الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

نسبة انتشار قصور الدرق تحت السريري عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد وترافقه مع اضطراب شحوم الدم

بحث علمي لنيل شهادة الدراسات العليا "ماجستير " في الأمراض الباطنة

إشراف ورئاسة:

الأستاذ الدكتور

حسام الدين شبلي

إعداد الدكتور : عدي عبدو

الدراسة النظرية

مخطط الدراسة النظرية

- مقدمة 5
- المعايير التشخيصية لاحتشاء العضلة القلبية الحاد.....6
- الأعراض والعلامات السريرية لاحتشاء العضلة القلبية الحاد.....8
- الواسمات الكيميائية الحيوية القلبية في احتشاء العضلة القلبية الحاد...12
- تقييم الخطورة للحوادث القلبية بعد احتشاء العضلة القلبية.....15
- تدبير احتشاء العضلة القلبية الحاد.....21
- اختلاطات احتشاء العضلة القلبية الحاد.....27
- البروتينات الشحمية: تعريفها وتصنيفها والبروتينات المرافقة لها.....34
- البروتينات الشحمية والتصلب العصيدي 38
- تعريف قصور الدرق تحت السريري.....43
- آليات اضطراب شحوم الدم عند مرضى قصور الدرق.....46
- قصور الدرق تحت السريري والخطورة القلبية الوعائية.....47
- تدبير قصور الدرق تحت السريري.....48

الدراسة العملية

مخطط الدراسة العملية

- خلفية البحث وأهميته.....49
- هدف البحث.....49
- مواد وطرائق الدراسة.....50
- حجم العينات.....54
- معايير الاشتمال.....54
- معايير الاستبعاد.....54
- الفرضية البحثية 54
- الدراسة الإحصائية.....55
- النتائج.....78
- مناقشة النتائج.....81
- مقارنة مع الدراسة العالمية.....82
- الخلاصة 84
- التوصيات.....85

الاختصارات

1- ***AHA*** **:** American Heart Association

2- ***ACCF*** **:** American College of Cardiology Foundation

3- ***BMS*** **:** bare-metal stent

4- ***CABG*** **:** Coronary artery bypass graft

5- ***CHD*** **:** coronary Heart Disease

6- ***CK*** **:** creatin kinase

7- ***DES*** **:** drug eluating stent

8- ***ESC*** **:** European society of cardiology

9- ***HDL*** **:** High density lipoprotein

10- ***IABP*** **:** intra-aortic ballon counter**p**ulsation

11- ***IDL*** **:** Intermediate density lipoprotein

12- ***LBBB*** **:** Left bundle branch block

13- ***LDL*** **:** Low density lipoprotein

14- ***LVH*** **:** left ventricular hypertrophy

15- ***PCI*** **:** percutaneous coronary intervention

16- ***RBBB*** **:** Right bundle branch block

17- ***TG*** **:** triglecyride

18- ***VLDL*** **:** very low density lipoprotein

19- ***WHF*** **:** World Health Federation

مقدمة

يعتبر الداء القلبي الإكليلي السبب الأول للوفيات حول العالم [1]، حيث يقدر أن 1.5 مليون حالة احتشاء عضلة قلبية حاد تحدث سنوياً في الولايات المتحدة الامريكية ، إن معدل حدوث احتشاء العضلة القلبية عند الرجال هو أكثر منه عند النساء إلا أن هنالك ميلاً لزيادة معدل الحدوث عند النساء، إن معدل الوفيات الناجم عن الاحتشاءات القلبية قد تناقص في البلدان المتطورة بسبب الزيادة الواضحة في معدلات العناية الطبية والتداخلات العلاجية.

إن معدل حوث احتشاء العضلة القلبية الحاد مع ارتفاع الوصلة ST قد تناقص خلال العقد الأخير في حين تزايد معدل حدوث احتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع الوصلة ST ويقدر حالياً أن STEMI يشكل حوالي 25- 40% من جميع مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد [2-4] .

إن التصلب العصيدي مسؤول عن معظم حالات الداء القلبي الإكليلي ،حيث أن معظم حالات احتشاء العضلة القلبية الحاد تنجم عن خثرة سادة تتشكل ضمن شريان إكليلي مصاب بالتصلب العصيدي،إن تمزق اللويحة العصيدية هو المحرض لتجمع الصفيحات الدموية وتفعيل شلال التخثر وبالتالي تشكل الخثرة الدموية وانسداد الشريان الاكليلي.

إن عوامل الخطورة القلبية الوعائية بما فيها الجنس(ذكور بعمر≤ 45 سنة، إناث بعمر≤55 سنة) ، القصة العائلية ،تدخين السجائر، فرط التوتر الشرياني واضطراب شحوم الدم مثل (انخفاض مستوى HDL، ارتفاع مستوى LDL) وكذلك معادلات الخطورة القلبية مثل الداء السكري ، القصورالكلوي المزمن ، والتصلب العصيدي غير الإكليلي كذلك كلها تلعب دوراً في حدثية التصلب العصيدي الإكليلي [5] ، وبالتالي تطوراحتشاء العضلة القلبية الحاد .

تعريف احتشاء العضلة القلبية الحاد

حسب ESC/ACCF/AHA/WHF TASK FORCE guidelines [6]:

ارتفاع و/أو انخفاض تدريجي في التركيز المصلي للواسمات القلبية (التروبونين أو CK-MB)أكثر من 99% من الحد الأعلى للقيمة المرجعية (99^{th} percentile of the upper reference limit) (وهي تختلف بحسب نوع الاختبار المستعمل)مع توفر واحد مما يلي على الأقل:

- أعراض إقفارية
- تبدلات تخطيطية تقترح إقفاراً جديداً في العضلة القلبية(تبدلات حديثة في الوصلةST/ الموجةT أو حصار غصن أيسر حديثLBBB)
- تطور الموجات Q المرضية على التخطيط
- دليل شعاعي على فقد حديث في عيوشية النسيج العضلي القلبي أو اضطراب حديث في حركية أحدى مناطق جدر العضلة القلبية

<u>المعايير التخطيطية لاحتشاء العضلة القلبية الحاد مع ارتفاع STعلى مخطط القلب الكهربائي</u>: [7]

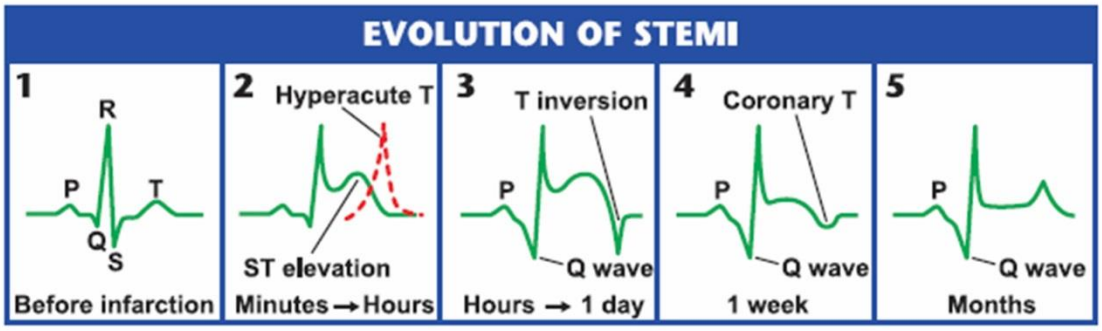
◄بحسب (ACCF/AHA guidelines 2013) يعرف احتشاء العضلة القلبية الحاد مع ارتفاع الوصلة ST (في حالة غياب حصار غصن أيسر) بأنه:

ارتفاع حديث في الوصلة ST عند النقطة J (J POINT) في مسريين متجاورين على الأقل وذلك بمقدار≥2mm عند الرجال، ≥ 1.5mm عند النساء وذلك في المساري الصدرية v1,v2

و /أو ≥1mm في باقي المساري الصدرية أو في مساري الأطراف.

