



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

Serial estimation of serum CRP levels in patients of COPD with acute exacerbation

المعايرة المتسلسلة ل CRP المصل لدى مرضى الهجمات الحادة
للداء الرئوي الانسدادي المزمن

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في أمراض الجهاز التنفسي

برئاسة
الأستاذ الدكتور
رائد أبو حرب

بإشراف
الأستاذ الدكتور
عمار الزين

إعداد
طالبة الدراسات العليا
زينب قاسم حمدان

الفهرس

5.....	الباب الأول.....
5.....	القسم النظري
6.....	مقدمة:.....
6.....	الداء الرئوي الساد المزمن Chronic Obstructive Pulmonary Disease:.....
7.....	عوامل الخطورة لـCOPD:.....
9.....	الوبائيات:.....
9.....	المراسة:.....
9.....	التشريح المرضي ، الأمراض والفيزيولوجيا المرضية:
10.....	التشريح المرضي :
10.....	الآلية الأمراض :
12.....	الفروقات بين الالتهاب في الربو و COPD:.....
12.....	الفيزيولوجيا المرضية :
13.....	الهجمات الحادة:
14.....	المظاهر الجهازية:.....
14.....	التظاهرات السريرية:.....
15.....	الفحص الفيزيائي:
15.....	تشخيص COPD:.....
16.....	التشخيص التفريقي:.....
16.....	تقييم مرضى COPD:
17.....	شدة الأعراض:
21.....	العلاج :
22.....	الهجمة الحادة لـCOPD:.....
22.....	تعريف الهجمة الحادة:.....
22.....	أسباب الهجمة الحادة:.....
23.....	تدبير الهجمة الحادة:.....
23.....	استطببات قبول المريض في المستشفى :
25.....	CRP.....
25.....	لمحة عن CRP:.....
26.....	اختبار ال CRP في الدم :
27.....	العلاقة بين CRP و COPD:.....
29.....	الباب الثاني
29.....	القسم العملي.....
30.....	ملخص الدراسة:.....
30.....	خلفية البحث وأهميته:.....
33.....	الطرائق:
33.....	معايير الشفاء من الهجمة الحادة :

33.....	الفرضية البحثية:
33.....	السؤال البحثي:
34.....	هدف الدراسة:
34.....	تصميم الدراسة:
34.....	مراحل العمل :
34.....	النتائج المتوقعة :
36.....	الموافقة المستنيرة :
37.....	طريقة العمل :
37.....	جمع النتائج وتحليلها:
38.....	القضايا الأخلاقية :
39.....	نتائج الدراسة.....
40.....	أولاً : الدراسة العامة لعينة البحث.....
40.....	دراسة متوسط العمر والجنس في عينة البحث :
42.....	2- غازات الدم الشرياني ABG:
45.....	3- الضغط الجزئي للأكسجين SPO2 :
47.....	4- تعداد الكريات البيض WBC :
48.....	5- حجم الزفير الأقصى FEV1:
50.....	6- FVC.....
52.....	7- قيمة CRP:
54.....	ثانياً : دراسة الارتباط الخطي بين المتغيرات :
57.....	مناقشة النتائج :
60.....	مقارنة النتائج مع النتائج العالمية :
64.....	محددات الدراسة :
65.....	المراجع :

الباب الأول

القسم النظري

مقدمة:

الداء الرئوي الساد المزمن Chronic Obstructive Pulmonary Disease:

هو مرضٌ شائعٌ قابلٌ للوقاية والعلاج يتميز بأعراضٍ تنفسيةٍ مستمرةٍ وتحدد في جريان الهواء سببه شذوذاتٌ في الطرق الهوائية و/أو الأسناخ عادةً ما يسببها تعرضٌ معينٌ لجزيئاتٍ أو غازاتٍ سامةٍ . (1)

يعتبر تحدد جريان الهواء المزمن وصفيًا لـ COPD ويسببه مزيجٌ من إصابة الطرق الهوائية الصغيرة (التهاب القصيبات الساد) وتخرب البرانشيم الرئوي (النفخ). حيث يختلف ترافقهما بشكلٍ نسبيٍّ من شخصٍ لآخر . لا تحدث هذه التبدلات معاً بشكلٍ دائمٍ ، ولكنها تتطور بمعدلاتٍ مختلفةٍ مع الزمن . (1)

يسبب الالتهاب المزمن تبدلاتٍ بنويةً ، تضيقاً في الطرق الهوائية الصغيرة وتخرباً للبرانشيم الرئوي ، الأمر الذي يؤدي إلى فقدان اتصال الأسناخ الرئوية مع الطرق الهوائية الصغيرة وتقليل مرونة النسيج الرئوي . بدورها تقلل هذه التبدلات قدرة الطرق الهوائية على البقاء مفتوحةً أثناء الزفير .

يرتبط تخرب الطرق الهوائية الصغيرة بتحدد جريان الهواء وسوء وظيفة الأهداب التنفسية الأمر الذي يعتبر النموذج الوصفي للمرض .

طبعاً تجدر الإشارة إلى أن مصطلحي التهاب القصبات المزمن و النفخ لم يعودا مستخدمين في الإشارة إلى COPD. حيث ركزت العديد من التعاريف السابقة لـ COPD على مصطلحي النفخ و التهاب القصبات المزمن. (2)

غالباً ما استخدم النفخ أو تخرب الأسناخ والذي يعتبر مصطلحاً تشريحياً مرضياً بشكلٍ غير صحيحٍ كمصطلحٍ سريريٍ ليصف فقط واحدةً من العديد من الشذوذات البنوية لدى مرضى الـ COPD .

التهاب القصبات المزمن أو وجود السعال المنتج للقصع لـ 3 أشهر على الأقل في سنتين متتاليتين ، يبقى مصطلحاً وبائياً سريرياً . (2,3)

قد تسبق الأعراض التنفسية تطور تحدد الجريان الهوائي ويمكن أن تترافق مع هجمةٍ حادةٍ أولى للمرض . قد تحدث الأعراض التنفسية المزمنة لدى أشخاصٍ

لديهم وظائف رئية طبيعية حيث نجد عدداً مهماً من المدخنين بوظائف رئوية طبيعية لديهم دليلٌ بنيوي على الإصابة الرئوية ، تتنوع بين النفاخ ، تسمك جدر الطرق الهوائية ، و الاحتباس الهوائي .

عوامل الخطورة لCOPD:

يحدث COPD نتيجةً للتداخل بين التعرض التراكمي طويل الأمد للغازات السامة والجزيئات مترافقاً مع مجموعة من العوامل ذات العلاقة بالمضيف كالعوامل الجينية ، فرط الاستجابة القصصية وتأخر نمو الرئتين في الطفولة. مع ذلك فإن انتشار الCOPD مرتبطٌ بشكلٍ وثيقٍ ومباشرٍ بالتدخين ، على الرغم من كون التعرض للملوثات المهنية أو الخارجية أو الداخلية وخاصةً الناجمة عن حرق الخشب والوقود العضوي تعتبر عامل خطر كبير لCOPD:

(١) **تدخين السجائر:** يعتبر تدخين السجائر أكثر العوامل خطورةً لتطور COPD فهو يحدث عند 10-15% من المدخنين حيث تتدهور قيم وظائف الرئة لدى المدخنين خصوصاً مع التقدم بالعمر. (4,5)

(٢) **التعرض المهني:** يترافق التعرض للملوثات الصناعية مع زيادة خطر تدهور قيم وظائف الرئة ويعتبر تأثير الملوثات الصناعية قليلاً بالمقارنة مع تدخين السجائر، وقد وجدت الدراسات الحديثة أن حوالي 20% من مرضى COPD المتعرضين للملوثات الصناعية هم من المدخنين أساساً.

(٣) **التلوث البيئي :** استخدام الوقود المنزلي للطهي والتسخين داخل المنزل في البلدان النامية.

(٤) **العوامل الوراثية:** يعتبر التعرض للمواد المؤذية في المحيط وخاصةً الاستنشاق المزمن لدخان السجائر عند الأشخاص المؤهبين وراثياً أكثر المسببات لCOPD حيث تلاحظ الأصول العائلية لانسداد الجريان الهوائي عند المدخنين مما يقترح وجود مركبٍ وراثيٍ وتعد الطفرة في Serine Proteinase Inhibitor, Alpha₁-Protease Inhibitor (A1PI) الخلل الجيني الوحيد المثبت كمسبب لCOPD مع ملاحظة دور تدخين السجائر في تسريع تدهور وظائف الرئة عند المرضى مع عوز A1PI. (6,7,8)

(٥) **أحداث الحياة المبكرة:** تدخين الأم ونقص وزن الولادة والإنذانات التنفسية المتكررة في الطفولة تزيد احتمال تطور المرض.

٦) **فرط الحساسية القصبية:** يلاحظ عند بعض الربويين تغيرات في وظائف الرئة تشمل الطرق الصغيرة والمتن السنخي.

٧) **فرط إفراز المخاط:** أكثر الدراسات الحديثة تقترح تأثيرات ضئيلة للإفراز المخاطي.

٨) **الجنس:** وجد أن انتشار COPD على علاقة مع التعرض لدخان السجائر واستنشاق المواد السامة لذلك فهو أكثر انتشاراً لدى الذكور، لكن بعض الدراسات الحديثة تقترح تساوي النسبة بين الذكور والإناث مع تعدد التعرض للملوثات وزيادة انتشار التدخين بين الإناث. (9,7)

٩) **الحالة الاجتماعية والاقتصادية السيئة . (1)**

يتضمن سير المرض مرحلة ما قبل سريرية تستمر حوالي 20-40 سنة وخلال هذه الفترة اللاعرضية يحدث تدهور في وظائف الرئة بشكل يتجاوز التدهور الناجم عن التقدم في العمر.

يشكل نقص FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 Second) مشعراً هاماً على تطور COPD وقد تم وصف ذلك للمرة الأولى في تقارير دراسات أجريت في لندن عام 1970 حيث لوحظ نقص مستمر في FEV1 عند المدخنين وبشكل أقل عند غير المدخنين. (3)

تنقص FEV1 عند الأشخاص غير المدخنين ودون وجود مرض تنفسي بعد عمر 35 سنة حوالي 25-30 مل/السنة وهذا النقص يترقى بشكل بطيء ولكنه لا يكون كافياً لتطور تحدد الجريان الهوائي، في حين أن نقص FEV1 عند الأشخاص المدخنين يقدر بحوالي 60 مل/السنة وهو يترافق مع درجات مختلفة من تحدد الجريان الهوائي، وفي النهاية تتطور زلة تنفسية جهدية عندما يصبح FEV1 بين 40-59%، وعجز وظيفي عند انخفاضه بمقدار 70%، وتشكل نسبة الوفيات خلال خمس سنوات حوالي 50% من المصابين، ولا يؤدي إيقاف التدخين إلى استعادة النقص في FEV1، لكنه يخفف هذا النقص إلى المستوى الطبيعي المشاهد عند غير المدخنين.

الوبائيات:

باعتبار أن تشخيص ال COPD مازال يعتمد على قياس وظائف الرئة فقط دون مشاركتها مع الأعراض فهناك نقص في تقدير الانتشار الحقيقي ل COPD حيث تقول بعض الدراسات أن حوالي 6% من البالغين مشخص لهم COPD .

يعتبر COPD من المسببات الرئيسية للوفاة حيث يعد السبب الرابع للوفيات في الولايات المتحدة الأمريكية لعام 2011 و يؤدي إلى وفاة 120,000 شخص سنوياً، ويتوقع أن يصبح الخامس بحلول عام 2020 (5) ، كما يعد المسبب الثاني عشر للعجز الناجم عن الأمراض، وهو ينتشر بين الرجال بنسبة تفوق انتشاره بين النساء ولكن النسب بدأت تتقارب بسبب زيادة عدد النساء المدخنات وانتشار النرجيلة، وفي بعض البلدان تزيد نسبة وفيات النساء الناجمة عن المرض على نسبة وفيات الرجال.(6)

يترقى COPD مع التقدم في العمر وهو أكثر انتشاراً عند الكهول ففي الولايات المتحدة يكون 15% من الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين (55-64) سنة لديهم درجة متوسطة من COPD (مرحلة 2، $FEV_1 > 80\%$) وتزداد النسبة إلى أكثر من 25% من الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 75 سنة إضافة إلى وجود نسب مماثلة لديهم درجة خفيفة من المرض (مرحلة 1، $FEV_1 < 80\%$ ، $FEV_1/FVC > 70\%$). (8,9) (FVC : Forced Vital Capacity)

المرضاة:

تزداد المرضاة مع تقدم العمر بسبب ترافق COPD مع الكثير من الأمراض المزمنة كالأمراض القلبية الوعائية ، السكري وغيرها .

التشريح المرضي ، الإمبراضية و الفيزيولوجيا المرضية :

إن استنشاق دخان السجائر وغيره من الجزيئات المخرشة ، كدخان الوقود الحيوي ، يسبب التهاباً في الرئة . حيث يبدو أن التهاب الرئة هذا والذي يعتبر استجابة طبيعية ، يطرأ عليه تعديل في المرضى الذين يطورون COPD . قد تسبب هذه الاستجابة الالتهابية المزمنة تخرّباً في النسيج الرئوي (الذي يؤدي إلى النفاخ الرئوي) و تعطيلاً لآليات الدفاع و الإصلاح مما ينتج عنه تلف

للطرق الهوائية الصغيرة .
تقود هذه التبدلات المرضية إلى احتباس الهواء وتحدّد مستمرّ لجريان الهواء .

التشريح المرضي :

تتواجد التبدلات التشريحية المرضية الوصفية للCOPD في الطرق الهوائية ،
البرانشيم الرئوي ، والبنى الوعائية الرئوية (10) وتتضمن التهاباً مزمناً مع
زيادة لأنماط خاصة من الخلايا الالتهابية في أجزاء مختلفة من الرئة و تبدلات
بنوية ناتجة عن الأذية و الترميم المتكرر .

وبشكل عام تزداد التبدلات الالتهابية والبنوية في الطرق الهوائية بزيادة شدة
المرض و تستمر حتى بعد إيقاف التدخين .
قد نجد علامات التهاب جهازٍ يمكن أن يلعب دوراً في الأمراض المرافقة
الموجودة لدى مرضى COPD (11) .

الآلية المرضية :

يبدو أن الالتهاب الملاحظ في السبيل التنفسي لدى مرضى الCOPD هو شكلٌ
معدّل عن الاستجابة الالتهابية الطبيعية للطرق الهوائية تجاه المخدرات المزمنة
كدخان السجائر.

إن آلية هذا الالتهاب المضخم ليست مفهومةً بشكلٍ كاملٍ بعد . بالمقابل فهناك
بعض المرضى الذين يطورون COPD دون وجود قصة تدخين ، و هؤلاء لم
تعرف الآلية المرضية لديهم أيضاً .

