون نفر دچار انفارکتوس میوکارد می شوند. انفارکتوس حاد میوکارد یکی از شومترین اشکال بیماریهای ایسکمی قلبی [Ischemic Heart Disease (IHD)] است و ۸۰٪ تمام مرگ و میرهای

Infarction (MI)]

۳- بیماری ایسکمی مزمن قلبی [Chronic Ischemic Heart Disease (CIHD)].

۴- مرگ ناگهانی قلبی [Sudden Cardiac Death (SCD)]

از آنجا که فصل مشترک این حوادث، ایسکمی میوکارد است بهتر است نگاهی کوتاه به نحوه ایجاد ایسکمی بیفکنیم:

توالی تغییرات مورفولوژی و بیوشیمیایی متعاقب آزار حاد هیپوکسی، به طور گسترده در انسان و حیوان و در محیط کشت سلول بررسی شده و تقریباً کلیه وقایع روشن گردیده است. به اختصار آزار حاصله در دو مرحله است: sublethal یا برگشت پذیر، که سلول قادر است پس از رفع علت هیپوکسی به وضع اول خود برگردد، و مرحله (lethal or cell death) که در آن هیپوکسی منجر به مرگ قطعی سلول می گردد. در میوکارد نشانه های آزار برگشت ناپذیر سلولی سریعاً در طی ۲۰ تا ۴۰ دقیقه بعد از ایسکمی مشاهده می گردد. ورود کلسیم به داخل سلول میوکارد، به ویژه اگر جریان خون دوباره برقرار گردد، باعث گسترش خرابی در سلول می شود. هدر رفتن مداوم پروتئینها، آنزیمها، کوآنزیمها، و اسیدهای ریبونوکلئیک از غشاهای بسیار نفوذپذیر ادامه می یابد. سپس آسیب به غشاهای لیزوزومی رخ می دهد که منجر به آزاد شدن

CHD می گفتند ولی امروزه مشخص شده است در غیاب عیب سرخرگ مزبور نیز ایسکمی رخ می دهد.

ایسکمی قلبی می تواند به دلایل مختلف ایجاد شود از جمله:

۱- کاهش خونرسانی توسط سرخرگهای کرونری مثلاً ناشی از آترواسکلروز

۲- نارسایی انتشار خون در مواردی که قلب نیاز بیشتری به خون دارد و خونرسانی نتواند این نیاز را برآورده کند (مثلاً در افزایش ضربان قلب)

۳- اختلالات سیستمیک گردش خون مثلاً به هنگام شوک

۴- کاهش انتقال اکسیژن (مثلاً در آنمی های شدید و بیماریهای ریوی مزمن)

از این میان فراوانترین آنها بیماریهای سرخرگ کرونری و خصوصاً آترواسکلروز است که بیش از ۹۰٪ علل بیماریهای ایسکمی قلبی می باشد. در بیماریهای ایسکمی قلبی چهار سندروم شناخته شده وجود دارد که خود را به صورت حمله قلبی نشان می دهند:

۱- آنژین صدری [Angina Pectoris (AP)] که خود سه نوع دارد - آنژین پایدار تیپیک، آنژین پرینزمتال یا متغیر (Prinzmetal variant angina) و آنژین ناپایدار.

۲- انفارکتوس میوکارد [Myocardial

می‌باشد. افزایش میزان سرمی این آنزیمها و به‌ویژه ایزوآنزیم‌های مختص ماهیچه قلب مثل CK-MB معیارهای باارزش بالینی از انفارکتوس میوکارد که حاکی از مرگ سلول در ماهیچه قلب است می‌باشد.

پاسخ یک سرخرگ در مقابل ایسکمی

انسداد یک سرخرگ اصلی کرونر منجر به ایسکمی سراسری منطقه‌ای از قلب که از آن رگ خون دریافت می‌کرد، می‌شود و بیشتر در ناحیه زیرآندوکارد خود را نشان می‌دهد. میوکارد به‌دنبال ایسکمی حاد، به‌طور پیشرونده متحمل تغییرات بیوشیمیایی، عملکرد و مورفولوژی