تسلسل التبدلات التخطيطية في STEMI

يحدث ارتفاع في الوصلة ST ، بعد ذلك تصغر الموجة R تدريجياً ثم تبدأ الموجة Q بالظهور (وهي تدل على احتشاء شامل للجدار)، ثم تنقلب الموجة T بسبب التبدل في عود الاستقطاب البطيني الشكل (1)



الشكل (1) مراحل STEMI على تخطيط القلب الكهربائي

◄ يتظاهر NSTEMI تخطيطياً ب تزحل الوصلة ST للأسفل و/أو انقلاب الموجةT ،لكن بدون تزحل الوصلة ST للأعلى أو تطور الموجة Q

◄ان حصار الغصن الأيسر الحديث أو المفترض أنه حديث هو مكافئ لاحتشاء العضلة القلبية الحاد مع ارتفاع الوصلة ST ، وفي معظم حالات حصار الغصن الأيسر وقت حضور المريض نفتقد للدليل بأن هذا الحصار هو حصار قديم وذلك بسبب عدم توفر تخطيط قلب قديم مع المريض للمقارنة ، هنا تكون القصة السريرية ومعايرة الواسمات القلبية ذات أهمية كبيرة .

إن حصار الغصن الأيسر يوجد عند حوالي 7% من مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد[8]،وغالباً ما يكون هنالك صعوبة في تشخيص احتشاء العضلة القلبية في مثل هذه الحالات بسبب أن حصار الغصن الأيسر يؤثر على عملية إزالة استقطاب البطينات ويسبب تبدلات ثانوية في الموجةT والوصلةST ،بالاضافة الى صعوبة تفسير تخطيط القلب ،إن حوالي نصف مرضى حصار الغصن الايسر الذين لديهم احتشاء عضلة قلبية حاد لا

يشكون من ألم صدري[9]،وهؤلاء المرضى لديهم احتمال أقل لأن يتلقوا المعالجة الطبية المناسبة كالأسبرين وحاصرات بيتا وإجراءات إعادة التروية.

موقع الاحتشاء:

احتشاء أمامي قمي : التبدلات في المساري الصدرية V1-V6

احتشاء جانبي: التبدلات في المساري I ,avl, V5,V6

احتشاء سفلي: التبدلات على المساري II,III,avf هنا يجب إجراء التخطيط على المساري اليمنىV3R,V4R لنفي وجود احتشاء بطين أيمن مرافق.

احتشاء خلفي: التبدلات في المساري V7-V9 وقد نرى تبدلات مرافقة على الاتجاهات السفلية، في الاحتشاء الخلفي قد نرى تزحل ST للأسفل على الاتجاهاتV1-V2 .

الأعراض السريرية لاحتشاء العضلة القلبية الحاد

الألم الصدري:

إن وصف الألم الصدري الناجم عن احتشاء العضلة القلبية الحاد يختلف بحسب طبيعة المريض،العمر،الجنس،ووجود أمراض مرافقة مثل الداء السكري.

إن الطبيعة الأكثر وصفية هي الألم الضاغط،العاصر sqeezing، أو بشكل حس شد على الصدر،بعض المرضى يصف الألم بأنه كحزام ضاغط أو كحمل وزن ثقيل على الصدر heavy weight،والبعض يصفه بأنه ألم حارقburning.قد يشكو بعض المرضى بشكل أساسي من ألم في الأسنان أو في البلعوم بسبب الانتشار الى الفك السفلي،أومن ألم في الذراع اليسرى أو اليمنى أو كليهما أو في منطقة الكتفين.[10]بالمقابل فإن

الألم الصدري الحاد sharp ذو الطبيعة الممزقة ripping يجب أن يثير الشك باحتمال وجود تسلخ في الأبهر[11].

إن الألم الصدري الذي ينتشر إلى الكتفين أوالذراعين ،أوالألم الذي يحرض بالجهد، يترافق مع احتمال أعلى لأن يكون إقفاري المنشأ [10] بينما يترافق الألم الجنبي الطبيعة pleuritic (يزداد بالشهيق والسعال ومع حركات التنفس) والألم المتعلق بوضعية معينة positional ،أو الذي يحرض بالجس، مع احتمالية منخفضة لأن يكون ناجماً عن الإقفار القلبي الجدول(1) يبين التشخيص التفريقي للألم الصدري.

إن تحسن أو زوال الألم الصدري على النتروغليسيرين لا يعتمد عليه كمناورة تشخيصية .

إن أعراض STEMI تكون عادة أشد و أطول مدة من أعراض NSTEMI لكن لا يعتمد على ذلك في التفريق بين النمطين.

<u>غياب الألم الصدري عند مريض احتشاء العضلة القلبية الحاد</u>:

أكثر ما يحدث عند المرضى المسنين، الإناث، والمرضى السكريين [12]، قد يشكو هؤلاء المرضى من أعراض غير نموذجية مثل:

الزلة التنفسية ،وقد تكون العرض المسيطر(بسبب الاحتقان الرئوي الناجم عن سوء وظيفة البطين الأيسر بسبب الإقفار)

تعرق ،غثيان و/أو إقياء.

خفقان ، غشي ، توقف قلبي.

<u>الفحص الفيزيائي</u> قد نجد العلامات التالية:

- هبوط الضغط الشرياني مع أطراف باردة وشح بول،مع خراخر رئوية بالإصغاء، وارتفاع الضغط الوريدي الوداجي وصوت قلبي ثالث بسبب سوء وظيفة البطين الأيسر ،وقد نرى علامات الصدمة القلبية .

- بطء قلب،إقياء بسبب زيادة التفعيل المبهمي وخاصة في حالة الاحتشاء السفلي.
- شحوب ،تعرق،تسرع نبض بسبب زيادة المقوية الودية
- علامات دالة على الاختلاطات مثل وجود نفخة انقباضية أو شاملة للانقباض في حالة حدوث قلس تاجي أو فتحة في الحاجز بين البطينين، وقد تسمع احتكاكات تامورية بحالة التهاب التامور.

الجدول(1) يوضح الأسباب غير الإقفارية للألم الصدري

Non-ischemic cardiovascular	**Pulmonary**	**gastrointestinal**
Aortic dissiction	pleuritis	esophageal
myocarditis	pneumonia	esophagitis
pericarditis	Pulmonary embolism	Gastresophageal reflux
Chest wall	Tension pneumothorax	Esophageal spasm
Cervical disc disease	**Psychiatric**	Esophageal rupture
costochondritis	Affective diorders(ex: depression)	billiary
Herps zoster	Anxiety disorders	cholangitis
Neuropathic pain	hyperventilation	cholecystitis
Rib fracture	panic disorder	Choledocholithiasis
fibrositis	Primary anxiety	colic
Sternoclavicular arthritis	Somatiform disorders	pancreatitis
		Peptic ulcer disease

Adapted with permission from: ACC/AHA/ACP Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina. J Am Coll Cardiol 1999; 33:2092. Copyright ©1999 American College of Cardiology.

التشخيص التفريقي لاحتشاء العضلة القلبية الحاد:

يتضمن الأسباب الأخرى للألم الصدري (مذكورة في الجدول أعلاه)،كذلك الأسباب المختلفة لتزحل الوصلة ST للأعلى الجدول(2)،كذلك الأسباب الأخرى غير الاحتشاء لتطور الموجة Q [13,14] مثل:

- تغاير طبيعي normal variant مثل وجود موجات Q حاجزية
- اعتلال العضلة القلبية الضخاميhypertrophic cardiomyopathy
- ضخامة أو توسع البطينات ventricular hypertrophy or enlargement
- اضطراب النقل conduction abnormalities مثل LBBB، متلازمة وولف باركنسون وايت
- ارتشاح العضلة القلبية في سياق الأميلوئيد،الساركوئيد،الأورام

الجدول (2) أسباب تزحل الوصلة ST للأعلى

Myocardial ischemia or infarction	**OTHERS**
Prinzmetal angina	myocarditis
STEMI	Massive pulmonary embolism(V1-V2 occasionally)
Post MI(ventricular aneurysm)	Brugada syndrome(V1-V3 with RBBB)
Acute pericarditis	Hyperkalemia(only V1-V2)
Early repolarization(normal variant)	Myocardial tumor,or trauma
LVH or LBBB(V1-V2 or V3)	Post DC cardioversion
	Hypercalcemia,hypothermia

الواسمات الكيميائية الحيوية القلبية

Cardiac biochemical markers

إن التروبونين T والتروبونين I وال CK-MB هي الواسمات الحيوية القلبية الأكثر استعمالاً، لكن التروبونين سواء T أو I هوالواسم الكيميائي المفضل لتشخيص احتشاء العضلة القلبية بسبب حساسيته ونوعيته العالية قياساً ب CK-MB وهويمتلك قيمة تشخيصية وإنذارية بنفس الوقت [15-17].