يبدو غالباً أن الشدة المؤكسدة وتفعيل حالات البروتين في الرئة هي السبب في
تعديل الاستجابة الالتهابية في الرئتين .

تقود هذه الآليات معاً إلى التبدلات الوصفية المرضية في COPD .
يستمر الالتهاب في الرئة حتى بعد إيقاف التدخين بآلياتٍ غير معروفةٍ .

(11,10)

الشدة المؤكسدة :

يمكن للشدة المؤكسدة أن تكون آلية تضخيم هامة للالتهاب في COPD 0 (12,11). تزداد المؤشرات الحيوية الدالة على الشدة المؤكسدة (مثل بيروكسيد الهيدروجين ،8-إيزوبروستان) في هواء الزفير ، القشع ، والدوران الجهازى لمرضى COPD. وتزداد الشدة المؤكسدة بشكل خاص خلال الهجمات. تنتج المؤكسدة عن دخان السجائر و غيرها من الجزيئات المستنشقة ، ويتم إطلاقها من الخلايا الالتهابية المفعلة كالبالعات و العدلات .

اضطراب التوازن بين البروتياز و مضادات البروتياز :

يوجد دليل واضح على اضطراب التوازن بين البروتياز – والذي يقوم بهدم مكونات النسيج الضام – ومضاد البروتياز الذي يعاكس هذه العملية في رئتي مرضى COPD. تقوم البروتياز بتخريب الإيلاستين ،المكون الرئيسى في النسيج الضام للبرانشيم الرئوي ، الأمر الذي يعتبر آلية هامة للنفاخ الرئوي .

الخلايا الالتهابية :

يتسم ال COPD بزيادة أعداد البالعات في الطرق الهوائية المحيطة ، البرانشيم الرئوي ، والأوعية الرئوية .بالإضافة لزيادة العدلات المفعلة و اللمفاويات، وقد تزداد الحمضات أيضاً و بشكل خاص بوجود تداخل سريري مع الربو . تطلق كل هذه الخلايا الالتهابية بالإضافة للخلايا الظهارية العديد من الوسائط الالتهابية (13).

الوسائط الالتهابية :

يزداد الطيف الواسع من الوسائط الالتهابية لدى مرضى COPD ليقوم بجذب الخلايا الالتهابية من الدوران المحيطة ، مع تضخيم العملية الالتهابية و إحداث تبدلات بنوية (14).

التليف الخلالي وما حول القصبيات :

وضعت تقارير عن كثافات خلالية و تليف حول قصبي لدى مرضى ال COPD أو المدخنين غير العرضيين . حيث لوحظ إنتاج زائد لعوامل النمو لدى المدخنين

قد يسبق الالتهاب تطور التليف أو أن تكرار الأذية لجدر الطرق الهوائية نفسها قد يسبب زيادة في تكاثر العضلات و النسيج المتليف و الذي بدوره قد يكون عاملاً مشاركاً في ترقى تحدد الجريان في الطرق الهوائية الصغيرة و النفاخ الرئوي . (14,15)

الفروقات بين الالتهاب في الربو و COPD:

بالرغم من اشتراكهما بوجود الالتهاب المزمن في السبيل التنفسي ، هناك اختلاف في الخلايا الالتهابية والوسائط المسؤولة في كلا المرضين . و مع ذلك قد يبدي بعض مرضى ال COPD مظاهر ربوية كما قد يكون لديهم نمط التهابي مختلط مع زيادة في الحمضات.

الفيزيولوجيا المرضية :

أصبح لدينا الآن فهم أفضل للآلية المرضية ل COPD ، على سبيل المثال ، التهاب وتضييق الطرق الهوائية المحيطية يؤدي إلى انخفاض FEV1 .
تخرب البرانشيم الرئوي يسبب النفاخ الرئوي ويساهم أيضاً في تحدد جريان الهواء و يقود إلى اضطراب في انتشار الغاز . (14)

تحدد جريان الهواء و احتباس الغاز :

يترافق امتداد الالتهاب و التليف و زيادة المفرزات في لمعة الطرق الهوائية الصغيرة مع نقص FEV1 و معدل FEV1\FVC الأمر الذي يؤدي مع تفاقم المرض إلى احتباس الغاز خلال الزفير .

اضطرابات التبادل الغازي :

ينتج عن اضطرابات التبادل الغازي نقص أكسجة الدم و زيادة ثاني أكسيد الكربون وذلك وفق عدة آليات .
بشكل عام يسوء انتشار غاز ثاني أكسيد الكربون والأكسجين مع ترقى المرض،

كما يمكن أن يحدث انخفاض التهوية نسبةً إلى ضعف العضلات التنفسية أو زيادة تهوية الحيز الميت (16) و الذي بدوره قد يؤدي إلى احتباس ثاني أكسيد الكربون عندما يتشارك مع نقص التهوية نسبةً إلى زيادة الجهد التنفسي بسبب التحدد الشديد و فرط التهوية المشاركون مع أذية العضلات التنفسية . تؤدي شذوذات التهوية السنخية مع نقص السرير الوعائي الرئوي إلى شذوذات V_A/Q معدل التهوية التروية .

زيادة إفراز المخاط :

تؤدي زيادة إفراز المخاط إلى سعالٍ منتجٍ مزمنٍ كسمةٍ لالتهاب القصبات المزمن و الذي ليس بالضرورة أن يترافق مع تحدد جريان الهواء ، على العكس تماماً، لا يحدث لدى جميع مرضى ال COPD فرط إنتاج مخاط عرضي ، و عند وجوده فإنه يحدث نسبةً لتزايد أعداد خلايا Goblet مع تضخم الغدد تحت المخاطية بسبب التخريش المزمن للطرق الهوائية بدخان السجائر و غيره زمن العوامل السامة.

فرط التوتر الرئوي :

قد يحدث فرط التوتر الرئوي متأخراً في سياق ال COPD و نسبةً للتقبض الوعائي الحاصل بنقص الأكسجة للشرابين الرئوية الصغيرة حيث يؤدي إلى تغيرات بنيوية منها فرط تنسج البطانة و لاحقاً ضخامة و فرط تنسج العضلات الملساء (14,15).

قد يؤدي ارتفاع التوتر الرئوي المتروقي إلى ضخامة البطين الأيمن و لاحقاً قصور القلب الأيمن ، وقد لوحظ بشكل مثير للاهتمام أن قطر الشريان الرئوي كما يقاس على الطبقي مرتبط بشكل واضح بخطر السوراء الحادة و بشكل مستقل عن القصة السابقة لها (16).

الهجمات الحادة:

قد تتعرض الهجمات الحادة بالإنذانات التنفسية سواء الجرثومية أو الفيروسية (أو المشتركة)، الملوثات البيئية ، أو عوامل مجهولة . ويحدث خلال الهجمة الحادة فرط تهوية واحتباس هوائي مع نقص الجريان الزفيري بسبب الزلة التنفسية ، كما يوجد دليل على زيادة الالتهاب في الطرق الهوائية خلال الهجمات بصرف النظر عن السبب المحرض لها .

يمكن لحالات أخرى (ذات الرئة ، الخثار والصمة الرئوية، قصور القلب الحاد) أن تقلد أو تفاقم الهجمة الحادة لل COPD.

المظاهر الجهازية:

لدى معظم مرضى ال COPD أمراض مزمنة مرتبطة بنفس عوامل الخطر (التدخين ، العمر ، قلة النشاط) و التي تعتبر مؤثراً كبيراً على الحالة الصحية .
(18)

حيث تساهم الوسائط الالتهابية في الدوران الجهازي في ضعف العضلات الهيكلية و الدنف وقد تسيء إلى الأمراض المزمنة المرافقة كالداء القلبي الإقفاري ، قصور القلب ، هشاشة العظام ، فقر الدم ، السكري والمتلازمة الاستقلابية .

التظاهرات السريرية:

أشيع الأعراض التي يعاني منها المرضى هي:

- السعال المزمن.
- الزلة التنفسية .

وبشكل عام يتظاهر مرضى ال COPD بثلاثة أشكال:

- المرضى الذين لديهم نمط حياة خامل بشكل ملحوظ Sedentary Lifestyle تكون لديهم الشكاوى قليلة ومن الممكن أن يكون التعب هو الشكاوى الوحيدة، ويحتاج هذا الصنف من المرضى لإجراء استجواب دقيق للوصول للتشخيص لديهم.
- المرضى الذين لديهم أعراض تنفسية مزمنة وهؤلاء يعانون من الزلة التنفسية التي تبدأ جاهدة وتترقى مع تقدم المرض، إضافة للسعال المزمن الذي يتميز بكونه صباحياً ومنتجاً لقشع مخاطي ومع تقدم المرض يصبح السعال مستمراً طوال اليوم .
- المرضى الذين تكون التظاهرة السريرية الأولى للمرض عندهم على شكل هجمة حادة حيث يعانون من سعال متزايد منتج لقشع عكر إضافة للأزيز والزلة التنفسية مع أو بدون حمى، كما قد يحدث نفث دم مرافق للهجمات.

الفحص الفيزيائي:

في المراحل المبكرة من سير المرض يمكن أن يكون الفحص السريري طبيعياً. وقد يحدث تطاول في زمن الزفير مع أزيز بالزفير القسري ويعتبر تطاول زمن الزفير من أكثر العلامات السريرية أهمية وثباتاً لدى مرضى الـCOPD.

مع تطور المرض يلاحظ تناقص الأصوات التنفسية مع خراخر قاعديةً وتحدد حركة الحجاب الحاجز وتطاول القطر الأمامي الخلفي للصدر مع علامات قصور قلب أيمن (قلب رئوي) كالمضض والتضخم الكبدي وتوسع أوردة العنق. في المراحل الإنتهائية يتخذ المرضى وضعيات خاصة لتخفيف الزلة التنفسية مثل مد الذراعين إلى الركبتين ووضع ثقل الجسم عليهما، كما تلاحظ علامة الشفاه المزمومة والزرقة والرعاش الخافق. (17)

تشخيص COPD:

يكون التشخيص محتملاً عند وجود واحدٍ أو أكثر مما يلي:

- قصة تعرضٍ لعوامل الخطر كتدخين التبغ، وقود الطبخ والتدفئة، الأبخرة، والكيماويات المهنية.
- الزلة التنفسية المتروقية وهي تشدد مع الوقت وأثناء ممارسة الجهد.
- السعال المزمن وقد يكون متقطعاً أو غير منتج.
- التقشع المزمن.
- قصة عائلية للـCOPD.

أما تأكيد التشخيص فيكون عن طريق إجراء اختبارات الوظائف الرئوية Spirometry حيث تحسب نسبة الحجم الزفيري الأقصى في الثانية الأولى FEV1 إلى السعة الحيوية القسرية FVC فإذا كانت أقل من 70 % (بعد إعطاء الموسعات القصبية) فهذا يشير إلى وجود تحدّد ثابت في جريان الهواء بالطرق الهوائية وبالتالي تشخيص الـCOPD. (17)

التشخيص التفريقي:

- **COPD** : يحدث عادةً في منتصف العمر مع أعراضٍ مترقيةٍ ببطءٍ وقصة تعرضٍ لدخان التبغ أو تعرضٍ لأنواعٍ أخرى من الأغبرة.
- **الربو**: يحدث عادةً في الحياة المبكرة (غالباً في مرحلة الطفولة) وتكون الأعراض مختلفةً من يومٍ لآخر وهي تشتد في الليل والصباح الباكر مع وجود قصةٍ عائليةٍ للربو أو الأكزيما أو التهاب الأنف التحسسي.
- **قصور القلب الاحتقاني**: تظهر صورة الصدر الشعاعية البسيطة زيادة المشعر القلبي الرئوي وعلامات وذمة رئوية وعند إجراء اختبارات الوظائف الرئوية يلاحظ نقص بالحجوم الرئوية (آفة حاصرة) وليس تحديداً في الجريان الهوائي.
- **التوسع القصبي**: وجود قشعٍ قيحيٍّ بكمياتٍ كبيرةٍ ويطرافق بشكلٍ عامٍ مع إنتانٍ جرثومي.
- **التدرن**: يحدث بأي عمرٍ، ويظهر التصوير الشعاعي ارتشاحاتٍ رئويةً، وتثبت الإصابة بالفحص البيولوجي.
- **التهاب القصبات المسد**: يحدث في الأعمار الشابة عند غير المدخنين قد يترافق مع قصة تعرضٍ للأغبرة أو التهاب مفاصل رثياني، يشاهد بعد زرع الرئة أو نقي العظم.
- **التهاب القصبيات المنتشر**: غالباً ما يشاهد لدى مرضى من أصولٍ آسيويةٍ وأكثرهم من الذكور غير المدخنين ويطرافق كثيراً مع التهاب الجيوب المزمن ويظهر التصوير الشعاعي كثافاتٍ عقيديةً حول قصبيةٍ صغيرةٍ منتشرةً مع فرط انتفاخ. (32,1)

تقييم مرضى COPD:

يهدف التقييم إلى تحديد شدة المرض إضافةً إلى تقييم خطورة تطور المرض مستقبلاً وذلك من أجل وضع خطة العلاج المناسبة ويتم التقييم بالاعتماد على عدة مؤشرات وهي :

- (١) الأعراض السريرية .
- (٢) دراسة اختبارات الوظائف الرئوية (درجة تحدد جريان الهواء) .
- (٣) خطورة الهجمات .
- (٤) المراجعة المرافقة (18,17)

شدة الأعراض:

يمكن تقييم شدة المرض سريرياً بإحدى الطرق التالية :

- الطريقة الأولى : تعتمد على تحديد درجة الزلة التنفسية بالاعتماد على مقياس الزلة المعدل الذي حدده مجلس الأبحاث البريطاني (mMRC) Modified British Medical Research Council (19):

- زلة تنفسية فقط على الجهد الشديد (0)
- زلة تنفسية عند المشي السريع أو صعود تلة مرتفعة قليلاً (1)
- المشي أبطأ مقارنةً بأشخاص من نفس العمر بسبب الزلة أو اضطرار المريض للوقوف لالتقاط النفس عند المشي بسرعه الخاصة (2)
- التوقف لالتقاط النفس بعد المشي مسافة 100 متر أو لبضعة دقائق (3)
- زلة شديدة تضطر المريض لملازمة المنزل أو زلة عند تبديل الملابس (4)

- الطريقة الثانية : تعتمد على الاستجواب السريري (COPD Assessment Test) ويرمز له بـCAT وهو عبارة عن ثمانية أسئلةٍ سريريةٍ يعطي المريض إجاباتٍ عليها تتراوح بين 0 إلى 5 حيث تدل درجة (0) على عدم وجود أعراضٍ وتدل درجة (5) على أسوأ الأعراض ثم تجمع الدرجات النهائية للأسئلة الثمانية وكلما ارتفعت الدرجة دل ذلك على تقييمٍ أسوأ وعلى العكس كلما انخفضت الدرجة دلت على أن حالة المريض أفضل كما هو موضح في الجدول التالي :
- (20)