و نشت آنزیمهای آنها در سیتوپلاسم و فعال شدن اسید هیدرولازهای آنها می‌گردد. متعاقب مرگ سلول، به‌طور فزاینده‌ای اجزای سلول تحلیل رفته و نشت وسیع آنزیمهای سلول به داخل فضای خارج سلولی و در مقابل جذب سلولهای لوکوسیتی در محل سلولهای مرده که به‌همراه خود واکنش آماسی را دارد و نیز نشت آنزیمهای داخل سلولی از غشاهای پلاسمایی به داخل سرم پارامترهای بالینی مهمی از مرگ سلول را فراهم می‌کند. برای مثال ماهیچه قلب حاوی گلوتامیک اگزالواستیک ترانس آمیناز (GOT) پیروویک ترانس آمینازها (GPT) لاکتیک دهیدروژناز (LDH) و کراتین کیناز (CK)

جدول ۱- زمان‌بندی تقریبی تغییرات اساسی در ایسکمی

شکل تغییر زمان
شروع تخلیه ATP در عرض چند ثانیه از دست دادن انقباض کمتر از دو دقیقه کاهش ATP
تا ۵۰٪ طبیعی ۱۰ دقیقه
تا ۱۰٪ طبیعی ۴۰ دقیقه
آزار غیر قابل برگشت میوسیت ۲۰ تا ۴۰ دقیقه
آزار میکروواسکولر بیش از یک ساعت

ATP = آدنوزین تری فسفات

جدول ۲- توالی تغییرات در انفارکتوس میوکارد

تغییرات درشت بینی	میکروسکوپ نوری	هیستئوکمیستری	میکروسکوپ الکترونی	زمان
		پایین آمدن آنزیم های دهسیدروژناز اکسیداز - فسفریلاز کللیکوزن و پتاس، بسالارفتن داخل سلولی سدیم و کلسیم	آزار برگشت پذیر، تورم میتوکندری، بهم خوردگی کرستاها و شل شدن مئوفیبریل	۰ تا نیم ساعت
	موجی شدن رشته های میوکارد در کناره ها		آزار برگشت ناپذیر انفصال سارکولمی تراکم های مواد همگن در میتوکندری	۱-۲ ساعت
	شروع نکروز انعقادی، خیز خونریزی، شروع ارتشاح نوتروفیلی		کناره قرارگیری کروماتین	۴-۱۲ ساعت
	رنگ پریدگی (پالور)	ادامه نکروز انعقادی، پیکتوز، هسته ها، سینوپلاسم چروکیده ائوزینوفیل نکروز انقباضی نوارهای محیطی		۱۸-۲۴ ساعت
	رنگ پریدگی و گاهی پرخونی	نکروز انعقادی کامل با از دست رفتن هسته ها و خطوط عرضی ارتشاح شدید نوتروفیل در بافت بینابینی		۲۴-۷۲ ساعت
	کناره های پرخون قسمت مرکزی زرد مایل به قهوه ای همراه با نرم شدگی	شروع تجزیه هیستوسیت های مسرده و جذب سارکوپلاسم توسط ماکروفاژ شروع پاسخ همبندی عروقی		۳-۷ روز
	حداکثر زردی و نرم شدگی کناره های پررنگ به رنگ قرمز مایل به قهوه ای و فرورفته	فاکوسبتوز کامل، جوانه گوشتی واضح همراه با واکنش همبندی عروقی در محیط		روز دهم
	اسکار کامل			هفته هفتم

حوادث اصلی در بیماران مبتلا به ایسکمی قلبی است معمولاً ناشی از فیبریلاسیون بطنی می باشد که بر اثر تحریک پذیری میوکارد به دنبال ایسکمی یا انفارکتوس است. جالب توجه است که مطالعات انجام شده در نجات یافتگان از حمله ناگهانی نشان داده است که اکثریت آنها دچار انفارکتوس میوکارد حاد نمی شوند. در چنین مواردی ایسکمی به علت تنگی مزمن شدید سرخرگ کرونر، تغییر در پلاک آترومی، لخته خفیف یا اسپاسم گذرا است که احتمالاً مستقیماً منجر به آریتمی کشنده می شود. در جدول زیر توالی نکروز ایسکمی در میوکارد را می بینیم.

تغییرات برگشت ناپذیر ناشی از ایسکمی ابتدا در منطقه زیر اندوکارد است. با انتشار بیشتر ایسکمی یک نوع حرکت موجی (wavefront) از مرگ سلولی در میوکارد شروع شده و به طور پیشرونده تمامی ضخامت میوکارد را در منطقه ایسکمی بجز ناحیه باریکی از زیر پریکارد را فرا می گیرد. در مطالعات تجربی دیده شده است که در فاصله ۳ تا ۶ ساعت قسمت اعظم منطقه در خطر دچار نکروز کامل می شود.