إن سلبية الإختبارعند قبول المريض الذي يحضر فوراً بعد بدء الأعراض لا تنفي وجود احتشاء عضلة قلبية حاد،لكن عند معظم المرضى يمكن نفي الإحتشاء القلبي الحاد إذا كان الإختبار سلبياً بعد مرور6 ساعات على بدء الأعراض ،أو يمكن الإنتظارأحياناً وإعادة الإختبار بعد مرور12-8 ساعة إذا كان هنالك درجة عالية من الشك باحتمال وجود احتشاء عضلة قلبية[16,17]، رغم أن عددا" قليلاً جداً من المرضى يصبح الاختبار لديهم ايجابيا" بعد انقضاء هذه المدة[18].

في الساعات الأولى 4-6hours بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد STEMI،قد تكون الواسمات القلبية سلبية،وهذا يجب أن لا يكون مبرراً لتأخير البدء بإجراءات إعادة التروية.

- خميرة الكرياتين كيناز CK يبدأ تركيزها بالارتفاع خلال 6-4 ساعات ويصل للذروة خلال 20-12 ساعة ويعود للطبيعي خلال 48-24 ساعة، بما أن تركيزCK يعود للطبيعي بسرعة لذلك يمكن استخدام معايرة CK (خاصة CK-MB)المتكررة لتشخيص عودة أو نكس الاحتشاء، أيضاً تستخدم لتشخيص احتشاء العضلة القلبية بعد إجراء القثطرة القلبية أو المجازات الاكليلية.

توجد خميرة CK في الخلايا العضلية الهيكلية ولذلك قد ينجم الارتفاع تركيزها عن جهد عضلي شديد، رضوض عضلية ،حقنة عضلية أو صدمة إزالة الرجفان ، الحالات السابقة لا تسبب ارتفاع CK-MB .

التروبونين يبدأ بالارتفاع خلال 6-4 ساعة ، ويصل للذروة خلال 24-12 ساعة،ويعود للقيمة الطبيعية ببطئ خلال10-7 أيام ،الشكل(2)

- ان تحرر التروبونين في المصل ناجم عن نخر في الخلايا العضلية القلبية، بالمقابل هنالك أسباب أخرى غير إقفارية لارتفاع تركيز التروبونين المصلي [19]ويجب التحري عن هذه الأساب عند غياب الدلائل السريرية للإقفار القلبي وذلك بحسب توصيات ESC/ACCF/AHA/WHF TASK FORC:

وأهم هذه الأسباب:

- تسرع القلب ، التهاب التامور،التهاب العضلة القلبية، قصور القلب، اعتلال العضلة القلبية الضخامي،تسلخ الابهر، انسمام قلبي بالأدوية مثل (Adriamycin, 5 flurouracil)، ارتشاح العضلة القلبية في سياق (الأميلوئيد، الساركوئيد، الهيموكروماتوز)

- المرض الشديد ، خاصة بوجود داء سكري، قصور تنفسي ،أو إنتان

- الصمة الرئوية

- القصور الكلوي

- انحلال العضلات المخططة مع أذية قلبية ، التمارين الشديدة

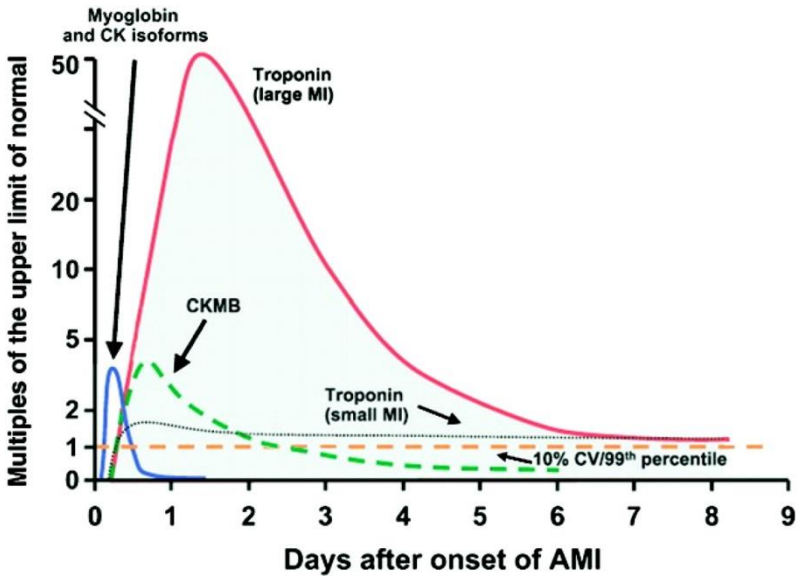
- الأذيات العصبية الحادة مثل النشبة الدماغية والنزف تحت العنكبوت

- الحروق الواسعة التي تشمل %25< من مساحة سطح الجسم

- الميوغلوبين يبدا بالارتفاع خلال 4-2 ساعات ويصل للذروة خلال 6-12 ساعة ويعود خلال 36-24 ساعة لكن استخدامه محدود بسبب انخفاض نوعيته القلبية.

الواسمات الكيميائية الحيوية التي كانت تستخدم في الماضي مثل LDH,AST لم تعد تستخدم حالياً .

الشكل (2) الخمائر القلبية في احتشاء العضلة القلبية الحاد



Modified from WU AH, *et al. Clin Chem. 1999;45:1104–121 and Antman EM. Decision* making with cardiac troponin tests. N Engl J Med. 2002;346:2079–82.

تقييم الخطورة للحوادث القلبية بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد:

تقييم الخطورة الباكر:

إن المرضى ذوي الخطورة العالية لتكررالحوادث القلبية الإقفارية عادة ما يحتاجون استراتيجية علاجية مكثفة أكثر من المرضى ذوي الخطورة المنخفضة،إن التقييم الفوري للخطورة يسمح بوضع خطة حول سرعة وشدة وطريقة التداخل التي يحتاجها المريض.

في تقرير نشر عام 1998عن السجل الوطني الأمريكي لاحتشاء العضلة القلبية الحاد National registry of MI،تم تقييم 170143 مريض احتشاء عضلة قلبية حاد (مع أو بدون ارتفاع الوصلة ST) في محاولة لتحديد المرضى عاليي الخطورة، إن عوامل الخطورة المهمة تضمنت:المرضى بعمر(70<)،المرضى الذين لديهم سوابقMI ،مرضى الاحتشاء الامامي، Killip class ، وهبوط الضغط الشرياني واللانظميات القلبية. بناء على هذه النتائج ونتائج عدد من الدراسات تم وضع عدد من السلالم لتقييم الخطورة والتنبؤ بالبقيا قصيرة وطويلة الأمد بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد منها :

TIMI risk score ,TIMI risk index ,GRACE risk model

TIMI risk score

(Thrombolysis in myocardial infarction risk score)

تم تطويره بشكل خاص لتقييم خطورة المواتة داخل المشفى و خلال 30 يوم التالية لSTEMI ،وهو عبارة عن جمع حسابي لثماني عوامل خطورة مستقلة للمواتة [20] الجدول رقم (3)

Characterristic	Points
Age≥75years	3
Age 65-74years	2
History of diabetes,hypertension or angina	1
Systolic BP<100mmHG	3
Heart rate >100/m	2
Killip class 2-4	2
Weight<76kg	1
Anterior STEMI or LBBB	1
Time to perfusion theraby>4 hours	1

score	Prediction of 30 day mortality
0	0.8%
1	1.6%
2	2.2%
3	4.4%
4	7.3%
5	12%
6	16%
7	23%
8	27%
9-14	36%

الجدول(3) يبين TIMI RISK SCORE

عوامل الخطر الفردية (المستقلة)individual risk factors

قصور القلب

إن المرضى الذين يتطورلديهم قصور قلب بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد يكون إنذارهم أسوأ من المرضى بدون قصور قلب[21]

Killip class

تصنيف سريري يصنف مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد بناء على وجود أوعدم وجود دلائل بالفحص السريري تقترح وجود سوء وظيفة بطين أيسر [22]الجدول رقم (4)

الجدول (4) تصنيفKILLIP في احتشاء العضلة القلبية الحاد

لا دليل على وجود قصور قلب	Class 1
موجودات تتماشى مع قصور قلب خفيف إلى متوسط الشدة(صوت قلبي ثالثS3 ، خراخررئوية في أقل من نصف الساحتين الرئويتين الخلفيتين،أواحتقان الأوردة الوداجية)	Class2
وذمة رئة صريحة	Class3
صدمة قلبية المنشأ	Class4

كلما كان تصنيف Killip أعلى عند مريض احتشاء العضلة القلبية الحاد كلما كانت نسبة المواتة أعلى، ففي دراسة للسجل الوطني لاحتشاء العضلة القلبية(NRMI-2)شملت 190,518 مريض احتشاء عضلة قلبية حاد،كان بينهم36903مريض (19%)ممن لديهم(Killip class II-III) تبين أن هؤلاء المرضى لديهم نسبة وفيات ضمن المشفى أعلى مقارنة بالمرضى الذين ليس لديهم قصور قلب (21.4% مقابل 7.2%).