أعاني من السعال طوال الوقت	5	4	3	2	1	0	لا أعاني من السعال
صدري ممتلئ بالقشع	5	4	3	2	1	0	صدري غير ممتلئ بالقشع
أشعر بضيق شديد في صدري	5	4	3	2	1	0	لا أشعر بضيق في صدري أبداً
أعاني من الלהات الشديد عند السير لأعلى تل أو أصعد دوراً واحداً من السلم	5	4	3	2	1	0	لا أعاني من الלהات عند السير لأعلى تل أو أصعد السلم
قدراتي محدودة جداً عند القيام بأنشطة المنزل	5	4	3	2	1	0	أستطيع القيام بجميع أنشطة المنزل
لا أشعر بالثقة مطلقاً عند مغادرة المنزل بسبب حالة رنتي	5	4	3	2	1	0	أستطيع مغادرة المنزل بثقة
لا أنام بعمق بسبب حالة رنتي	5	4	3	2	1	0	أنام بعمق
ليس لدي طاقة على الإطلاق	5	4	3	2	1	0	لدي الكثير من الطاقة

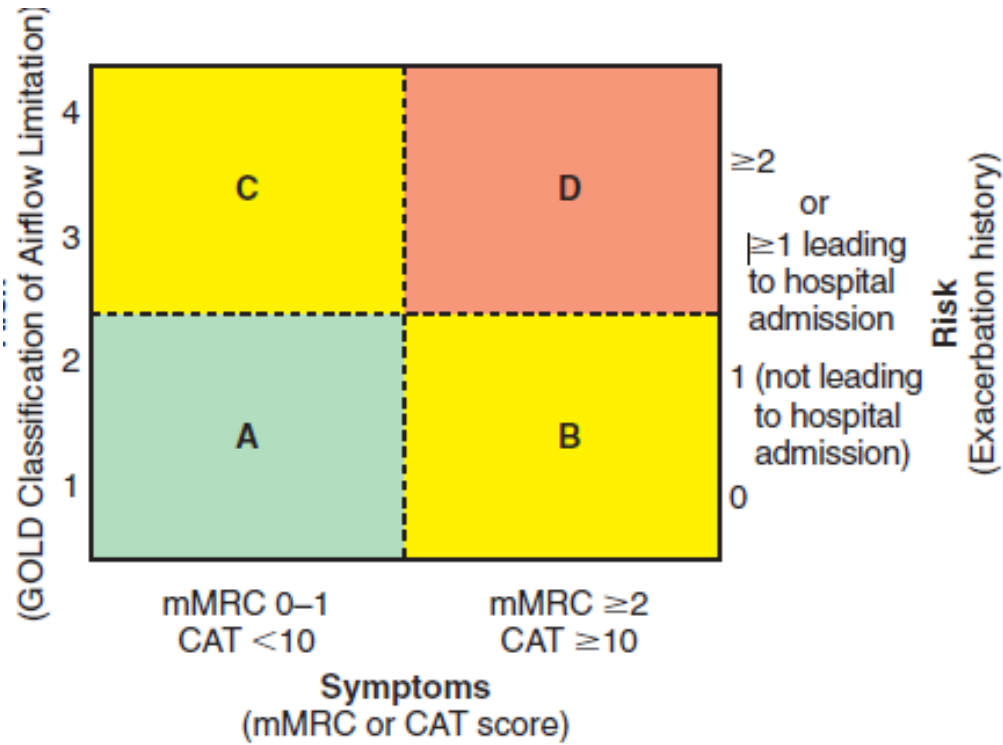
- الطريقة الثالثة: هي تقييم سريري بواسطة Clinical COPD Questionnaire و يرمز له ب CCQ وهو مجموعة من الأسئلة ويعطى لكل سؤال مجموعة نقاط كما هو موضح في الجدول التالي : (22)

طوال الوقت	معظم الوقت	غالباً	لبعض الوقت	القليل من الوقت	نادراً	لم أشعر قط بذلك	بشكل عام كم من الوقت خلال ال 7 أيام الأخيرة شعرت فيها ب :
6	5	4	3	2	1	0	بضيق في التنفس وأنت مستريح؟
6	5	4	3	2	1	0	بضيق في التنفس وأنت تقوم بنشاط جسدي؟
6	5	4	3	2	1	0	بالقلق حيال إصابتك بالزكام أو تردي قدرتك على التنفس؟
6	5	4	3	2	1	0	بالإحباط أو الكآبة بسبب مشاكل التنفس التي تعاني منها؟
6	5	4	3	2	1	0	أصبحت بالسعال؟
6	5	4	3	2	1	0	أفرزت قشع؟
محدود للغاية	محدود بشدة	محدود جداً	محدود بشكل معتدل	محدود قليلاً	بالكاد محدود	غير محدود أبداً	بشكل عام خلال آخر 7 أيام إلى أي مدى كنت محدوداً في النشاطات
6	5	4	3	2	1	0	النشاطات الجسدية المرهقة (صعود درج، مشي سريع، رياضة)
6	5	4	3	2	1	0	النشاطات الجسدية المعتدلة (مشي؟ أعمال المنزل، حمل الأغراض)
6	5	4	3	2	1	0	النشاطات اليومية في المنزل (ارتداء الملابس، الاستحمام)
6	5	4	3	2	1	0	النشاطات الاجتماعية (الكلام، تمضية الوقت مع الأولاد، زيارة الأصدقاء أو الأقارب)

١) وظائف الرئة:

يعتمد على وظائف الرئة في تحديد درجة انسداد الطرق الهوائية وذلك بالاعتماد على قيمة FEV1 (حجم الزفير القسري بالثانية الأولى) بعد استخدام الموسعات القصبية وذلك حسب المبادرة العالمية للداء الرئوي الساذ المزمن GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) (32)

GOLD1	خفيف	FEV1 ≥ 80	Predicted
GOLD2	متوسط	50% ≤ FEV1 < 80	Predicted
GOLD3	شديد	30 ≤ FEV1 < 50	Predicted
GOLD4	شديد جداً	FEV1 < 30	Predicted



العلاج :

يشمل :

- ✓ إجراءات علاجية غير دوائية .
- ✓ إجراءات علاجية دوائية . (19)

• الإجراءات العلاجية غير الدوائية تشمل:

- a. إيقاف التدخين حيث أن الإيقاف الباكر للتدخين لدى مرضى COPD يقلل من تدهور وظائف الرئة أما الإيقاف المتأخر فقد لا يكون فعالاً بسبب الالتهاب المزمن المستمر وبرغم ذلك فإن إيقاف التدخين بأي عمر يقلل من الوفيات. (24)
- b. تجنب التعرض للدخان والأغبرة الضارة أو التعرض للملوثات الصناعية حيث تبين أن تلوث الهواء الجزيئي يزيد من معدل الوفيات.
- c. لقاح الإنفلونزا ينقص الوفيات لدى المرضى الكهول ويعطى سنوياً لدى مرضى COPD وبشكل أقل لقاح الرئويات وينصح به للمرضى < 65 سنة حيث ينقص حدوث ذات الرئة المكتسبة بالمجتمع أو لدى مرضى COPD > 65 سنة مع $FEV1 > 40\%$. (25)
- d. إعادة التأهيل الرئوي.

• الإجراءات العلاجية الدوائية :

العلاج الدوائي يضم مجموعة من الأدوية التي تعطى منفصلة أو مجتمعة حسب مرحلة المرض ،و تتضمن الأدوية الإنشاقية مثل شادات بيتا بنوعها القصيرة والمديدة التأثير ، الستيروئيدات الإنشاقية ، ومثبطات المستقبلات الموسكارينية ، ومثبطات الفوسفودي أستيراز وغيرها من الأدوية .

الهجمة الحادة لـCOPD:

تعريف الهجمة الحادة:

هي زيادة حادة في الأعراض بما يتجاوز التغيرات اليومية الطبيعية، وهذا يتضمن زيادة حادة في واحدٍ أو أكثر من الأعراض الرئيسية التالية: (26)

- ✓ زيادة السعال بال تكرار والشدة.
- ✓ زيادة في إنتاج القشع وتغير بصفاته.
- ✓ زيادة الزلة التنفسية.

يعتبر كل من تدهور وظائف الرئة و تسرع النبض من الأعراض النوعية في الهجمة الحادة و تمثل الهجمة الحادة حدثاً هاماً في سير المرض لأنها تؤثر على نوعية حياة المرضى و تسبب تدهوراً سريعاً في قيم اختبارات الوظائف الرئوية كما أنها تزيد نسبة الوفيات و خاصة عند المرضى الذين يحتاجون إلى الاستشفاء إضافة إلى التكلفة المرتفعة للعلاج.

أسباب الهجمة الحادة:

١. **الإنذانات التنفسية الفيروسية والجرثومية** وتعتبر السبب الأشيع وتعد سبب للهجمة الحادة في 50-70% من الحالات ويكون الإنذان مشتركاً في 25% من الحالات.

● **الإنذان الفيروسي** : يمكن كشف الفيروسات كسبب للهجمة الحادة لـ COPD في حوالي 3/1 – 3/2 الهجمات و ذلك بالاعتماد على الزرع والاختبارات المصلية و PCR و تعتبر الفيروسات الأنفية هي المسبب الأشيع بالإضافة لفيروسات الانفلونزا وبارانفلونزا والفيروسات الغدية و-RSV ولكن وجود الفيروسات في عينات القشع شائع في مرضى COPD ولا يعني بالضرورة أنها سبب للهجمة .

● **الإنذان الجرثومي** : وهو يحرض 3/1-2/1 الهجمات و تعتبر كل من المستدمية النزلية و المكورات الرئوية والموراكسيلا النزلية المسبب الأشيع، كما تعزل الزوائف والجراثيم المعوية بشكل شائع خاصة في مرضى ال COPD الشديد.

- **الإلتان المشترك :** يلاحظ بأنه يزيد من خطورة الهجمة الحادة حيث يزيد من تدهور الوظائف الرئوية ومن مدة الاستشفاء إذ لوحظ أنه يترافق مع حملٍ جرثوميٍّ أكبر مع علامات التهابٍ جهازِيٍّ .

٢. تلوث الهواء.

- ٣. **حالات مرضية مرافقة** مثل : الداء القلبي الإقفاري وقصور القلب والاستنشاق والصمة الرئوية واضطرابات النظم القلبية والريح الصدرية وانصباب الجنب .

٤. عدم الالتزام بالعلاج الدوائي الدائم.

٥. الانخماصات (سدادات مخاطية).

٦. استخدام أدوية مهدئة.(32)

تدبير الهجمة الحادة:

الهدف من علاج الهجمات الحادة لـ COPD هو التقليل من تأثيرات الهجمة الحالية ومنع تطور هجماتٍ لاحقةٍ، يمكن تدبير الهجمة داخل أو خارج المشفى و ذلك بالاعتماد على خطورة الهجمة و الأمراض المستبطنة الأخرى.

يمكن لأكثر من 80% من هجمات الـ COPD أن تدبر خارج المستشفى و ذلك بعلاجات دوائية تتضمن كل من الموسعات القصبية والستيروئيدات والصادات، وفي حال قبول المريض في المستشفى يضاف للعلاج الدوائي الدعم التنفسي بالأوكسجين أو التهوية الآلية .

استطببات قبول المريض في المستشفى :

- تدهورٌ واضحٌ بالأعراض مثل البدء المفاجئ لزلة تنفسية على الراحة.
- COPD شديد.
- بدءٌ لعلاماتٍ سريريةٍ جديةٍ (مثل : وذمة محيطية أو زرقة) .
- فشل الاستجابة للتدبير البدئي للهجمة.
- وجود إمراضياتٍ خطيرةٍ مثل قصور القلب أو اضطرابات نظم حديثة البدء .

- تكرار الهجمات.
- عمر متقدم.
- عناية منزلية غير كافية

CRP

لمحة عن CRP:

CRP هو اختصاراً لمصطلح C-Reactive protein البروتين الارتكاسي أو البروتين المتفاعل ، وهو بروتينٌ حلقي الشكل ، خماسي ، ينتجه الكبد استجابةً للالتهاب ، يقوم دوره الفيزيولوجي على الارتباط بالفوسفوكولين المعبر على سطح الخلايا الميتة أو الهامدة وبعض أنواع الجراثيم كي يتفعل نظام المتممة بواسطة المعقد C1q.

يتم تركيب CRP في الكبد استجابةً لعوامل متحررة من البالعات و الخلايا الدهنية. (25)

وجود مستويات مرتفعة منه في الدم علامة هامة للالتهاب ، بالمقابل فإن طيفاً واسعاً من الحالات يمكن أن تسبب ارتفاعه بدءاً من الإنتان و انتهاءً بالأورام . كما يمكن للمستويات العالية من الـ CRP أن تشير لالتهاب في شرايين القلب والأمر الذي يعني بالضرورة خطراً أعلى لحدوث النوبة القلبية . حيث تعتقد بعض الدراسات بوجود ترابط بين المستويات العالية من CRP والخطر المتزايد لحدوث النشبة الدماغية أو النوبة القلبية . كما وجدت دراسات أخرى دوراً ممكناً هاماً لـ CRP في تطور النمط الثاني من الداء السكري لدى الأمريكيين الأفارقة .

ولذلك يعتبر اختبار CRP اختباراً غير نوعي حيث يمكن أن يرتفع في أي حالة التهابية مثل:

- ✓ الإنتانات الفطرية أو الجرثومية أو الفيروسية
- ✓ الداء الرثياني والأمراض الالتهابية الأخرى
- ✓ الخبثات والأذية
- ✓ التنخر النسيجي .

حيث تؤدي جميع هذه الحالات إلى تحرر الإنترلوكين 6 والسيتوكينات الأخرى التي بدورها تحفز تركيب الـ CRP و الفيبرونوجين في الكبد . (39,40)

أثناء استجابة الطور الحاد تزداد مستويات الـ CRP بشكلٍ سريعٍ في أقل من ساعتين من طور الأذية و تصل إلى القمة بعد 48 ساعة . ومع زوال استجابة الطور الحاد ينخفض الـ CRP بعمر نصفٍ قصيرٍ تقريباً يقدر بـ 18 ساعة

يعطي قياس مستوى الـ CRP صورة عن الأمراض الإنتانية والالتهابية ، و تحدث الزيادات السريعة و الملحوظة في مستويات الـ CRP في حالات الالتهاب ، الإنتان ، الرض ، و التنخر النسيجي ، الخباثات والاضطرابات المناعية الذاتية . يوجد عددٌ كبيرٌ من الحالات المختلفة التي يزداد فيها إنتاج الـ CRP لذلك لا يشخص مستوى الـ CRP المرتفع مرضاً معيناً .