انواع ریخت شناسی انفارکتوس قلبی:

همان طور که ذکر شد انفارکتوس میوکارد حاد به روشنی مهمترین شکل

می گردد و نتیجه آن به میزان زیادی بستگی به شدت مدت قطع جریان خون دارد. عملکرد میوکارد شدیداً به ایسکمی شدید حساس است و در مدت فقط یک دقیقه انقباض پذیری میوسیت از بین می رود. ولی کارهای تجربی نشان داده است که فقط به دنبال ایسکمی های شدید که حداقل ۲۰ تا ۴۰ دقیقه یا بیشتر طول بکشد، نکروز برخی از رشته های میوکارد رخ می دهد. در جدول زیر زمان نسبی حوادث مهم را در میوسیت های قلبی که دچار ایسکمی می شوند می توان دید:

بنابراین اگرچه عملکرد عضله میوکارد در مدت ۶۰ ثانیه پس از شروع ایسکمی به طور قابل توجه مختل می شود، نکروز انعقادی میوسیتها پس از ۲۰ تا ۴۰ از گذشت ایسکمی شدید اتفاق می افتد. انفارکتوس میوکارد حاد کلاسیک همراه با نکروز وسیع وقتی بروز می کند که انتشار (perfusion) عضله قلب به شدت به حد پایین تر از نیاز ماهیچه برای مدت نسبتاً طولانی (ساعتها) تغییر یابد که باعث ایسکمی عمیق طولانی مدت و در نتیجه از دست رفتن دائمی قدرت عمل سلول و سپس نکروز آنها می شود. در مقابل اگر جریان خون دومرتبه در کمتر از ۲۰ دقیقه برقرار شود (reperfusion) معمولاً سلولها زنده می مانند. ایسکمی میوکارد همچنین باعث آریتمی می شود، مرگهای ناگهانی که یکی از

توسط پاتولوژیست مسئله مشکلی است به خصوص وقتی که مرگ در عرض دقیقی تا چند ساعتی بعد از شروع حمله اتفاق افتاده باشد زیرا تغییرات ریخت‌شناسی تشخیصی خیلی دیرتر از شروع آزار ایسکمی ظاهر می‌شود (به جدول ۲ نگاه کنید). اگر از شروع انفارکتوس میوکارد کمتر از ۶-۱۲ ساعت گذشته باشد، معمولاً در مشاهده ماکروسکوپی خود را نشان نمی‌دهد. ممکن است رنگ‌پریدگی خفیفی وجود داشته باشد. به هر حال، در اغلب موارد شناسایی ماکروسکوپی ناحیه مبتلا به نکروز ایسکمیک در عرض ۲ تا ۳ ساعت اول با کمک روش‌های هیستوشیمیایی امکان‌پذیر است. فرورودن قطعاتی از بافت قلب در یک محلول کلرید-تریفنیل تترازولیوم [Triphenyltetrazolium Chloride (TTC)] یک رنگ قرمز آجری در مناطقی که میوکارد سالم است و دچار انفارکتوس نشده ایجاد می‌کند، زیرا در این نواحی آنزیم اکسیداتیو دهیدروژناز (Dehydrogenase Enzymes) وجود دارد. از آنجا که این آنزیمها از سلولهای میوکارد مبتلا به ایسکمی تخلیه می‌شود (از جدار سلول ایسکمی دفع شده و در سرم دیده می‌شوند) لذا منطقه انفارکت به صورت مناطق روشن رنگ‌پریده مشاهده می‌شوند. این حالت خصوصاً وقتی که قلب در محول ثابت‌کننده، فیکس شده است و

بیماری ایسکمی قلبی و به‌تنهایی مهمترین علت مرگ و میر در جهان است و بیش از نیمی از این مرگ و میرها پیش از رسیدن به بیمارستان و عمدتاً به علت بروز نوعی آریتمی کشنده مانند فیبریلاسیون بطنی رخ می‌دهد.