هبوط التوتر الشرياني:

إن هبوط الضغط الشرياني(systplic BP<90mm/Hg)يترافق مع سوء الإنذار ،خاصة عند مرضى الإحتشاء الأمامي الذين يكون لديهم هبوط الضغط الشرياني ناجما" عن أذية واسعة للعضلة القلبية وتدني في وظيفة البطين الأيسر[23]

الرجفان الأذيني

يترافق حدوثه مع سوء الإنذار عند مريض الاحتشاء القلبي الحاد على المدى القريب والبعيد.

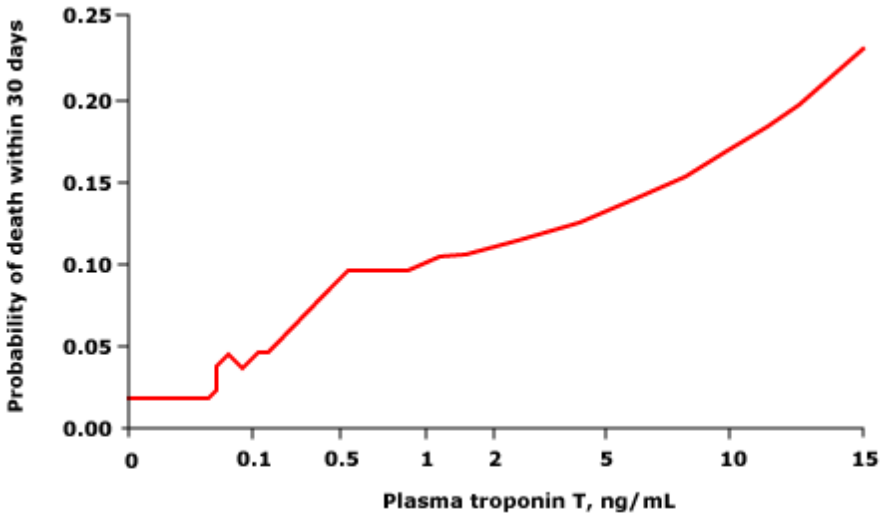
اللانظميات البطينية:

تمت مناقشة تأثيرها على الإنذار في فقرة(الاختلاطات الكهربائية لاحتشاء العضلة القلبية الحاد)

تركيز التروبونين في البلازما

يترافق ارتفاع تركيز التروبونين عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد (STEMI or NSTEMI) مع سوء الإنذار على المدى القريب والبعيد[24]
الشكل (3)

Plasma troponin T and mortality in acute myocardial infarction



Data from Ohman, EM, Armstrong, PW, Christenson, RH, et al, N Engl J Med 1996; 335:1333.

الشكل (3)

عوامل إنذارية أخرى تترافق مع ازدياد نسبة الوفيات وسوء الإنذار:

ارتفاع تعداد الكريات البيض، فقر الدم ،القصور الكلوي،سوء ضبط سكر الدم عند المريض السكري

تقييم الخطورة على المدى الطويل LATE RISK STRATIFICATION

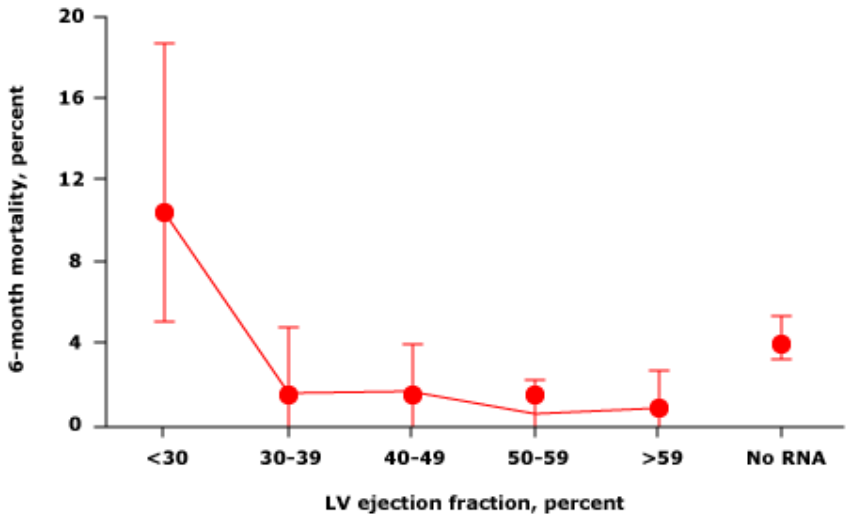
يجب أن يتم هذا التقييم لكل مريض احتشاء عضلة قلبية حاد قبل تخريجه من المشفى وهو يضم تقييم وظيفة البطين الأيسر عبر إيكو القلب، واختبار الجهد.

- LV ejection fraction

إن تقيم وظيفة البطين الأيسر عند مريض احتشاء العضلة القلبية الحاد هواجراء مهم لتحديد الإنذار وهو مستطب بحسب توصيات(ACC/AHA STEMI guidelines) [17]،عادة يتم قياس الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسرLVEF قبل تخريج المريض إلا بحالة وجود استطباب محدد مثل قصور القلب أو الشك بوجود اختلاط ميكانيكي للاحتشاء حيث يتم إجراء إيكو القلب فورا في مثل هذه الحالات مع الانتباه الى أن قياس LVEF خلال فترة الاستشفاء قد يكون مضللا" بسبب أن تحسن وظيفة البطين الأيسر(والذي يبدأ بعد 3 أيام ويصل الى ذروته خلال أسبوعين)شائع بعد إعادة التروية عند مريض الاحتشاء الحاد .

إن المرضى الذين لديهم سوء وظيفة انقباضية للبطين الأيسر يكون إنذارهم أسوأ خلال ال ٦ أشهر والسنة التالية للإحتشاء[25-27] ويكون الإنذار أسوأ بشكل واضح عند مجموعة المرضى ذوي EF≤30 percent الشكل(4)

LVEF predicts six-month mortality after STEMI



الشكل (4) دراسة على 1194مريض STEMI عولجوا بحالات الخثرة، إن ال LVEF هو عامل تنبؤ قوي للوفيات خلال ال 6 أشهر التالية للاحتشاء ،الخطورة الأكبر كانت عند المرضى ذوي LVEF<30percent

Data from Burns, RJ, Gibbons, Yi, Q, et al, J Am Coll Cardiol 2002; 39:30.

اختبار الجهد

يجرى بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد STEMI قبل تخريج المريض لتقييم وجود نقص التروية المحرض بالجهد عند المرضى الذين لم يخضعوا لقثطرة الشرايين الإكليلية،وليس لديهم مظاهر سريرية عالية الخطورة تبرراجراء التداخل الإكليلي عبر الجلد [28-30] وكذلك لتقييم القدرة على ممارسة الجهد من أجل وضع خطة لإعادة التأهيل القلبي،وكذلك لتقيم اللانظميات القلبية عند بعض المرضى، إلا أن القيمة الانذارية لاختبار الجهد بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد قد انخفضت حالياً بسبب إجراءات إعادة التروية، حيث بينت الدراسات أن القيمة التنبؤية لاختبار الجهد الإيجابي المجرى قبل تخريج مريض الاحتشاء فيما يتعلق بنكس الاحتشاء أو الموت بسبب قلبي هي أقل من القيمة التنبؤية لتدني وظيفة البطين الأيسر[31].