حالياً توجد أبحاثٌ تقترح إمكانية استخدام الـ CRP كمشعرٍ تنبؤيٍ لـ COPD.(41)

اختبار الـ CRP في الدم :

لا يحتاج هذا التحليل لأي تحضيرٍ ، حيث يتم سحب عينة الدم وإجراء معايرة الـ CRP . حيث تقاس نسبة الـ CRP بال ملغ /ليتر . ويختلف المجال الطبيعي من مخبرٍ لآخر.(32) .

يمكن أن نجد مستوياتٍ مرتفعةً من الـ CRP بشكلٍ طبيعيٍ لدى مرضى السكري ، البدانة ، ارتفاع كوليسترول الدم ، الكحوليين ، قلة ممارسة التمارين الرياضية ، نظام غذائي غير صحي ، التدخين .

العلاقة بين CRP و COPD:

ما زالت العلاقة بين COPD و CRP علاقةً جدليةً ، وما يزال الدور الإنذاري للـ CRP موضع جدلٍ وشكٍ ، ولكن باعتبار أن الداء الرئوي الانسدادي المزمن هو مرضٌ التهابيٌّ جهازيّ بطبيعته تشمل أعراضه جميع أجهزة الجسم ، وليس الجهاز التنفسي فقط و فهذا يعني بالضرورة أن قيم الـ CRP في مصل مرضى الـ COPD مرتفعةٌ حتى في غياب أي مظهرٍ إنتانيٍّ ، فالالتهاب المزمن في COPD تقوده العديد من الخلايا و الوسائط الالتهابية في الطرق الهوائية و النسيج الرئوي ، والتي يسببها استنشاق غازاتٍ و جزيئاتٍ مخرشةٍ . (33)

تترافق هذه الاستجابة الالتهابية المستمرة في الرئة باستجابةً جهازيةً هامةً ، و تراكم خلايا التهابيةً عديدةً كـ الخلايا اللمفاوية البائية و التائية CD8 و البالعات و المعتدلات، و يطلق تفعيل هذه الخلايا العديد من الوسائط الالتهابية مثل (TNF,CRP,IL1.6.8) و الجذور الحرة السامة التي تعزز العملية الالتهابية و تقود إلى أذيةٍ سميةٍ رئويةٍ. (2)

يوجد العديد من المشعرات لتقييم شدة COPD وهي مرتبطة بالعمليات الالتهابية ، التبدلات البنيوية ، و التأثيرات الجهازية . تقدم هذه المشعرات معلومات قيمة تكمل ما نحصل عليه من تقييم حجم الزفير الأقصى في الثانية الأولى FEV1 (8).

ترتفع العديد من المشعرات خلال الشدة المؤكسدة و الاستجابة الالتهابية في COPD المستقر (6) . و تزداد مستويات هذه المشعرات أكثر خلال الهجمات .

إن الاستجابة المناعية البدئية و المكتسبة للتعرض طويل الأمد للجزيئات و الغازات السامة وبشكلٍ خاصٍ دخان السجائر يؤدي إلى انسدادٍ قليل العكوسية في جريان الهواء، مع استجابةٍ مناعيةٍ شاذةٍ في الرئتين . حيث تتواجد أعدادٌ متزايدةٌ من العدلات ، البالعات ، و الخلايا اللمفية التائية (CD8 أكثر من CD4) في الرئتين . يتم إطلاق الجذور المؤكسدة و النيتروجينية من هذه الخلايا الالتهابية .

وجد زيادة في مستويات بروتينات التهابية متعددة مثل CRP, tumor
necrosis factors- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) في الدم
المحيطي لدى مرضى COPD . (34)

الباب الثاني

القسم العملي

ملخص الدراسة:

تترافق زيادة الإصابة بالداء الرئوي الانسدادي المزمن مع زيادة العبء الاقتصادي لهذا المرض حول العالم ، إضافةً إلى نسبة العجز الوظيفي الذي يسببه للمصابين به (10,19). ومن هنا تكمن أهمية تقييم حالة المرض بشكلٍ أكثر سهولةً و دقةً مع إمكانية مراقبة العلاج و التحسن باستخدام مشعرات سهلة المعالجة والتطبيق وأقل تكلفةً .

يعتبر CRP مشعراً هاماً للحالة الالتهابية المستمرة لدى مرضى ال COPD بغض النظر عن وجود الإنتان ، ومن هنا تبرز أهمية معايرة CRP المصل لدى مرضى COPD المقبولين بهجماتٍ حادةٍ و ذلك لتقييم حالة المرض و درجته.

سنقوم في هذه الدراسة بإجراء معايرةٍ متسلسلةٍ لمستويات CRP لتقييم فيما إذا كان محدداً لحالة المرض و سنحاول الإجابة على التساؤلات المتعلقة بإمكانية وجود دور هام للCRP في التنبؤ المبكر بهجمات COPD الحادة و تقييم فعالية علاجها . وذلك من خلال دراسة مرضى الهجمات الحادة و إجراء معايرة ل CRP المصل لديهم عند القبول ،وعند التخريج و ربطها بنتائج FVC، ضغط الأكسجين الشرياني ، و تعداد الكريات البيض .

خلفية البحث وأهميته:

يعتبر الداء الرئوي الساد المزمن (COPD) مرضاً شائعاً ، و سبباً رئيسياً للمراضة والوفيات حول العالم (السبب الرئيسي الرابع للوفيات في الولايات المتحدة الأمريكية لعام 2011) .

يتوقع زيادة معدل انتشار الوفيات الناجم عن المرض في العقود القادمة .(6)

يحدث ال COPD نتيجة للتداخل بين عدة عواملٍ مسببةٍ ، عوامل لها علاقةٌ بالمضيف وأخرى بالتعرض البيئي . يعتبر تدخين التبغ عامل الخطر الأشيع على امتداد العالم (2) . إضافةً للملوثات الداخلية و الخارجية ، كالتعرض لموادٍ معينةٍ ، المخدرات ، أغبرة عضوية ، مواد كيميائية ، كذلك الدخان و عوادم السيارات المنبعثة كلها قد وثقت كمسببات ل COPD (3,28,29).

أما عامل الخطر الوراثي فهو عوز وراثي نادر لـ α_1 -antitrypsin (AT) (4) .

يجب أن يؤخذ التشخيص السريري لـ COPD بعين الاعتبار لدى كل مريض لديه زلة تنفسية ، سعال مزمن أو قشع ، مع قصة تعرضٍ لواحدٍ من عوامل الخطر السابقة .

يعتبر COPD مرضاً متقدماً (5) . يمكن أن تحدث الهجمات بسبب إلتانٍ فيروسي أو جرثومي أو بسبب الملوثات البيئية .

انعكاساً لطبيعة المرض المتعددة المكونات فإنه يوجد تباينٌ شديدٌ بين مرضى الـ COPD من حيث التظاهرات السريرية ، شدة المرض ، ومعدل ترقيه .

وجد زيادة في مستويات بروتينات التهابية متعددة مثل CRP, tumor necrosis factors- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) في الدم المحيطي لدى مرضى COPD (34) .

لقد حدث تحولٌ كبيرٌ من التركيز على مشعرات من مصادر رئوية إلى التركيز على عينات الدم (10) . إن المشعرات الحيوية في المصل و البلازما أكثر طلباً وذلك كون الدم متوفرٌ بشكلٍ سريعٍ و قياسها سهلٌ (11) .

إن ارتفاع مستويات CRP الدم مترافق مع نتائج هامة لدى مرضى COPD متضمنةً تدني وظائف الرئة ، الاستشفاء و الوفيات و بشكلٍ مستقلٍ عن التدخين (12) .

وجد أن CRP يرتفع لدى مرضى COPD المستقر كمشعرٍ على الالتهاب المستمر منخفض الدرجة (13) ، والذي يبدو أنه يزداد بزيادة شدة COPD (14) . حيث وجد ارتفاع CRP لدى المرضى بغض النظر عن وجود الإلتان ، لذلك من الممكن أن يكون مشعراً لهجمات الـ COPD وليس بالضرورة مشعراً للإلتان الجرثومي (15) . و هذا ما جعل الـ CRP مهماً كمشعرٍ للعملية الالتهابية (36,37,38) .

بالرغم من العلاقة بين CRP و COPD والالتهاب الجهازى فإن بضع دراساتٍ فقط قيمت دور CRP في تقييم COPD .

في هذه الدراسة لدينا معايرةً متسلسلةً لمستويات CRP لدى مرضى COPD بهجماتٍ حادةٍ لتقييم فيما إذا كان محدداً لحالة المرض.

تم جمع المعلومات التالية : مستويات CRP المصلية ، مدة المرض ، FEV1 ، ضغط الأكسجين الشرياني (SpO2) ، تعداد الكريات البيض في الدم .

الطرائق:

تم إجراء الدراسة على 100 مريض و مريضة COPD مقبولين بهجمة حادة و المشخصين وفقاً لمعايير GOLD و ذلك بعد إجراء وظائف رئة قبل وبعد الموسع . وتم قياس CRP المصل أثناء القبول ، عند التخرج بعد استقرار حالة المريض و بعد 6 أسابيع من التخرج باعتبار أن المجال الطبيعي لل CRP هو (0.5 - 5 ملغ / ل) إضافة إلى تعداد الكريات البيض بقيم (3.5 - 10 * 10³ / ملم³) ، FEV1 ، و SPO2.(16).

كما تم أخذ قصة مفصلة مع فحص سريري شامل إضافة إلى إجراء التحاليل لكل المرضى (خضاب ، خماثر كبد ، بيليروبين ، بولة ، سكر ، شوارد ، ESR ، بروتين ، غازات دم شرياني ، وفحص البول).(17-18)

معايير الشفاء من الهجمة الحادة :

- عدم وجود حاجة لشادات بيتا الإنشاقية بمعدل أكثر من مرة كل 4 ساعات .
- القدرة على المشي في الغرفة.
- القدرة على تناول الطعام و النوم دون الاستيقاظ بسبب الزلة التنفسية .
- الاستقرار السريري لمدة 12-24 ساعة.
- غازات الدم الشرياني مستقرة لمدة 12-24 ساعة .
- الفهم التام للاستخدام الصحيح للأدوية.(19-20).

الفرضية البحثية:

يفترض وجود دور هام لل CRP كمسعر مبكر للهجمات الحادة ل COPD و فائدة في تقييم فعالية العلاج.

السؤال البحثي:

هل لل CRP دور في التنبؤ المبكر بهجمات ال COPD وفي تقييم فعالية العلاج للهجمة الحادة .

هدف الدراسة:

دراسة دور CRP كمشعرٍ مبكرٍ للهجمات الحادة ل COPD و فائدته في تقييم فعالية العلاج.

تصميم الدراسة:

- ❖ نمط الدراسة: دراسة حشدية مستقبلية.
- ❖ مكان الدراسة: مستشفى المواساة الجامعي، مستشفى الأسد الجامعي.
- ❖ زمان الدراسة: من تموز 2017 حتى تموز 2018.
- ❖ حجم العينة: تم حسابها وفق www.OpenEpi.com وكانت 100 مريضاً.
- ❖ معايير الاشتمال:
- ✓ جميع مرضى ال COPD المقبولين بهجماتٍ حادةٍ في المشفى.
- ❖ معايير الاستبعاد:
- ✓ المرضى المعالجون بالستيروئيدات الجهازية لأي سبب آخر .
- ✓ المرضى الذين لديهم مرضٌ جهازىً مزمنٌ إضافةً لل COPD.

مراحل العمل :

- اختيار المرضى وفقاً لمعايير الاشتمال المذكورة.
- جمع المعطيات التالية لجميع المرضى: العمر، الجنس، مدة المرض، التدخين، عدد الهجمات الحادة .
- إجراء غازات دم شرياني.
- إجراء التحاليل المخبرية (ألبومين المصل ، خمائر الكبد، بيليروبين ، بولة ، سكر، شوارد ، ESR) و فحص البول .
- إجراء دراسة إحصائية.

النتائج المتوقعة :

- يتوقع وجود ترابطٍ سلبي ل CRP مع FEV1%، SPO2، خلال الهجمة الحادة و ترابطٍ إيجابي مع تعداد الكريات البيض الكلي .
- عدم وجود علاقةٍ بين CRP و العمر، مدة المرض ، مدة التدخين ، عدد باكايت/سنة.
- وبالتالي يمكن ل CRP أن يكون مشعراً قوياً و مستقلاً لمحصلة ال COPD و مبكراً في الهجمات و مفيداً في تقييم فعالية المعالجة

الاستبيان

اسم المريض:

تاريخ القبول:

المشفى:

العمر:

الجنس:

السكن:

التدخين: باكيت/سنة

غازات الدم الشرياني:

وظائف الرئة: قبل الإرداذ: FEV1، FVC، تيفنو: FEV1/ FVC

بعد الإرداذ: FEV1، FVC، تيفنو: FEV1/ FVC

عدد الهجمات /السنة :

CRP : عند القبول :

عند التخريج:

بعد 6 أسابيع:

التحاليل المخبرية : , Na/K= , PLT= , Hb= , N/L=

, ALB= , ALT/ AST= , Urea= , Glucose=

, ESR=

فحص البول :

WBC عند القبول :

عند التخريج:

الموافقة المستنيرة :

✓ التاريخ:.....

✓ عنوان البحث: المعايير المتسلسلة ل CRP المصل لدى مرضى الهجمات الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن

Serial estimation of serum CRP levels in patients of COPD with acute exacerbation.

✓ اسم الباحث: طالبة الدراسات العليا : زينب قاسم حمدان.

✓ هدف البحث: دراسة دور ال CRP كمشرٍ مبكرٍ للهجمات الحادة لل COPD وفائدته في تقييم فعالية علاج الهجمة .

✓ تفسير الإجراءات:

سيتم إجراء وظائف رئة قبل وبعد الموسع ، غازات دم شرياني، سحب عينة دم وريدية لإجراء الفحوص المخبرية.

✓ المخاطر:

لا وجود لأي مخاطر أو محاذير للمرضى المشاركين بالبحث.

✓ الانسحاب من البحث:

إن المشاركة في البحث طوعية مع إمكانية رفض المشاركة أو الانسحاب دون أن يترتب على ذلك أية عقوبات.

✓ السرية:

كل المعلومات التي ستجمع من الدراسة سرية ولن يُطلع عليها إلا القائمون على البحث.

✓ الكلفة:

لا توجد أي تكاليف مادية مطلوبة من المشاركين بالبحث ، كما لا توجد مكافآت مادية للمشاركين أو ذويهم.

✓ الموافقة:

بعد الاطلاع على ما سبق فإن التوقيع أدناه هو إقراراً بالموافقة على المشاركة بالبحث.