در حقیقت دو نوع انفارکتوس میوکارد وجود دارد که از نظر مورفولوژی و اهمیت بالینی با یکدیگر تفاوت دارند. نوع فراوانتر و مهمتر، انفارکت ترادایواره‌ای (Transmural) است که در طی آن نکروز ایسکمیک تمام یا نزدیک به تمام ضخامت دیواره بطن را دربر می‌گیرد و بزرگترین قطر آن دست‌کم ۲/۵ سانتیمتر است. در مقابل انفارکتوس زیر آندوکارد یا غیرترادایواره‌ای (Subendocardial or nontransmural MI) شامل مناطقی از نکروز ایسکمیک است که به ثلث داخلی یا حداکثر نیمه داخلی دیواره بطن محدود است. مناطق آسیب‌دیده به‌طور پیش‌رونده متحمل یکسری از تغییرات می‌شود که شامل ویژگیهای نکروز انعقادی است و به‌دنبال آن واکنش آماسی و ترمیم به‌طور همزمان اتفاق می‌افتند. به‌همین جهت و در اثر این توالی است که در کالبدگشایی نماهای منطقه انفارکت متفاوت و بستگی به دوره بیماری و مدت حیات بیمار بعد از حمله انفارکتوس قلبی (MI) دارد.

تشخیص ابتدایی انفارکتوس میوکارد

جدول ۳- شناسایی نكروز میوکارد حاد با روشهای پاتولوژی

- تغییرات ظریف ساختمانی در آزار برگشت ناپذیر (نكروز سلولی) ۲۰ تا ۴۰ دقیقه
- رشته‌های موجی (Wavy Fibers)، تا ۳ ساعت
- اختلاف رنگ با رنگ آمیزی (TTC)، تا ۳ ساعت
- مشاهده هیستولوژیک نكروز کلاسیک، ۴ تا ۱۲ ساعت
- تغییرات ماکروسکوپی، ۱۲ تا ۲۴ ساعت

میوکارد خارج از بحث ما می‌باشد ولی در جدول شماره ۳ می‌توان کل حوادث را ملاحظه کرد.

هنگامی که ضایعه کاملاً ترمیم شده است تعیین سن نسج اسکار غیرممکن است یعنی مثلاً اسکار هشت هفته و اسکار ده ساله مشابه هم دیده می‌شوند. گاهی مرگ در اثر عوارض قلبی انفارکتوس می‌باشد و در این صورت این عوارض قابل شناسایی می‌باشند. این عوارض در کالبدگشایی به‌صور زیر ممکن است دیده شوند:

۱- نارسایی احتقانی حاد بطن چپ با خیز ریوی خفیف تا شدید (۶۰٪).

۲- ناتوانی شدید پمپ (pump failure) که به شوک قلبی معروف است در اینصورت خصوصیات ریخت‌شناسی شوک مورد بررسی قرار می‌گیرد. (مثلاً مشاهده خونریزهای منقوط در سطح اپیکارد در ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد).

قلب رنگ‌نشده به‌صورت قهوه‌ای‌روشن می‌باشد بهتر دیده می‌شود. ۱۲ ساعت بعد از پیشرفت ضایعه با چشم غیر مسلح قابل مشاهده است. در طی ۱۸ تا ۲۴ ساعت ضایعه را به راحتی در قلبهایی که به‌طور معمول فیکس شده‌اند حتی بدون استفاده از TTC می‌توان دید. در این زمان منطقه انفارکت رنگ‌پریده است یا ته‌رنگ سیانوتیک قرمز مایل به آبی دارد که ناشی از خون راکد و احتباس یافته است. پس از آن، انفارکتوس به‌طور پیشرونده به‌صورت یک ناحیه با حدود واضح، زرد، کاملاً مشخص، و کمی نرم دیده می‌شود که تا پایان هفته اول یک حاشیه پرخون، مرطوب، باریک، و پررگ از بافت همبند واکنشی گرداگرد آن را احاطه می‌کند. در طول هفته‌های بعد به تدریج منطقه انفارکت به بافت فیبرو اسکار تبدیل می‌گردد که البته زمان بندی آن بستگی به اندازه محل انفارکت دارد. شرح جزئیات میکروسکوپی انفارکتوس

جوانی را از پا در می آورد که دچار نوعی اختلال قلبی نظیر میوکاردیت، پرولاپس دریچه میترال، یا کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک می باشند. لذا با در نظر گرفتن اینکه در گذشتگان SCD به پزشکی قانونی ارجاع می گردند باید به نکات عملی تشخیص و خصوصاً به محدودیتهای آن توجه داشت.