التدبيرالاسعافي لاحتشاء العضلة القلبية الحاد:

١-اختيار استراتيجية إعادة التروية

حسب (ACCF/AHA guideline 2013) الجدول(5)

PCI is preferred	Fibrinolysis is preferred
بدء الأعراض الإقفارية خلال < 12 ساعة[34-32] بشكل عام إذا مر على بدء الأعراض أكثر من 3 ساعات تكون القثطرة القلبية هي الخيار المفضل	زمن بدء الأعراض < 3 ساعات مع تأخير متوقع في إجراء ال PCI (Door to ballon)-(door to needle)>1 hour
يجب إجراء PCIخلال 12 ساعة من بدء الأعراض عند المرضى الذين لديهم مضادات استطباب لحالات الخثرة،بغض النظر عن زمن التأخير بعد التماس الطبي الأول مع المريض FMC[35,36]	خلال ال 12ساعة التالية لبدء الأعراض يجب أن تعطى حالات الخثرة –بغياب مضادات الاستطباب-إذا لم يكن بالامكان إجراء ال PCI خلال 120 دقيقة من التماس الطبي الأول مع المريض First medical contact [39-37]
مظاهر عالية الخطورة : صدمة قلبية المنشأ، قصور قلب حاد شديد و/ أو وذمة رئة Killip class 3 وذلك بغض النظرعن زمن التأخير منذ بدء الاحتشاء [40,41]	عدم توفر مركز مجهز ذي خبرة لإجراء القثطرة القلبية
خيار مقبول في حال وجود دليل سريري أو تخطيطي على وجود إقفار مستمر بعد مرور 12-24 ساعة على بدءالأعراض	

2-مضادات تجمع الصفيحات

<u>عند مرضى ال PCI:</u>

-Aspirin بجرعة تحميل 160-325mg تعطى قبل إجراء ال PCI وتتبع بجرعة صيانة 81-325mg لمدة غير محددة [42,43].

- مثبطات مستقبلاتP2Y12 تعطى أبكر ما يمكن /أو وقت إجراء ال PCI والخيارات تتضمن:الجدول(6) [44,45]

Loading dose	**maintenance**
Clopidogrel 600mg	Clopidogrel 75mg/d
Prasugrel 60mg	Prasugrel 10mg/d
Ticagrelor 180mg	Ticagrelor 90mg twice aday
جرعة الصيانة : نستمر بها لمدة سنة عند وضع stent سواء كان نوعه **DES**(Drug eluating stent) أو**BMS**(Bare- metal stent)	

مثبطات مستقبلات GPIIb/IIIa

تعطى مشاركة للهيبارين غير المجزأ أو Bivalirudinوتتضمن(Abciximab,tirofiban,eptifibatide)

<u>عند مرضى ال Fibrinolysis</u>

Aspirinبجرعة تحميل 160-325mg ثم جرعة صيانة 81-325mg/d لمدة غير محددة.

Clopidogrelبجرعة تحميل 300mg للمرضى بعمر≥75 ،وجرعة 75mgللمرضى بعمر > 75، ثم نكمل بجرعة صيانة 75mg/d لمدة لاتقل عن أسبوعين وحتى السنة .

٣- مضادات التخثر حسب(ACCF/AHA guideline 2013)

- المرضى الذين سيخضعون لل PCI يتم إعطاؤهم الهيبارين غير المجزأ UFH وريديا"بجرعة 50-70unit/kg ، وإذا تقرر مشاركة UFH مع مثبطات GPIIb/IIIa تكون جرعة UFH هي 70-100unit/kg
- المرضى المرشحون لإجراء التداخل الإكليلي عبر الجلد ولديهم خطورة عالية للنزف يكون ال Bivalirudin خيارا" مقبولاً بدل الهيبارين غير المجزأ مع مثبطات GPIIb/IIIa (Bivalirudin يعطى بجرعة 0.75mg/Kg بلعة وريدية متبوعة بتسريب بمعدل 1.75mg/kg/h [46])
- Fondaparinux غير مستطب كمعالجة وحيدة عند مرضى ال PCI بسبب زيادة خطورة تشكل الخثار على القثطرة [47].
- UFH و Bivalirudin مفضلة على ال Enoxaparin عند مرضى ال PCI

المرضى الذين سيخضعون لحل الخثرةFibrinolysis: عند المرضى <75 سنة يستطب إعطاء ال Enoxaparin جرعة وريدية 30mg bolus يتبعها جرعة 1mg/kg تحت الجلد كل 12 ساعة ،أما المرضى بعمر ≥75 سنة فيعطى75mg/kg كل 12 ساعة وبدون جرعة وريدية[48-50]

UFH و Fondaparinux أيضاً خيارات مقبولة

بالنسبة للمرضى الذين لم يخضعوا لإعادة تروية مبكرة يعطى Enoxaparin بجرعة 1mg/kg كل 12 ساعة بدون جرعة تحميل وريدية .

4- حالات الخثرة (ACCF/AHA guidelines 2013)

Streptokinase هوحال الخثرة الأقل تكلفة ولكنه الأقل فعالية،يعطى تسريباً وريدياً بجرعةunits 1.5 million خلال 60-30 دقيقة،ذو طبيعة مستضدية وقد يسبب تظاهرات أرجية وانخفاضاً في ضغط الدم غالباً ما يمكن تدبيره بإيقاف التسريب وإعادته لاحقاً بمعدل أبطأ، يعتبر إعطاؤه مضاد استطباب مطلق خلال 6 شهور الأولى التالية للتعرض السابق[51].

Alteplase(tpA) نتائجه أفضل من Streptokinase لكنه أغلى ثمنا" ، يعطى تسريباً وريدياً لكن إعطاءه صعب بسبب قصر نصف عمره،يعطى بلعة وريدية 15mg متبوعة بجرعة 0.75mg/kg على ألا تزيد عن 50mg تسرب وريدياً خلال 30دقيقة، متبوعة بجرعة 0.5mg/kg على ألا تزيد عن 35mg تسرب خلال 60 دقيقة التالية [52].

Reteplase(rPA) فعاليته مشابهه ل Alteplase ويتميز عنه بأن إعطاءه أسهل ، يعطى بجرعة 10unit خلال دقيقتين ،ثم تعطى10unit أخرى بفاصل 30 دقيقة [53].

Tenecteplase(TNK-tPA) فعاليته مشابهة ل Alteplase ، كما أن خطورة النزف (غير الدماغي) والحاجة لنقل الدم هي أقل باستخدامه، وإعطاءه أسهل حيث يعطى كجرعة وريدية مفردة بحسب وزن المريض،هذه الخصائص جعلت من Tenecteplase الخيار المفضل لحل الخثرة في العديد من مشافي الولايات المتحدة [54].

◄مضادات الاستطباب المطلقة لحالات الخثرة تتضمن : أي نزف سابق داخل القحف، وجود تشوه شرياني وريدي داخل الدماغ، تنشؤ دماغي بدئي أو انتقالي، نشبة دماغية إقفارية خلال 3 أشهر السابقة(يستثنى من ذلك النشبة الدماغية خلال أول 4.5 ساعة حيث تعالج بحالات الخثرة)، رض شديد على الرأس أو الوجه خلال 3 أشهر السابقة ،جراحة على الدماغ أو النخاع الشوكي خلال 2 أشهر السابقة،أي نزف

فعال(باستثناءالنزف الطمثي)،الاشتباه بتسلخ في الأبهر،فرط توتر شرياني شديد وغير مضبوط.

◄مضادات الاستطباب النسبية: نشبة دماغية منذ أكثر من 3 أشهر، فرط توتر شرياني BP>180/110 mmHg، جراحة كبرى منذ أقل من 3 أسابيع، نزف داخلي حديث منذ 4-2 أسابيع، قرحة معدية فعالة، الحمل ،المعالجة بمضادات التخثر الفموية، إنعاش قلبي رئوي لأكثر من10 دقائق،أي مشكلة داخل القحف غير مشمولة في مضادات الاستطباب المطلقة، العتاهه.