✓ التاريخ:

✓ اسم المشارك أو من ينوب عنه:

✓ توقيع المشارك أو من ينوب عنه:

✓ توقيع الباحث الطبية : زينب قاسم حمدان

طريقة العمل :

- أخذت موافقة المرضى الطوعية للدخول في الدراسة ، وتم التأكد من تحقيقهم لمعايير الاشتمال و الاستبعاد .
- تم ملء الاستبيان الخاص بالدراسة لكل مريض بعد أخذ قصة مفصلة وفحص سريري كامل .
- جمع المعطيات التالية للمرضى الذين حققوا معايير الاشتمال (العمر ، الجنس ، التدخين كمية و مدة ، عدد الهجمات الحادة في السنة) .
- إجراء غازات الدم الشرياني لجميع المرضى عند القبول ، التخريج ، وبعد 6 أسابيع .
- إجراء التحاليل المخبرية المطلوبة ، الشوارد ، تعداد الكريات البيض ، سكر الدم ، خمائر الكبد ، و CRP عند القبول و التخريج وبعد 6 أسابيع .
- إجراء وظائف رئة لجميع المرضى عند القبول ، التخريج ، وبعد 6 أسابيع .
- تحليل البيانات و استخلاص النتائج .

جمع النتائج وتحليلها:

تم استخدام الجداول العشوائية، والتكرارية مع حساب النسب، والمتوسطات التي تلخص تلك المعطيات، وتساعد على فهمها بشكل أفضل، كما استخدمنا المخططات البيانية التي تحول الأرقام من بياناتٍ نظريةٍ إلى معطياتٍ ماديةٍ ملموسةٍ.

بعد ذلك تم تطبيق طرائق الإحصاء التحليلية لدراسة البيانات ، وتم استخدام اختبار تحليل الاختلاف ANOVA و Chi-Square وقد اعتمدنا في دراستنا لتقدير الفروقات الإحصائية مستوى 0,05 من الأهمية وهو المستوى المعتمد عالمياً في تقييم الدراسات.

وهكذا فإن أي قيمة ل P-Value أعلى من 0,05 يعتبر الفرق المشاهد من أجلها محض الصدفة أو بتعبير أدق غير مهم إحصائياً، والعكس بالعكس، حيث أن قيمة ال P-Value الأقل من 0,05 لا يعتبر الفرق المشاهد من أجلها محض الصدفة، بل هو فرق حقيقي يمكن عزوه للخاصة المدروسة المختلفة بين المجموعتين اللتين تتم مقارنتهما (أي أنه مهم إحصائياً).

القضايا الأخلاقية :

لم تتضمن الدراسة توجيه أي من الأسئلة الحساسة ، ولم تحمل طريقة العمل خطراً على المريض .

واستخدمت البيانات في الدراسة بشكلٍ مرمزٍ ، حيث يغفل الإشارة إلى هوية المريض ، كما أخذت موافقة المريض وفقاً للنموذج الموجود في ملحق الدراسة .

نتائج الدراسة

في نهاية البحث اكتملت لدينا بيانات 100 مريض ، وتم تفريغ المعلومات على ملف بيانات اكسل وقمنا بدراستها باستخدام قوانين ومفاهيم الإحصاء عبر البرنامج الإحصائي IBM SPSS Statistics.

أولاً : الدراسة العامة لعينة البحث

دراسة متوسط العمر والجنس في عينة البحث :

مقارنة متوسطات الأعمار تبعا للجنس:

بتطبيق الاختبار الإحصائي anova كانت $P\text{value}=0.8$ وهي قيمة أكبر من 5% و بالتالي لا يوجد فرق إحصائي هام بين متوسطات أعمار الذكور و الإناث.

بلغ عدد المريضات في دراستنا 12 مريضة بنسبة 12%، و عدد المرضى الذكور 88 مريضاً وبنسبة 88%.

تراوحت أعمار المرضى بين 52-88 سنة بمتوسط عمر 66.75 سنة وانحراف معياري 7.653 للإناث ومتوسط 68.25 للذكور بانحراف معياري 8.191 سنة .

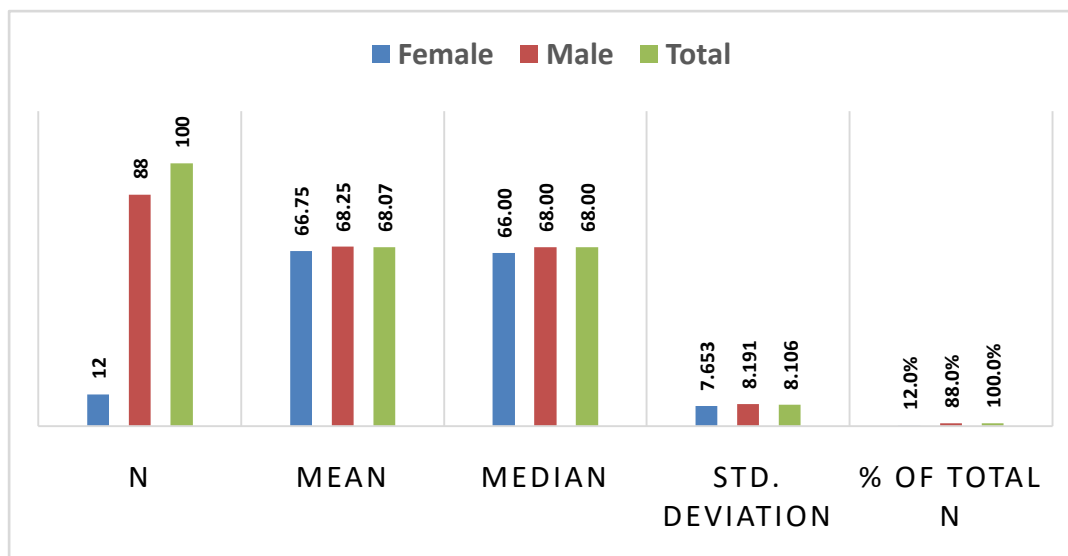
ولا فرق بالتوزع بين الجنسين ($P = 0.201$)

وهذا ما نلاحظه من الجدول (1-2):

الجدول (1-2) : دراسة متوسط العمر والجنس في عينة البحث:

العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	P-valu
12	66.75	7.653	0.201
88	68.25	8.191	
100	68.07	8.106	
إناث			
ذكور			
الكل			

المخطط (1-2) متوسط العمر والجنس في عينة البحث



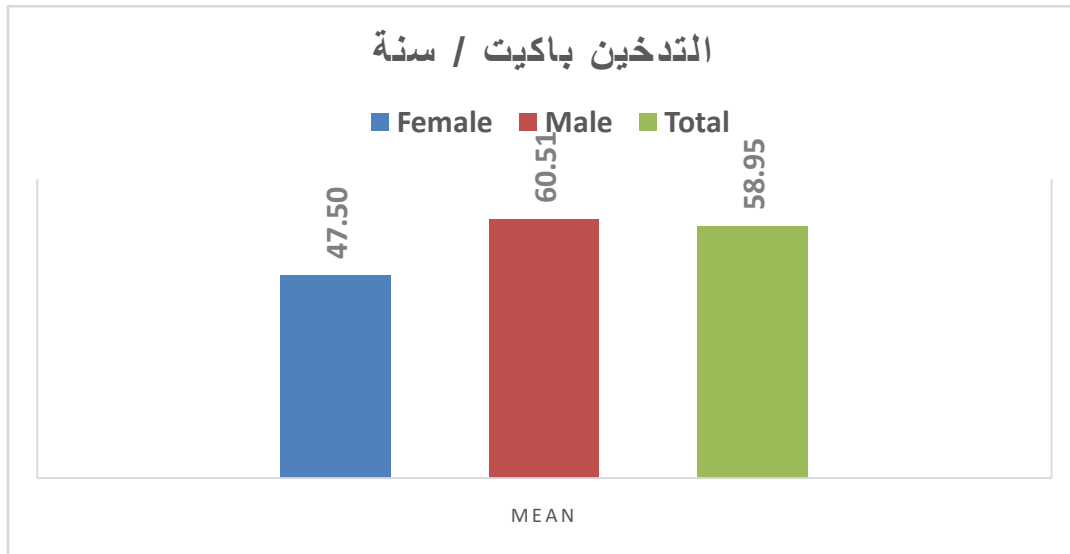
1- التدخين:

بلغ متوسط التدخين لدى الرجال 60.51 باكيت / سنة بانحرافٍ معياري 44.464 .
 الإناث 47.5 باكيت / سنة بانحرافٍ معياري بلغ 13.399. مع فارق مهم إحصائياً بين الذكور والإناث وعلاقتهم بالتدخين ($P=0.001$)
 هذا ما يوضحه الجدول (2-2):

الجدول (2-2) التدخين باكيت/ سنة

العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	P-value	
12	47.5	13.399	0.001	إناث
88	60.51	44.46		ذكور
100	58.95	42.13		الكل

المخطط (2-2) التدخين باكيت/سنة



٢ - غازات الدم الشرياني ABG:

يوضح الجدول (3-2) قيم غازات الدم الشرياني في عينة البحث كالتالي :

لدى الإناث:

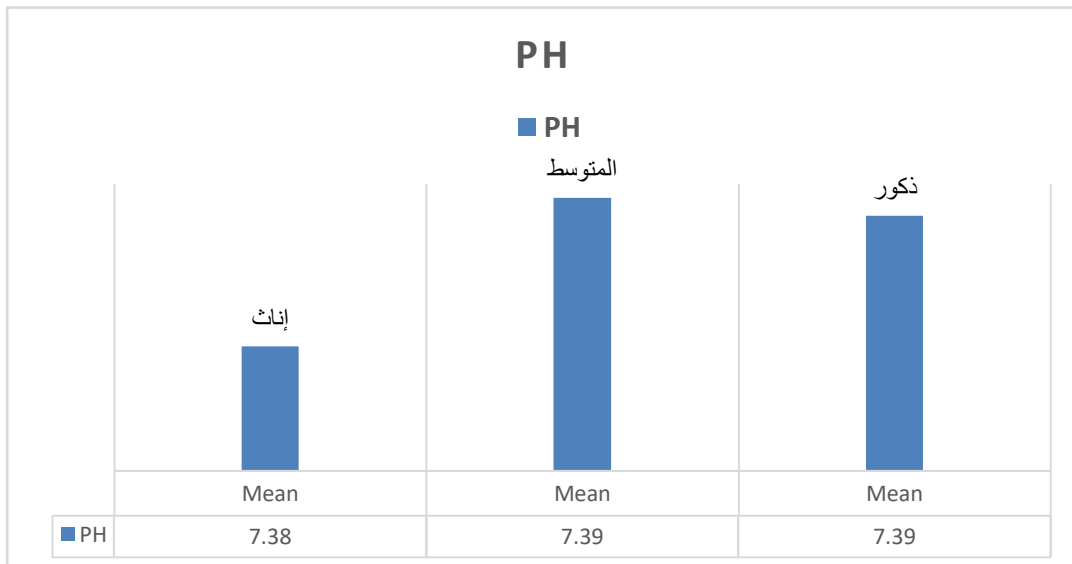
متوسط PH الدم 7.38 بانحرافٍ معياري 0.03
 متوسط Paco2 الدم 56.13 بانحرافٍ معياري 5.14
 متوسط Hco3 الدم 27.58 بانحرافٍ معياري 5.70
 متوسط Sao2 الدم 83.42 بانحرافٍ معياري 6.92

لدى الذكور:

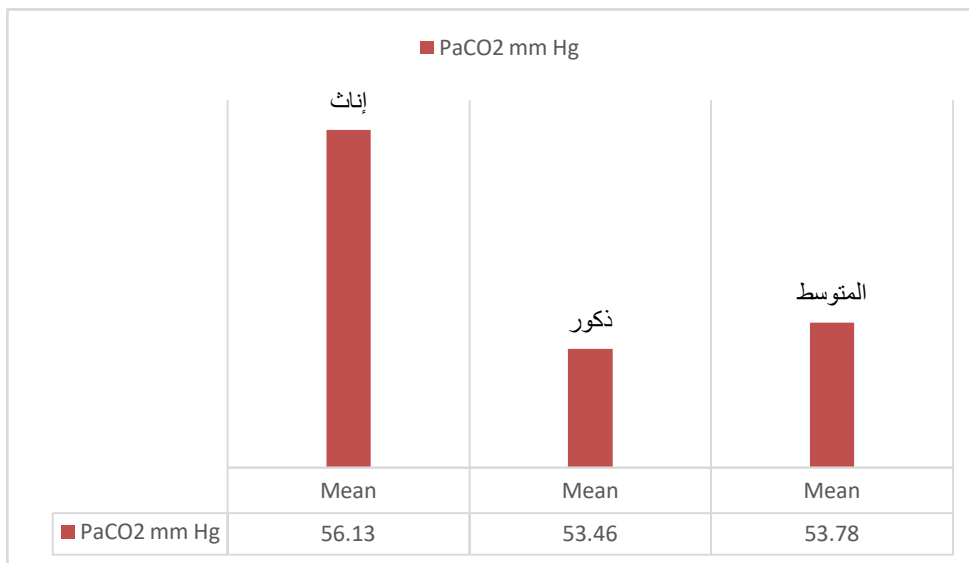
متوسط PH الدم 7.39 بانحرافٍ معياري 0.05
 متوسط Paco2 الدم 53.46 بانحرافٍ معياري 5.43
 متوسط Hco3 الدم 28.10 بانحرافٍ معياري 5.86
 متوسط Sao2 الدم 83.72 بانحرافٍ معياري 6.13

جدول (3-2) غازات الدم الشرياني .