در پایان طرز تهیه و کاربرد محلول TTC به شرح زیر ارائه می گردد:

مواد لازم:

- ۱- بافر فسفات ۲۵ گرم فسفات سدیم دیبازیک و نیم گرم فسفات سدیم مونوبازیک در دو لیتر آب مقطر حل کرده pH آن را بین ۸/۵ تا ۸/۶ نگه می داریم.
- ۲- محلول TTC ۲، ۳، ۵ تریفنیل تترازولیوم کلراید حدود ۱۰۰ گرم
- ۳- محلول فورمول نمکی ۱۷/۸ گرم کلرور سدیم در ۲/۵ لیتر محلول فرمالین ۱۰ درصد

روش کار:

- ۱- هر بار به طور تازه دو گرم TTC را در ۱۹۸ سانتیمتر مکعب بافر فسفات حل کنید. (بافر را قبلاً در یک شیشه دردار در حرارت ۳۷ تا ۴۰ درجه برای ۱۵ تا

۳- پارگی قلبی، دیواره آزاد، سپتوم بین بطنی، یا ماهیچه پایلر (۵-۱). پارگی میوکارد غالباً پی آمدهای مرگ باری دارد (Cardiac Rupture Syndrome) این حالت ناشی از ضعف مکانیکی ماهیچه قلب بر اثر نکروز و واکنش آماسی متعاقب آن می باشد که گاهی همراه جمع شدن خون در پریکارد و ایجاد تامپوناد قلبی است. پارگی قلب در هر زمانی امکان دارد ایجاد شود ولی بیشترین میزان آن در روزهای ۴ تا ۷ بعد از شروع حمله می باشد.

۴- عوارض ترومبوآمبولی (۴۰-۱۵).

به طور خلاصه بیشترین مشکلات تشخیصی در کالبدگشایی مرگهای ناگهانی «قلبی (SCD)» است. این حالت به مواردی که مرگ غیرمنتظره ناشی از علل قلبی در عرض یک ساعت از شروع نشانه های حاد گفته می شود ولی در برخی از مطالعات فاصله زمانی تا ۲۴ ساعت را نیز در این گروه قرار داده اند. گرچه در اکثریت موارد SCD خصوصاً در بزرگسالان ناشی از IHD می باشد و گاهی اوقات اولین و متأسفانه آخرین تظاهر بالینی است ولی به میزان کمتر در موارد غیرایسکمی مثل تنگی شدید دریچه آئورت، ناهنجاری ارثی و اکتسابی دستگاه هدایتی، و اختلالات الکترولیتی ایجاد می شود و از آن نادرتر، SCD مردان

زیر و رو کرد تا مایع کاملاً در آن رسوخ کند. باید دقت شود که محلول کاملاً برشها را پوشانیده باشد.

۴- آنگاه برشها را در محلول فرمول نمکی برای ثبوت بگذارید. فرمول علاوه بر ثابت کردن باعث بهتر نشان دادن رنگ می شود.

نتیجه: نتیجه مورد انتظار به این شکل است:

- میوکاردا طبیعی (دارای آنزیم فعال) به رنگ قرمز روشن

- میوکاردا ایسکمیک (فاقد آنزیم - انفارکت) خاکستری رنگ پریده یا خاکستری مایل به زرد. نوارهای فیروتیک سفیدرنگ

۳۰ دقیقه prewarm کنید آنگاه TTC را به آن اضافه کنید. ظرف باید تیره رنگ ۱۰ تا ۱۲ سانتیمتر قطر و ۳ تا ۴ سانتیمتر عمق داشته باشد).

۲- قلب را به طور عرضی و موازی هم حدود یک سانتیمتر ضخامت از هر دو بطن برش دهید برشها را فوراً با آب سرد بشویید تا لخته های خون پاک شود و اگر پریکارد چربی دارد آن را جدا کنید. سعی کنید که برشها زیاد دستکاری نشود.

۳- برش را در داخل ظرف حاوی TTC بافر قرار داده آن را در اتو ۳۷ تا ۴۰ درجه برای مدت ۳۰ تا ۴۵ دقیقه قرار دهید. میتوان برشها را به آرامی یکی دوبار

پژشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
رتال جامع علوم انسانی