5- المعالجات الطبية الروتينية لاحتشاء العضلة القلبية الحاد:

الجدول(7) (حسب ACCF/AHA guidelines 2013) [55-57]

Beta blockers	يجب أن تعطى لجميع المرضى خلال أول 24 ساعة ما لم يوجد مضاد استطباب مثل علامات قصور قلب لا معاوض ،وذمة رئة، بطء قلب شديد ،حصار أذيني بطيني عالي الدرجة،ضغط انقباضي أقل من 100mmHgأو صدمة،تشنج قصبي
ACE inhibitors	يجب أن تعطى خلال أول 24 ساعة لجميع المرضى الذين لديهم: احتشاء أمامي، قصور قلب،تدني وظيفة البطين الأيسر ≤40% مالم يوجد مضاد استطباب مثل فرط البوتاسيوم،هبوط التوتر الشرياني، والقصور الكلوي

statins	يجب أن تعطى لجميع المرضى بغياب مضادات الاستطباب أو عدم التحمل بسبب الاعتلال العضلي أو السمية الكبدية ،ويجب مشاركتها مع الحمية وتعديل نمط الحياة،تعطى جرعة عالية مثل atorvastatin 80mg/daily ثم تعدل الجرعة لاحقا" بحب قيم ال LDL,HDL الهدف الطلوبة
Nitroglycerin	بحال وجود ألم صدري مستمر،فرط توتر شرياني،أو قصور قلب
Morphine	لعلاج الالم والقلق ووذمة الرئة
Oxygen	عندما يكون اشباع الأكسجين%90>،وعند وجود زلة تنفسية،أو قصور قلب

استطبابات عملية المجازات الاكليلية CABG

حسب (ACCF/AHA guidelines 2013)[58,59]

- تستطب عملية المجازات الإكليلية الإسعافية عند مرضىSTEMI الذين لديهم بنية تشريحية للشرايين الإكليلية غير قابلة لإجراء ال PCI ،ولديهم ألم صدري معاود أو متكرر،صدمة قلبية،قصور قلب شديد،أو مظاهر أخرى عالية الخطورة .
- تستطب أيضاًعند مرضى STEMI أثناء إجراء العملية الجراحية لاختلاط ميكانيكي للاحتشاء مثل تمزق الحجاب بين البطينين أو القصور التاجي الحاد.

- ممكن إجراء عملية CABG الإسعافية خلال 6 ساعات من بدء أعراض STEMI عند المرضى الذين ليس لديهم صدمة قلبية المنشأ وغير مرشحين لاجراء تداخل إكليلي عبر الجلد أو حل الخثرة.

اختلاطات احتشاء العضلة القلبية الحاد

◄ الصدمة قلبية المنشأ Crdiogenic shock

تحدث معظم الحالات خلال أول ٢٤ ساعة ، 15% من الحالات وقت حضور المريض، قد يكون السبب احتشاء جزء واسع من البطين الأيسر ، أو اختلاط ميكانيكي كتمزق العضلا ت الحليمية او الحجاب بين البطينين أو تمزق الجدار الحر مع سطام تاموري ، وقد تنجم عن احتشاء بطين أيمن

إن إعادة التروية عن طريق ال PCI أو CABG هي الاستراتيجية المفضلة عند هؤلاء المرضى بغض النظر عن زمن التأخير .

◄ الاختلاطات الكهربائية لاحتشاء العضلة القلبية الحاد

١- اضطرابات النظم البطينية
٢- الرجفان الاذيني وبقية اضطرابات النظم فوق البطينية
٣- بطء القلب والحصارات القلبية واضطرابات النقل داخل البطينات

<u>اضطرابات النظم البطينية</u>:

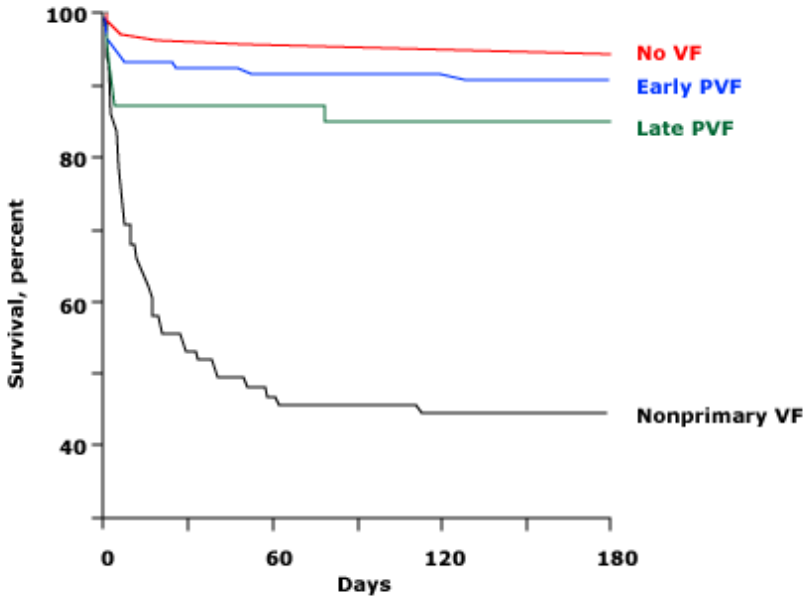
تعتبر اضطرابات النظم البطينية أشيع سبب لموت مريض احتشاء العضلة القلبية الحاد خارج المشفى و هي تتضمن الرجفان البطينيVF وتسرع القلب البطيني المستمرsustained VT ،إن حولي 90% من الحالات تحدث خلال أول 48 ساعة من حدوث الاحتشاء الحاد [60].

إن آلية هذه الاضطرابات متعددة العوامل وتتضمن الإقفار المستمر، الاضطرابات الشاردية والهيموديناميكية ، ظاهرة عود الدخول، وزيادة استثارية العضلة القلبية. كما أن العديد من العوامل تترافق مع حدوث VF/VT سواء في المرحلة المبكرة بعد الاحتشاء الحاد أو بشكل متأخر وتتضمن قصور القلب ، هبوط الضغط الشرياني،الصدمة ،وال TIMI FLOW GRADE .

إن تدبير هذه الحالات يكون بازالة الرجفان بالنسبة للرجفان البطيني وقلب النظم بالنسبة لتسرع القلب البطيني المستمر مع غياب النبض pulsless sustained VT بالاضافة للأدوية المضادة لاضطراب النظم بالنسبة ل (VT with pules). كما أن التدابير الوقائية تتضمن تصحيح الاضطرابات الشاردية والاضطرابات الحامضية القلوية ان وجدت ، إعادة التروية ، ومعالجة الاختلاطات مثل قصور القلب والصدمة القلبية.

ان حوث الرجفان البطيني عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد خلال أول 48 ساعة التالية للاحتشاء يزيد من معدل الوفيات داخل المشفى،لكنه لا يزيد معدل الوفيات خلال السنتين التاليتين للاحتشاء عند المرضى الذين نجوا من المرحلة الحادة الشكل (5).

Primary VF after acute MI predicts early,but not late mortality



الشكل (5) مخطط بياني يظهر نتائج GISSI-2 TRIAL حيث تم تقييم 9720 مريض احتشاء عضلة قلبية حاد ،إن حدوث رجفان بطيني بدئي PVF باكر(<4 h) أو متأخر (>4 h) يزيد من نسبة الوفيات داخل المشفى مقارنة بالمرضى الذين لم يحدث عندهم PVF ،لكن حدوث الرجفان البطيني لم يؤثر على الإنذار بعد 6 شهور، وبشكل معاكس كان الإنذار أسوأ بكثيرعند المرضى الذين حدث لديهم رجفان بطيني بعد مرور 48 ساعة على الاحتشاء.

إن الاستعمال المبكر(أول ٢٤ ساعة) لحاصرات β يترافق مع انخفاض في معدل حدوث الرجفان البطيني وهو مستطب لكل مرضى الاحتشاء القلبي الحاد ما لم يوجد مضاد استطباب ، في حين لا تستطب المعالجة الوقائية بالليدوكائين.