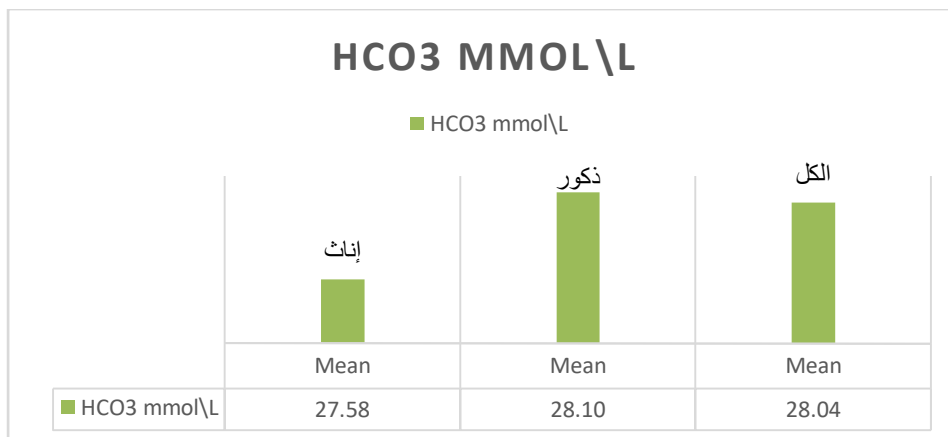
SaO2%	HCO3 mmol\L	PaCO2 mmHg	ph		
				العدد	إناث
				12	
83.42	27.58	56.13	7.38	المتوسط	
6.92	5.7	5.14	0.03	الانحراف المعياري	
				العدد	الذكور
				88	
83.72	28.10	53.46	7.39	المتوسط	
6.13	5.86	5.43	0.05	الانحراف المعياري	
				العدد	الكل
				100	
83.68	28.04	53.78	7.39	المتوسط	
6.2	5.82	5.44	0.04	الانحراف المعياري	



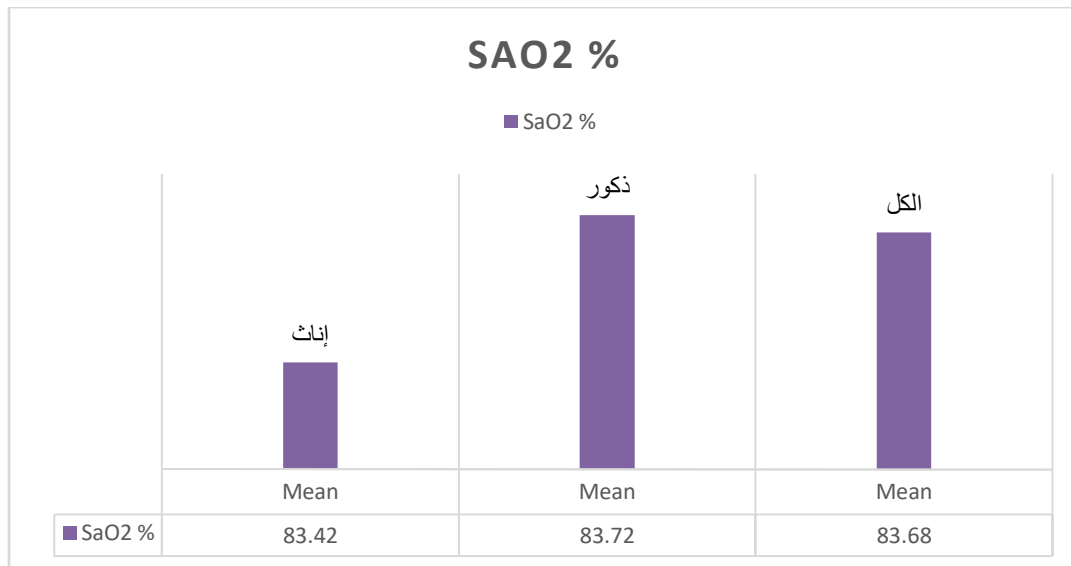
المخطط (1-3-2) قيمة PH



المخطط (2-3-2) قيمة Paco2



المخطط (3-3-2) قيمة Hco3



المخطط (4-3-2) قيمة Sao2

٣ - الضغط الجزئي للأكسجين SPO2 :

نلاحظ من الجدول (5-2):

متوسط الضغط الجزئي للأكسجين لدى الإناث :

عند القبول: 54.58 ملمز مع انحرافٍ معياري 6.92

عند التخريج: 58.58 ملمز مع انحرافٍ معياري 6.92

بعد ستة أسابيع: 60.78 ملمز مع انحرافٍ معياري 6.99

متوسط الضغط الجزئي للأكسجين لدى الذكور :

عند القبول: 54.011 ملمز مع انحرافٍ معياري 5.42

عند التخريج: 58.011 ملمز مع انحرافٍ معياري 5.42

بعد ستة أسابيع: 60.20 ملمز مع انحرافٍ معياري 5.47

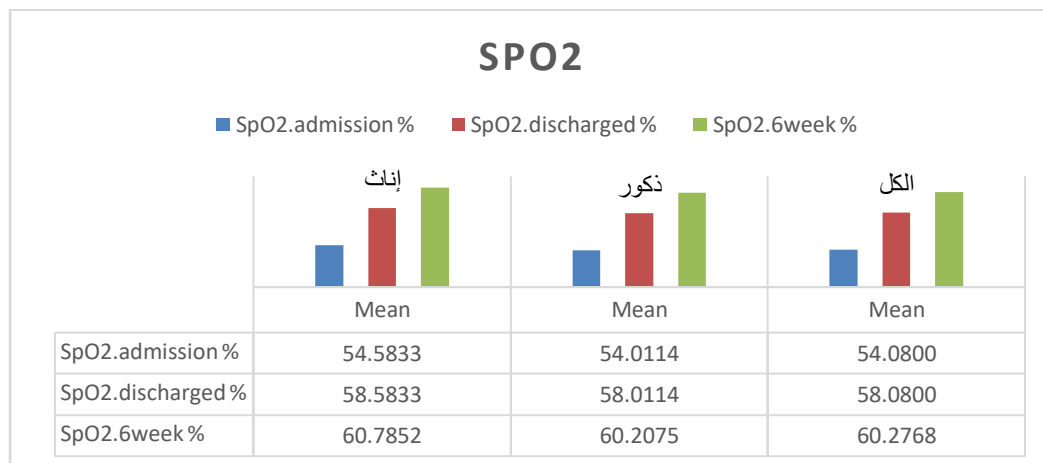
مع ملاحظة عدم وجود فارق مهم إحصائياً بين الذكور والإناث بمتابعة قيمة الضغط الجزئي للأكسجين SPO2 ($P\text{-valu} = 0.10$)

ووجود فارق مهم إحصائياً بين قيمة الضغط الجزئي للأكسجين SPO2 عند القبول والتخريج والمتابعة ($P\text{-valu} > 0.011$) والجدول (5-2) يوضح ذلك.

الجدول(5-2) : الضغط الجزئي للأكسجين SPO2

P-valu	SPO2 (%) بعد 6 اسابيع	SPO2 (%) التخريج	SPO2 (%)القبول	العدد	الجنس
	60.78	58.58	54.58	12	إناث
	6.99	6.92	6.92	المتوسط	
				الانحراف	
				المعياري	
		12%		النسبة	
	60.20	58.01	54.01	88	ذكور
	5.47	5.42	5.42	المتوسط	
				الانحراف	
				المعياري	
			88%	النسبة	
0.100 =P-valu					الكل
0.011 >	60.27	58.08	54.08	100	
	5.64	5.58	5.58	المتوسط	
				الانحراف	
				المعياري	
			100%	النسبة	

المخطط (5-2) : الضغط الجزئي للأكسجين SPO2



٤. تعداد الكريات البيض WBC :

بلغ متوسط تعداد الكريات البيض لدى المريضات في دراستنا عن القبول **10.7** وبانحراف معياري **2.53** بينما كان متوسط الكريات البيض عند التخرج **7.8** وبانحراف معياري **1.03** وبالمتابعة بعد 6 أسابيع كان المتوسط **7** والانحراف المعياري **1.26** .

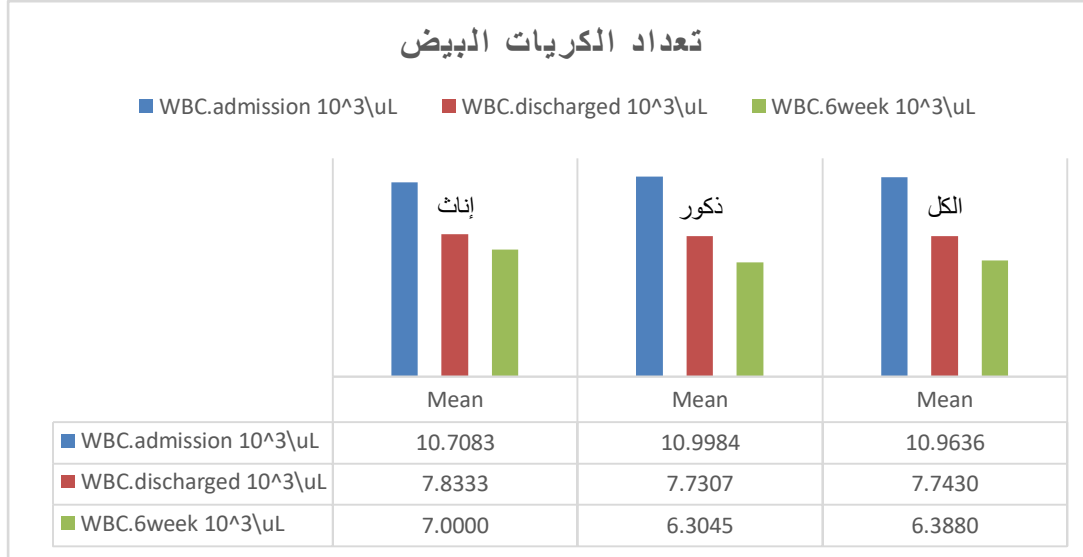
أما عند المرضى الذكور فنجد متوسط القبول **10.99** بانحراف قدره **2.77** وعند التخرج كان متوسط تعداد الكريات البيض **7.7** بانحراف معياري قدره **1.22** وبعد 6 أسابيع بلغ التعداد **6.38** وبانحراف قدره **0.97** .

مع ملاحظة عدم وجود فارق مهم إحصائياً بين الذكور والإناث بمتابعة تعداد الكريات ($P\text{-valu}=0.20$)
ووجود فارق مهم إحصائياً بين تعداد الكلي للكريات البيض عند القبول والتخرج والمتابعة ($P\text{-valu}>0.001$) والجدول (4-2) يوضح ذلك.

الجدول (4-2) تعداد الكريات البيض

P-valu	WBC 10^3uL بعد 6 اسابيع	WBC 10^3uL التخرج	WBC 10^3uL القبول		
		12		العدد	اناث
	7.00	7.833	10.70	المتوسط	
	1.26	1.03	2.53	الانحراف المعياري	
		%12		النسبة المئوية	
		88		العدد	ذكور
	6.30	7.73	10.99	المتوسط	
	0.97	1.22	2.77	الانحراف المعياري	
		%88		النسبة المئوية	
		P-valu = 0.20			
0.001>		100		العدد	الكل
	6.38	7.74	10.96	المتوسط	
	1.03	1.19	2.74	الانحراف المعياري	

المخطط (4-2) : تعداد الكريات البيض



هـ :- حجم الزفير الأقصى FEV1:

بإجراء وظائف الرئة على مرضى الدراسة كان متوسط قيمة حجم الزفير الأقصى في الثانية الأولى لدى الإناث عند القبول 2.35 ل بانحراف معياري مقداره 0.41 وعند التخريج بلغت قيمة FEV1 2.85 ل بانحراف معياري 0.41 وبالمتابعة كان FEV1 3.05 ل بانحراف معياري 0.41 .

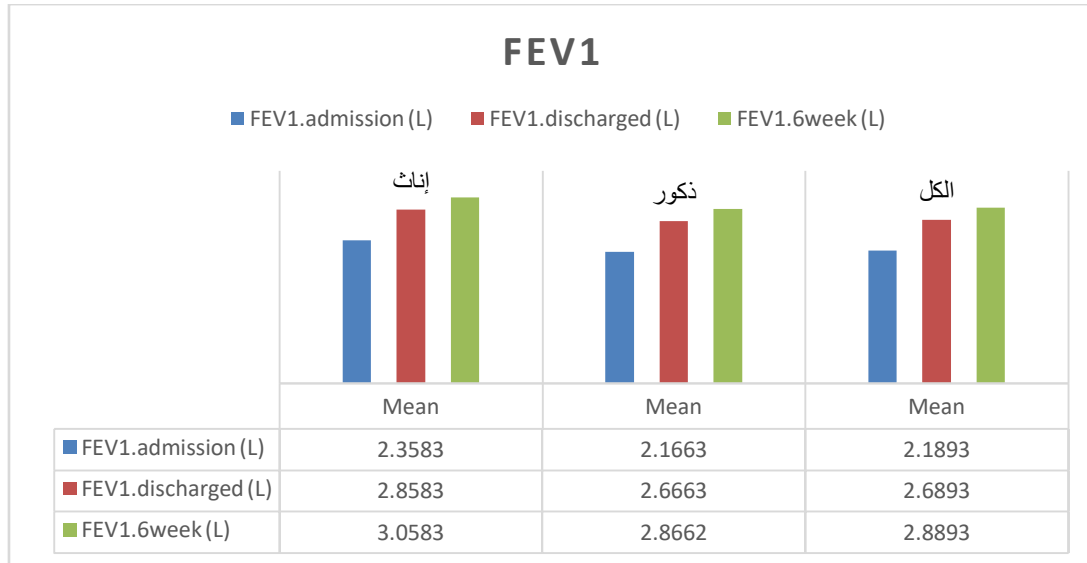
أما عند الذكور فكان FEV1 عند القبول 2.16 ل وبانحراف معياري 0.50 وعند التخريج كانت FEV1 2.66 ل بانحراف 0.50 وبالمتابعة بعد 6 أسابيع 2.86 وبانحراف قدره 0.50 .

مع ملاحظة عدم وجود فارق مهم إحصائياً بين الذكور والإناث بمتابعة قيم FEV1 ($P=0.14$)

ووجود فارق مهم إحصائياً بين قيم FEV1 عند القبول والتخريج والمتابعة ($P<0.002$) والجدول (6-2) يوضح ذلك.

والجدول (6-2) يوضح ما سبق .

الجدول (6-2): FEV1					
P-valu	FEV1 بعد 6 أسابيع (L)	FEV1 التخريج (L)	FEV1 القبول (L)		
			12	العدد	إناث
	3.05	2.85	2.35	المتوسط الحسابي	
	0.412	0.412	0.412	الانحراف المعياري	
			%12	النسبة المئوية	
			88	العدد	ذكور
	2.88	2.66	2.16	المتوسط الحسابي	
	0.50	0.50	0.50	الانحراف المعياري	
			%88	النسبة المئوية	
			0.14=P-valu		
0.002>			100	العدد	الكل
	2.88	2.68	2.18	المتوسط الحسابي	
	0.49	0.41	0.49	الانحراف المعياري	
			%100	النسبة المئوية	



المخطط (6-2) : قيمة FEV1

٦- FVC :

نلاحظ من الجدول (7-2) :
 بلغت قيمة السعة الحيوية القسرية FVC لدى المريضات:
 عند القبول 3.3 ل بانحرافٍ معياري 0.57
 عند التخريج 4 ل وبانحراف 0.57
 بالمتابعة بعد 6 أسابيع 4.28 ل بانحراف 0.57

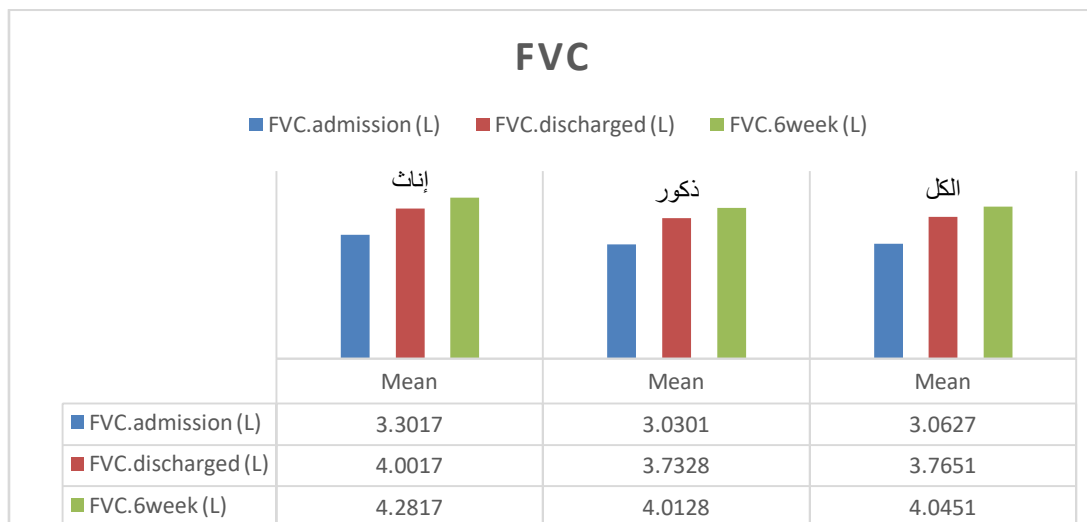
أما المرضى الذكور فكانت القيم :
 عند القبول 3.03 ل بانحرافٍ معياري 0.70
 عند التخريج 3.73 ل بانحرافٍ معياري 0.7
 بالمتابعة 4 ل بانحراف 0.7

مع ملاحظة عدم وجود فارق مهم إحصائياً بين الذكور والإناث بمتابعة قيم
 FVC (0.22=P-valu)

ووجود فارق مهم إحصائياً بين قيم EVC عند القبول والتخريج والمتابعة (P-
 valu > 0.001) والجدول (7-2) يوضح ذلك.

الجدول (7-2) : قيمة FVC

P-valu	FVC.بعد 6 أسابيع (L)	FVC.التخريج (L)	FVC.القبول (L)		
0.001>	12			العدد	إناث
	4.28	4.00	3.30	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري % النسبة المئوية
	0.57	0.57	0.57	الانحراف المعياري	
	%12			% النسبة المئوية	
	88			العدد	ذكور
	4.01	3.73	3.03	المتوسط الحسابي	
	0.70	0.70	0.70	الانحراف المعياري	
	%88			% النسبة المئوية	
	P-valu=0.22				الكل
	100			العدد	
	4.04	3.76	3.06	المتوسط الحسابي	
	0.68	0.67	0.69	الانحراف المعياري	
	%100			% النسبة المئوية	



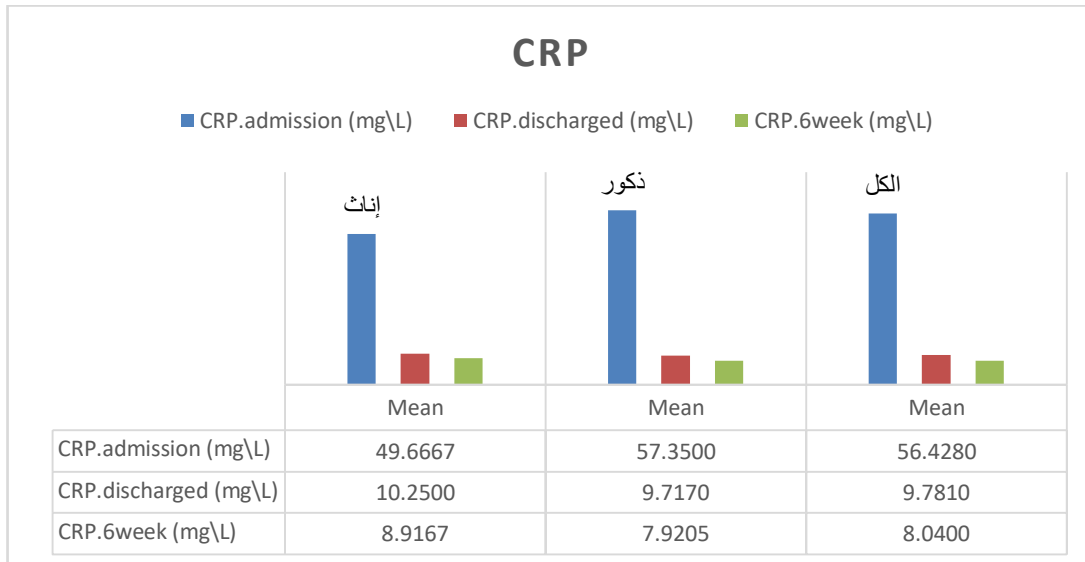
المخطط (7-2) : قيمة FVC

٧ قيمة CRP:

بلغت قيمة CRP لدى المريضات:
 عند القبول 49.66 mg\L بانحرافٍ معياري 16.55
 عند التخرج 10.25 mg\L وبانحراف 5.24
 بالمتابعة بعد 6 أسابيع 8.91 mg\L بانحراف 5.01

أما المرضى الذكور فكانت القيم :
 عند القبول 57.35 mg\L بانحرافٍ معياري 20.08
 عند التخرج 9.71 mg\L بانحرافٍ معياري 5.51
 بالمتابعة 7.92 mg\L بانحراف 5.16

مع ملاحظة عدم وجود فارق مهم إحصائياً بين الذكور والإناث بمتابعة قيم CRP المصلية ($P=0.113$)
 ووجود فارق مهم إحصائياً بين قيم CRP المصل عند القبول والتخرج والمتابعة ($P=0.001$) والجدول (2- 8) يوضح ذلك.



المخطط (2-8) : قيمة CRP

الجدول (8-2): قيمة CRP

P-value	CRP بعد 6 أسابيع mg/L	CRP التخريج mg/L	CRP القبول mg/L		
		12		العدد	إناث
	8.91	10.25	49.66	المتوسط	
				الحسابي	
	5.01	5.24	16,55	الانحراف	
				المعياري	
		%12		النسبة المئوية	
		88		العدد	ذكور
	7.92	9.71	57.35	المتوسط	
				الحسابي	
	5.16	5.51	20.08	الانحراف	
				المعياري	
		%88		النسبة المئوية	
		0.113 = P-value			
0.001		100		العدد	الكل
	8.03	9.78	56.45	المتوسط	
				الحسابي	
	5.14	5.45	19.67	الانحراف	
				المعياري	
		%100		النسبة المئوية	

ثانياً : دراسة الارتباط الخطي بين المتغيرات :

بدراسة علاقة تعداد الكريات البيض الكلي عند القبول والتخريج والمتابعة بعد 6 أسابيع مع كل من FEV1 و FVC كانت العلاقة سلبية وجميع قيم **P**-**valu** $0.05 >$ وهي قيم مهمة إحصائياً أي أن العلاقة هامة بين مراقبة تعداد الكريات و حدوث هجمة حادة خلال سير المرض. جدول (9-2) يبين ذلك .

جدول (9-2) علاقة WBC عند القبول والتخريج والمتابعة			
FVC	FEV1		WBC
0,034 -	0.147-	P.C	10^3UI القبول
0.001	0.005	P-valu	
			WBC
0,99 -	0.807-	P.C	10^3uL التخريج
0.000	0.035	P-valu	
			WBC
0,29 -	0.640-	P.C	10^3uL بعد 6 أسابيع
0.000	0.011	P-valu	

كذلك بدراسة علاقة SPO2 عند القبول والتخريج والمتابعة بعد 6 أسابيع مع كل من FEV1 و FVC كانت العلاقة سلبية و وارتباطه مع FVC ذات قيمة مهمة إحصائياً (قيم **P**-**valu** $0.05 >$) جدول (10-2).

جدول (10-2) علاقة SPO2 عند القبول والتخريج والمتابعة

			SPO2 القبول mm Hg
FVC	FEV1	P.C	
0,19 -	0.047-		
0.014	0.046	P-valu	
FVC	FEV1		
0,429 -	0.807-	P.C	SOP2 التخريج mm Hg
0.009	0.535	P-valu	
FVC	FEV1		
0,652 -	0.145-	P.C	SPO2 mm Hg
0.004	0.235	P-valu	بعد 6 أسابيع

- بدراسة علاقة CRP مع باقي المتغيرات في الدراسة وعلاقتهم بشدة المرض وسيره :
وجد ترابط سلبي ل CRP مع %FEV1 (0.014، و $P=0.00$)، وترابط سلبي مع SPO2 (0.021، و $p=0.005$) خلال الهجمة الحادة مع قيمة P -valu مهمة إحصائياً تبين العلاقة بين شدة المرض و CRP والتنبؤ بالهجمات وسير المرض .

وارتباط إيجابي بين CRP مع تعداد الكريات البيض الكلي (0.281، و $p=0.004$) و قيمة P -valu مهمة إحصائياً تبين دور مراقبة تعداد الكريات البيض وارتباطها ايجابيا مع قيم CRP المجراة بشكل دوري في الهجمة الحادة وخلال المتابعة بعد الهجمة .

- وعدم وجود أي علاقة بين CRP والعمر، مدة المرض ، والتدخين ، عدد باكايت/سنة. جميع قيم ($P < 0.05$) حيث لا يتأثر بتلك العوامل في التنبؤ بالهجمات وشدتها . جدول رقم (2-11) .

جدول رقم (2-11) العلاقة بين CRP وباقي المتغيرات

6 CRP بعد أسابيع mg\L		CRP التخرج mg\L		CRP القبول mg\L		
P-valu	P.C	P-valu	P.C	P-valu	P.C	
0.29	0.061	0.35	0.530-	0.55	0.022-	العمر\سنة
0.14	0.092-	0.11	0.113-	0.200	0.071-	التدخين \ باكيت سنة
0.002	0.331-	0.01	0.821-	0.001	-0.041	%FEV1
0.001	0.641	0.012	0.521	0.003	0.169	WBC ^{10³\uL}
0.004	0.281-	0.09	0.003-	0.005	0.021-	SPO2mm Hg

*Correlation is significant at the 0.05 level

*P.C=rr : Pearson Correlation

مناقشة النتائج :

تم إجراء الدراسة على 100 مريض و مريضة COPD مقبولين بهجمة حادة والمُشخصين وفقاً لمعايير GOLD و ذلك بعد إجراء وظائف رئة قبل وبعد الموسع . وتم قياس CRP المصل أثناء القبول ، عند التخرج بعد استقرار حالة المريض و بعد 6 أسابيع من التخرج إضافةً إلى تعداد الكريات البيض ، FEV1 ، و SPO2 وربط النتائج مع بعض. كانت النتائج :

- 12 مريضة بنسبة مئوية 12 % و 88 مريض ذكر بنسبة مئوية 88% و قيمة ($p\text{-valu} = 0.002$) ذات قيمة لا اعتبار الجنس عامل خطورة مهم عند المرضى COPD .
- تراوحت أعمار المرضى بين 52-88 سنة بمتوسط عمر 66.75 سنة ± 7.653 للإناث و متوسط 68.25 للذكور ± 8.191 سنة . ولا فرق بتوزع العمر بين الجنسين ($P = 0.201$) .
- بلغ متوسط التدخين لدى الرجال 60.51 باكيت / سنة ± 44.464 ولدى الإناث 47.5 باكيت / سنة ± 13.399 . مع فارق مهم إحصائي بين الذكور والإناث وعلاقتهم بالتدخين ($P = 0.001$) وهذا الفارق في طريقه للتقلص نسبةً لزيادة عدد النساء المدخنات .
- بلغ متوسط تعداد الكريات البيض لدى جميع المرضى في دراستنا عن القبول 10.96 ± 2.74 بينما كان متوسط الكريات البيض عند التخرج 7.8 ± 1.19 وبالمتابعة بعد 6 أسابيع كان المتوسط 6.3 ± 1.03

مع ملاحظة عدم وجود فارق مهم إحصائياً بين الذكور والإناث بمتابعة تعداد الكريات (P-value=0.20).

ووجود فارق مهم إحصائياً بين تعداد الكلي للكريات البيض عند القبول والتخريج والمتابعة (P-value>0.001) يبين أهميتها كمشعر للمراقبة والمتابعة.

• متوسط الضغط الجزئي للأكسجين لدى جميع المرضى :

عند القبول 54.08 ملمز $\pm$ 5.58 . عند التخريج 58.58 ملمز $\pm$ 5.58

بعد ستة أسابيع: 60.27 ملمز $\pm$ 5.64

مع ملاحظة عدم وجود فارق مهم إحصائياً بين الذكور والإناث بمتابعة SpO2 (P-value=0.10)

ووجود فارق مهم إحصائياً بين قيم SPO2 عند القبول والتخريج والمتابعة (P-value>0.011)

• بعد إجراء وظائف الرئة على مرضى الدراسة كان متوسط قيمة حجم الزفير

الأقصى في الثانية الأولى لدى جميع المرضى عند القبول 2.18 ل $\pm$ 0.49

وعند التخريج بلغت قيمة FEV1 2.68 ل $\pm$ 0.41 وبالمتابعة كان FEV1 2.88 ل $\pm$ 0.49

مع ملاحظة عدم وجود فارق مهم إحصائياً بين الذكور والإناث بمتابعة قيم FEV1 (P-value=0.14)

ووجود فارق مهم إحصائياً بين قيم FEV1 عند القبول والتخريج والمتابعة (P-value>0.002)

• بلغت قيمة CRP لدى جميع المرضى :

عند القبول 19.67 mg/L $\pm$ 56.4

عند التخريج 5.65 mg/L $\pm$ 9.78

بالمتابعة بعد 6 أسابيع 5.14 mg/L $\pm$ 8.03

مع ملاحظة عدم وجود فارق مهم إحصائياً بين الذكور والإناث بمتابعة قيم

CRP المصل (P-value=0.113)

ووجود فارق مهم إحصائياً بين قيم CRP المصل عند القبول والتخريج والمتابعة (P-value=0.001) .

وبعد دراسة العلاقة بين المتغيرات السابقة وبين قيم CRP خلال المراقبات كانت النتائج التي تبين :

- وجود ترابطٍ سلبي ل CRP مع FEV1% (0.014، وP=0.00)، وترابط سلبي بين SPO2 (0.021، وP=0.005) خلال الهجمة الحادة مع قيمة P-valu مهمة إحصائياً تبين العلاقة بين شدة المرض وCRP والتنبؤ بالهجمات وسير المرض.
- وارتباط إيجابي بين CRP مع تعداد الكريات البيض الكلي (0.281، وP=0.004) وقيمة P-valu مهمة إحصائياً تبين دور مراقبة تعداد الكريات البيض وارتباطها ايجابيا مع المراقبة الدورية لCRP في الهجمة الحادة وخلال المتابعة بعد الهجمة .
- لوحظ عدم وجود علاقة بين CRP والعمر، مدة المرض ، والتدخين ، عدد باكييت/سنة. جميع قيم (P < 0.05) حيث لا تتأثر قيم CRP بتلك العوامل في التنبؤ بالهجمات وشدها .