إن و تسرع القلب البطيني غير المستمرNSVT الغير مترافق مع اضطراب هيموديناميكي، وكذلك النظم البطيني الذاتي المتسارع الذي يحدث بعد إعادة التروية لا تزيد من خطورة الموت القلبي المفاجئ في المرحلة الحادة لاحتشاء العضلة القلبية الحاد ولا تتطلب معالجة نوعية .

الرجفان الأذيني واضطرابات النظم فوق البطينية

تحدث بشكل متكرر بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد وتحرض بزيادة التحريض الودي،التمدد الأذيني الناجم عن زيادة العبء الحجمي / الضغطي على البطين الأيسرأوالأيمن، احتشاء الأذينات، التهاب التامور ، الاضطرابات الشاردية ،نقص الاكسجة أو مرض رئوي مستبطن.

أشيع هذه الاضرابات هو الرجفان الأذينيAF والذي يحدث بنسبة تتراوح من 8-22% بعد احتشاء العضلة القلبية الحادSTEMI خاصة عند المرضى المسنين والذين لديهم قصور قلب أو فرط توتر شرياني.

إن تدبير الرجفان الأذيني خلال فترة الاستشفاء لمريض احتشاء العضلة القلبية الحاد يرتكز على نفس الاعتبارات المعروفة في تدبير مريض الرجفان الأذيني من ضبط الاستجابة البطينية أو استعادة النظم الجيبي بالاضافة للتمييع [63]، بالنسبة للمريض غير المستقر هيموديناميكياً بسبب استجابة بطينية سريعة أو في حالة وجود أعراض خناقية مستمرة فإنه يجب اتباع توصياتACLS (دعم الحياة القلبي المتقدم)فيما يتعلق بتدبير التسرعات فوق البطينية عند المريض غير المستقر ،وفي حال عدم فعالية المعالجة الدوائية يستطب اللجوء الى قلب النظم الكهربائي المتزامن.

بطء القلب والحصارات القلبية :

- إن بطء القلب الجيبي شائع بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد خاصة الاحتشاء السفلي ويعزى لزيادة المقوية المبهمية ، ولا يحتاج لمعالجة عادة إلا أنه قد يكون من الضروري إيقاف حاصرات بيتا ريثما يزول بطء القلب،أما إذا كان بطء القلب الجيبي عرضياً أو أثر على الحالة

الهيموديناميكية فيجب علاجه بالأتروبين أو ناظم خطا مؤقت بحال عدم الاستجابة.

- الحصار الأذيني البطيني من الدرجة الأولى بعد STEMI لايحتاج معالجة .

- إن الحصار الأذيني البطيني عالي الدرجة(درجة تانية وثالثة)وكذلك حصار الغصن المستمر يترافق بشكل مستقل مع سوء الإنذار على المدى القريب والبعيد سواء في الاحتشاء السفلي/الخلفي أو الاحتشاء الأمامي /الجانبي لكنه ينبئ بإنذار أسوأ في حالة الاحتشاء الامامي /الجانبي لأنه يدل على امتداد أكبر للاحتشاء[64]، وبالتالي يستطب وضع ناظم خطا في هذه الحالة ، بينما تكون هذه الحصارات عادة عابرة في الاحتشاء السفلي /الخلفي وتدبر بشكل محافظ.

◄الاختلاطات الميكانيكية لاحتشاء العضلة القلبية الحاد

هنالك ثلاثة اختلاطات ميكانيكية رئيسية بعد احتشاء العضلة القلبية الحادSTEMI هي:

١-تمزق الجدار الحر للبطين الأيسر

٢-تمزق الحجاب بين البطينين

٣-القصور التاجي الحاد

معظم هذه الاختلاطات يحدث خلال ال 24 ساعة الأولى التالية للاحتشاء،والباقي يحدث خلال الأسبوع الأول ،إن ظهور نفخة انقباضية جديدة يقترح إمكانية حدوث إما تمزق الحجاب بين البطينين أو قصور تاجي حاد، التشخيص غالباً يمكن وضعه بواسطة إيكو القلب عبر جدار الصدر،وحالما يتم الاشتباه باختلاط ميكانيكي يجب طلب الاستشارة الجراحية فوراً .

تمزق الجدار الحر للبطين الأيسر :

يتظاهر بألم صدري متكرر يتطور بسرعة الى وهط هيموديناميكي ثم افتراق كهربائي ميكانيكي وينتهي بالموت[65] ،يلاحظ بتواتر أكبر في الاحتشاء الأول،والاحتشاءات الأمامية وعند المسنين والنساء ،عوامل الخطورة الأخرى تتضمن عدم وجود نقص تروية قلبية في سوابق المريض وبالتالي غياب الدوران الرادف، وجود موجات Q على التخطيط، فرط التوتر الشرياني خلال المرحلة الحادة،وكذلك استعمال الستيروئدات ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، استعمال حالات الخثرة بعد مرور أكثر من 14 ساعة على بدء الأعراض [66,67].معظم المرضى الذين يصلون الى غرفة العمليات يكون لديهم تمزق صغير الحجم ، مع نسبة وفيات خلال الجراحة تصل الى 60% .

تمزق الحجاب بين البطينين

ممكن توقعه عند تطور نفخة جديدة شاملة للانقباض ، أو قصور قلب ،أو صدمة قلبية وهذا يعتمد على حجم الخلل وكذلك درجة سوء وظيفة البطين الأيسر والأيمن، وهو يحدث غالبا خلال أول 24 ساعة عند مرضى STEMI المعالجين بحالات الخثرة، إن الإصلاح الجراحي الإسعافي مطلوب حتى في المرضى المستقرين هيموديناميكياً[68,69] ،وذلك بسبب إمكانية حدوث امتداد مفاجئ للتمزق وحدوث وهط هيموديناميكي حتى في المرضى المستقرين سابقاً، المعالجة الداعمة المؤقتة تتضمن موسعات الأوعية ومقويات العضلة القلبية والبالون ضمن الابهر IABP عند الحاجة

القصور التاجي

يحدث بعد STEMI بإحدى آليتين :

١- تمزق العضلات الحليمية 2- إعادة هيكلية remodeling البطين الأيسر بعد الاحتشاء مما يؤدي لتغير مواضع العضلات الحليمية وتطاول الوريقات وتوسع حلقة الصمام التاجي،التمزق الحاد أكثر ما يصيب العضلات الحليمية المتوسطة والخلفية بسبب ترويتها الدموية المفردة[70]

يتظاهرالقصور التاجي الحاد الشديد بوذمة رئة و/أو صدمة، بالإضافة لتطور نفخة انقباضية جديدة،التدبير الجراحي الإسعافي مطلوب من أجل استبدال الصمام التاجي مع نسبة وفيات مرتفعة خلال الجراحة تصل لحوالي 20% .

◄التهاب التامور

يجب أن يوضع في التشخيص التفريقي في حال تكرر الألم الصدري بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد،خاصة إذا كان الألم جنبياًأو متعلقاً بالوضعة،أو ينتشر الى العضلة شبه المنحرفة، كذلك عند وجود احتكاكات تامورية بالفحص الفيزيائي، أيضا في حال استمرار ارتفاع الوصلة ST دون انقلاب الوجة T ، أو في حال عادت الموجة T إيجابية بعدما كانت مقلوبة [71,72]،إن تمييز التهاب التامور عن نكس الاحتشاء أوتشكل الخثار على الشبكة هو أمر حاسم للتدبير .

في حالات قليلة عندما يستمر الألم الصدري أكثر من أسبوع مترافقاً مع مظاهر جهازية كالتعب والحمى وارتفاع الواسمات الالتهابية يجب أخذ متلازمة دريسلر بعين الاعتبار.