مقارنة النتائج مع النتائج العالمية :

في دراسة Rajesh Gupta المجرة في الهند والتي نشرت عام 2012

(43): بعنوان :

Evaluation of serum CRP level in patients of COPD with acute exacerbation

وكانت النتائج فيها تؤكد الارتباط السلبي بين CRP و FEV1 من جهة و بين CRP و SPO2 من جهة أخرى خلال الهجمة الحادة، عند التخريج وبعد المتابعة . والارتباط الإيجابي مع الكريات البيض وأهمية مراقبة CRP عند مرضى COPD .

وهذه النتائج تقارب نتائجنا من الناحية الإحصائية و تؤكد على أهمية اعتماد بروتين C الارتكاسي عاملا مهما في متابعة وتقييم مرضى ال COPD .

حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة أن متوسط قيمة CRP المصل خلال الهجمات الحادة 22.642 ± 50.712 ملغ/ل ، 9.325 ± 10.435 ملغ/ل عند التخريج و 9.099 ± 8.318 ملغ/ل بالمتابعة بعد 6 أسابيع

وفي دراسة NENA التي نشرت 2016 والمجرة في صربيا بعنوان

Correlation of C-Reactive protein and COPD :(44)

sevirety

تبين في هذه الدراسة وجود ترابط هام بين CRP و شدة المرض حسب معايير GOLD ($P < 0.001$) ولم تبد الكريات البيض فيها نفس الارتباط . كلما ارتفعت قيمة CRP كلما كانت شدة المرض أعلى و ذلك وفق GOLD . كما وجدت مستويات CRP أعلى لدى المرضى الذين لديهم CAT و mMRC أعلى ($P < 0.001$) .

بالرغم من أن شدة المرض في دراستنا قيمت وفق SPO2 , FEV1 إلا أن النتائج النهائية مشابهة لنتائج دراستنا التي تؤكد على دور ال CRP وعلاقته مع COPD وعامل مهم للتنبؤ بشدة المرض .

وفى دراسة Reshu Agarwal المجرة فى الهند ونشرت 2013 بعنوان :

The relationship between C-reactive protein and prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease: (45)

والتي درست دور Hs-CRP فى التنبؤ بشدة COPD من خلال دراسة علاقته مع كل من FEV1 و 6MWD وباقي المتغيرات عند المرضى المستقرين والتي توصلت لنتائج تشابه دراستنا والتي أجريت عند حدوث الهجمات وبعدها وجميعها تؤكد فى أهمية دور CRP عند مرضى COPD فى الهجمات و خارج الهجمات . حيث أبدت النتائج أن مستويات الـ Hs-CRP أعلى لدى مرضى الـ COPD من الشاهد (4.88 مقابل 0.88 ملغ/ل مع $P < 0.01$). كما وجد ارتباط هام بين Hs-CRP و المتغيرات التالية : FEV1, 6MWD, GOLD stage, BMI، و حالة التدخين. وقد وجد أن الارتباط السلبي الأقوى كان بين FEV1 و 6MWD. وبالنتيجة فقد دعمت المستويات العالية لـ CRP فى مصل مرضى الـ COPD كون هذا المرض من طبيعة التهابية .

وفى دراسة Ding X التي نشرت 2006 بعنوان :

Value of C-reactive protein measurement in hospitalized exacerbation of chronic obstructive patients with acute pulmonary disease:

تؤكد النتائج فيها على العلاقة الوثيقة والمهمة بين قيم FEV1 و قيم CRP ($P < 0.01$) ومقدار أذية الطرق الهوائية التي تعكس شدة المرض خلال الهجمة. حيث وجد أن المرضى الذين لديهم FEV1 أعلى من 80% من المتوقع كان لديهم مستويات CRP أقل من هؤلاء الذين لديهم FEV1 أقل من 80% ($P < 0.01$).

وفى دراسة D.DEV التي نشرت فى U.K اسكتلندا – ادنبرا 1998 بعنوان :

Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of (45)chronic obstructive pulmonary disease :

التي تؤكد على دور CRP فى الهجمات الحادة فى تقييم الشدة الإنتانية فى حال عدم توافر الزرع الجرثومي للقشع . حتى وان كانت دراستنا لم تسلط الضوء

على هذا النوع من المتغيرات ولكنها من الناحية العملية تبين دور CRP في هذا المجال أيضاً .

وبالتالي جميع الدراسات أكدت دور CRP في متابعة مرضى COPD وشدة المرض والتنبؤ بالهجمات والمراضة . جدول رقم (12-2) و الجدول رقم (13-2):

جدول رقم (12-2) مقارنة نتائج الدراسات العالمية مع دراستنا

الدراسة العالمية	المتغير المدروس	علاقة الارتباط مع CRP	P-valu	P-valu في دراستنا
Rajesh	FEV1	- 0.442	> 0.001	0.002
Nena	Mmrc - CAD	0.147	0.001	
Reshu	FEV1	- 0.710	0.01	0.002
Ding X	FEV1	0.409	> 0.01	0.002
D.Dev	WBC	0.044	0.01	0.004

**جدول (13-2) مقارنة قيم CRP عند القبول والتخريج عند مرضى COPD
في الدراسات العالمية مع دراستنا**

اسم الدراسة	عدد المرضى	CRP عند القبول	CRP عند التخريج	P-value
Rajesh 2012	125 مريض	± 50.712 22.642	± 10.435 9.325	0.05
Ding X 2006	84 مريض	± 17.26 9.31	1.07 ± 2.46	$0.01 >$
D.Dev 1998	50 مريض	98 ± 103	4 ± 33	$0.01 >$
دراستنا 2018	100 مريض	± 56.45 19.67	5.14 ± 9.78	0.001

يبين الجدولين السابقين بعد المقارنة تقارب النتائج في الدراسات العالمية مع دراستنا وبدون وجود فارق مهم في عدد المرضى ولا فوارق إحصائية في المقارنة بين قيم CRP رغم أن الدراسات بدأت منذ 1998 حتى دراستنا.

التوصيات

- لقد حدث تحول كبير من التركيز على مشعرات من مصادر رئوية إلى التركيز على عينات الدم. إن المشعرات الحيوية في المصل و البلازما أكثر طلباً وذلك كون الدم متوفر بشكل سريع و قياسها سهلاً بالتالي يمكن ل CRP أن يكون مشعراً قوياً و مستقلاً لمحسلة ال COPD و مبكراً في الهجمات و مفيداً في تقييم فعالية المعالجة .
- وجد أن CRP يرتفع لدى مرضى COPD المستقر كمشعر على الالتهاب المستمر منخفض الدرجة ، والذي يبدو أنه يزداد بزيادة شدة COPD . حيث وجد ارتفاع CRP لدى المرضى بغض النظر عن وجود الإلتان ، لذلك من الممكن أن يكون مشعراً لهجمات ال COPD وليس بالضرورة مشعراً للإلتان الجرثومي. و هذا ما جعل ال CRP مهماً كمشعر للعملية الالتهابية .
- وبالتالي من الأهمية بمكان متابعة مرضى COPD عبر مراقبة CRP :
 - i) لسهولة إجراءه.
 - ii) التكلفة المنخفضة .
 - iii) ليس له علاقة بحالة المريض و تعاونه وبالتالي النتائج أدق من إجراء FEV1 التي ترتبط وبشدة بتعاون المريض .

محددات الدراسة :

- صغر حجم العينة .
- لم تشمل الدراسة جميع المتغيرات التي تحدد شدة المرض حسب معايير GOLD و BOOD على غرار الدراسات العالمية المجراة سابقاً .

المراجع :

- 1-Augusti A, Sin D, et al. "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD":Revised 2018. Global initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD).
- 2-Americanlung association epidemiology and statistics unit.Trends in COPD (chronic bronchitis and emphysema): morbidity and mortality.2013.
- 3-Kim V , crapo j ,zhao h, et al . coparision between an alternative and the classic definition of chronic bronchitis in COPDGene. *Annals of the American thoracic society*2015;12(3):332-9.
- 4 -Cho MH,McDonald Ml, Zhou X, et al . Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease : a genomewide association study and meta- analysis . *The Lancet Respiratory medicine* 2014;2(3):214-25.
- 5- Mercado N,It K, Barnes Pj. Accelerated ageing of the lung in COPD : new concepts . *Thorax* 2015;7(5):482-9.
- 6- Jindal SK, Aggarwal AN, Gupta D. A review of population studies from India toestimate national burden of chronic obstructive pulmonary disease and its association with smoking. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2001; 43: 139-47.
- 7- Niewoehner DE. Anatomic and pathophysiological correlations in COPD. In: Baum GL, Crapo JD, Celli BR, Karlinsky JB, eds. *Textbook of pulmonary diseases*. Philadelphia: Lippincott- Raven, 1998: 823-42.
- 8- Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha-1 globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency.Scand J Lab Invest 1963; 15: 132-40.

- 8- Gunen H, Haecievliyagil SS, Kosar F, Muthlu LC. Factors affecting survival of hospitalized patients with COPD. *EurRespir J* 2005; 26: 234-41.
- 10 -Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, et al .Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease .*Am J Respir Crit Care Med* 2015;**192**(4):438-45.
- 11-Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease . *J Allergy Clin Immunol* 2016;**138**(1):16-27.
- 12-Domej W,Oetl K,Renner W.Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment .*int J Chron Obstruct Pulmo Dis* 2014;**9**:1207-24.
- 13-Polosukhin VV, Richmond BW, Du RH , et al. Secretory igA Deficiency in individual Small Airways Is Associated with persistent inflammation and remodeling .*Am J Respir Crit Care Med* 2017 ;**195**(8):1010-21.
- 14-Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease .*Clin Chest Med* 2014;**35**(1):71-86.
- 15- Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, Schmid V, Buist S. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *EurRespir J* 2006; 27: 397-412.
- 16-Mac N. ABC of chronic obstructive pulmonary disease: Pathology, pathogenesis, and pathophysiology. *BMJ* 2006; 332: 1202-4.
- 17- Agusti AG, Noguera A, Sauleda J. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *EurRespir J* 2003; 21 : 347-60.
- 18- Jones PW ,Agusti AG. Outcomes and markers in the assessment of chronicobstructive pulmonary disease. *EurRespir J* 2006; 27: 822-32.

- 19- Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 130: 326-33.
- 20- Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61, 849-53
- 21- Pinto-Plata V, Toso J, Lee K. Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters. *Thorax* 2007; 62: 595-601.
- 22- Aronson D, Roterman I, Yigla M, Kerner A, Avizohar O, Sella R, Bartha P, Levy Y, Markiewicz W. Inverse association between pulmonary function and C-reactive protein in apparently healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 626-32.
- 23- Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-80.
- 24- Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The Potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514-9.
- 25- Dev D, Wallace E, Sankaran E. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 1998; 92: 664-7.
- 26- Rodriguez RR. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398-401.
- 27- Gupta D, Boffeta P, Gaborieau V, Jindal SK. Risk factors of lung Cancer in Chandigarh, India. *IJMR* 2001; 136-41.

- 28- Lozano R, Naghavi M, Freeman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *lancet* 2012; **380**(9859):2095-128.
- 29- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al, Years lived With Disability (YLD) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010 :a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *lancet* 2012; **380**(9859):2163-96.
- 30- Wood DM, Mould MG, Ong SBY, Baker EH “ Pack year” smoking histories: what about patients who use loose tobacco. *Tobacco control* 2005; 14: 141-2.
- 31- Hokama Y. Quantitative determination of C-reactive protein. *J Clin Lab* 1987; 1:15-20.
- 32- Calverley P, Agusti A, Anzueto A, Barnes P, Decramer M, Fukuchi Y, Jones P, Martinez F, Rabe FK, Roisin RR, Vestbo J, Zielinsky J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Executive Summary (2008 Update).
- 33- Perera WR, Hurst JR. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007; 29: 527-34.
- 34- Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000; 84: 210-5.
- 35- Fiorini G, Crespi S, Rinaldi M, Oberti E, Vigorelli R, Palmieri G. Serum ECP and MPO are increased during exacerbations of chronic bronchitis with airway obstruction. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 274-8.

- 36- Bircan A, Gokirmak M, Kilic O, Ozturk O, Akkaya A. C-Reactive Protein Levels in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Role of Infection. *Med Prince Pract* 2008; 17: 202-8.
- 37-. De Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, Mullerova H, Cordoba LE, De Fuentes MM, Aguirre JA, Celli BR. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008; 133: 1336-43.
- 38- Karadag F, Kirdar S, Karul B, Ceylan E. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Int Med* 2008; 19: 104-8.
- 39-. Arora N, Daga MK, Mahajan R, Prakash SK, Gupta N. Microbial pattern of acute infective exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in ahospital based study. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2001; 43: 157-62.
- 40- De Torres JP, Cordoba LE, Lopez AC, De Fuentes MM, De Garcini A, Aguirre JA, Celli BR, Casanova C. C- reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *EurRespir J* 2006; 27: 902-7.
- 41- Pinto-PlataVM, Mullerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, CalliBR. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006; 61: 23-8.
- 42- Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Hansen AT, Nordestgaard BG. C-reactive Protein as a Predictor of Prognosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respire Crit Care Med* 2007; 175: 250-5.
- 43 – Evaluation of serum CRP levels in patients of COPD with acute exacerbation . *Rajesh Gupta , Ramanjit Kaur , Veena Singh, Vipin Goyal , Kiran Dahiya , Anupama Gupta , Manjulata Kumawat . GJMEDPH* 2012; Vol.1 issue 6 .
- 44- Correlation of C-Reactive protein and COPD sevirety. *Acta Clin Croat* 2016; 55:41-48 . *Nena Mialcic , Bojan Mialcic , Maja Milokovic, Srdjan Ljubisavljevic , Sanja Vodopic m Mirha Hasanbegovic, and Marija Durovic.*

- 45- The relationship between C-reactive protein and prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med* .2013 ; 8(1) : 63. Reshu Agarwal , Mhammad Shoaib Zaheer, Zubair Ahmad , and Jamal Akhtar .
- 46- Value of C-reactive protein measurement in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.
- 45- Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease .
D. Dev, E. Wallace , R. Sankaran, J. Cunniffe, J.R.W.Govan, C.G.Wathen and F.X.S.Emmanuel .
Respiratory Medicine Unit and Department of Microbiology , City Hospital , Edinburgh , U.K.