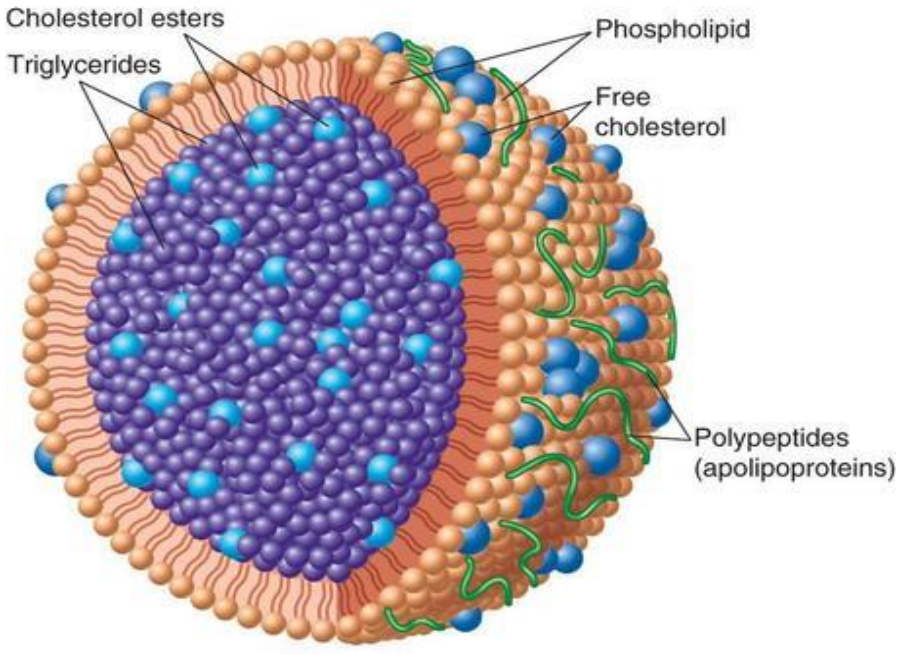
يستطب إعطاء الأسبرين لتدبير التهاب التامور التالي لاحتشاء العضلة القلبية الحاد،بينما تعتبر الستيروئيدات وال NSAIDS مؤذية في هذه الحالة وغير مستطبة .

البروتينات الشحمية تعريفها وتصنيفها

إن الشحوم (كولسترول وشحوم ثلاثية)غير منحلة في البلازما (كارهة للماء)لذلك يتم نقلها من خلال بروتينات شحمية LIPOPROTEINS الى النسج المختلفة من اجل استعمالات الطاقة،توضعات الشحوم ،واصطناع الهرمونات السيروئيدية والحموض الصفراوية

يتكون البروتين الشحمي من:

- لب كاره للماء هو عبارة عن (شحوم ثلاثية وكولسترول مؤستر)
- يحيط باللب شحوم محبة للماء (فوسفوليبيدات وكولسترول حر غير مؤستر)بالاضافة الى بروتين يدعى أبوليبوبرتين الشكل (6)



الشكل (6) بنية البروتين الشحمي

تلعب البروتينات الشحمية دوراً أساسياً في امتصاص الكولسترول الغذائي والحموض الدسمة طويلة السلسلة والفيتامينات المنحلة بالدسم بالاضافة لنقل هذه المواد من الكبد الى النسج المحيطية ونقل الكولسترول من النسج المحيطية الى الكبد .

تصنيف البر وتينات الشحمية

يوجد خمسة أصناف اساسية للبروتينات الشحمية بناء على كثافتها النسبية وهي:

١- الدقائق الكيلوسية (chylomicrons)
٢- البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة بشدة(VLDL)
٣- البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDL)
٤- البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة (LDL)
٥- البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL)

تختلف هذه الاصناف عن بعضها في الكثافة والحجم والتركيب البروتيني ، وتحدد كثافة البروتين الشحمي بحسب كمية الشحوم الثلاثية في الجزيئة فالدقائق الكيلوسية وال VLDLs هي الجزيئات الأكبر حجما والأقل كثافة ، بينما ال HDLs هي الجزيئات الأصغر والأعلى كثافة.

الأجزاء البروتينية للبروتينات الشحمية apolipoprpteins
وهي أجزاء مهمة من أجل هيكلة ونقل ووظيفة البروتينات الشحمية فهي تعمل كروابط مع المستقبلات الموجودة على سطح الخلايا ، كما تقوم بتفعيل أنزيمات مهمة في استقلاب البروتينات الشحمية .
Apo A-I وهو الجزء البروتيني الأساسي في جزيئات HDL
Apo A-2 البروتين الثاني من حيث الكمية على جزيئات HDL
Apo B48 يدخل في تركيب الدقائق الكيلوسية
Apo B100 يدخل في تركيب ال (VLDL,IDL,LDL)

Apo E يدخل في تركيب الدقائق الكيلوسية وال VLDL,IDL وهو مهم في تصفية الجزيئات الغنية بالشحوم الثلاثية

كما توجد ثلاثة مرافقات برتينية C (Apo C1,Apo C2, ApoC3)

وهي أيضاً مهمة في استقلاب البروتينات الشحمية الغنية بالشحوم الثلاثية . الجدول (8)

lipoprotein	Density g/ml	Size nm	Major apolipoprotein	other	Other constiteunts	
chylomicrons	0.930	75-1200	ApoB48	A-I,A-IV,C-I,C-II,C-III	Retinyl esters	
Chylomicron remnants	0.930-1.00	30-80	ApoB48	E,A-1,A-1V,C-I,C-II,C-III	Retinyl esters	
VLDL	0.930-1.006	30-80	ApoB100	E,A-I,A-II,A-V,C-I,C-II,C-III	Vitamin E	
IDL	1.006-1.019	25-35	ApoB100	E,C-I,C-II,C-III	VitaminE	
LDL	1.019-1.063	18-25	ApoB100		VitaminE	
HDL	1.063-1.210	5-12	ApoA-I	A-II,A-IV,E,C-III	LCAT,CETP PAROXONASE	
APO(a)	1.050-1.120	25	ApoB100	Apo(A)		

الجدول(8)

اضطراب شحوم الدم Dyslipidemia

A- تصنيف فريدريكسون :يعتمد هذا التصنيف لاضطرابات الشحوم على نماذج الرحلان الكهربائي للبروتينات الشحمية،وبالرغم من ذكره في الأدب الطبي إلا أن قيمته السريرية محدودة.

B- اضطرابات الشحوم البدئية: وغالباً ما تكون وراثية المنشأ

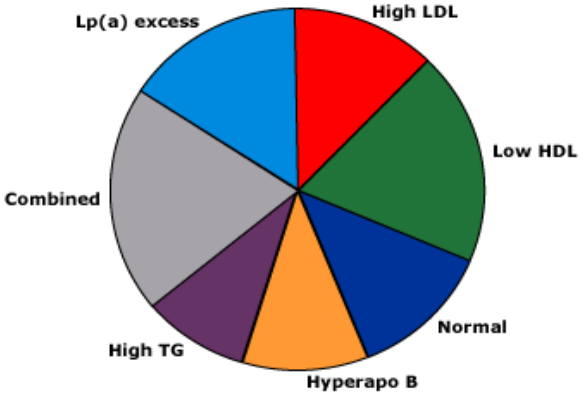
C- اضطرابات شحوم الدم الثانوية: تظاهرات لحالات مرضية أخرى مرافقة،أو تكون ناتجة عن تناول أنواع محددة من الأدوية، وإن الخط الأول لمعالجة هذه الاضطرابات يجب أن يوجه للتحكم بالداء المستبطن الذي أدى لهذا الاضطراب والحد من استعمال الأدوية المسببة إن أمكن، وأحيانا" لايمكن تشخيص اضطرابات الشحوم البدئية إلابنفي الأسباب الثانوية لفرط شحوم الدم وأهمها :

- قصور الدرق
- النمط الثاني للداء السكري[73]
- المتلازمة النفروزية
- القصور الكلوي المزمن
- الأمراض الكبدية الركودية
- البدانة
- التدخين
- الأدوية: المدرات التيازيدية، حاصرات بيتا، الأستروجينات الفموية، مثبطات البروتياز(Antiretroviral)، مضادات الذهان مثل كلوزابين.

البروتينات الشحمية والتصلب العصيدي
(lipoproteins and atherosclerosis)

إن اضطراب البروتينات الشحمية هو عامل خطر مؤهب للتصلب العصيدي ، ويقدر حسب الدراسات أن اضطراب الشحوم يوجد عند أكثر من 70% من مرضى الداء الإكليلي المبكر الشكل (7) [74]

Lipoproteins and premature CHD



الشكل (7) يبين نسبة حدوث اضطرابات شحوم الدم المختلفة عند الرجال الذين لديهم داء اكليلي مبكر(بعمرأقل من 60 سنة) ، المرضى الذين لديهم اكثر من اضطراب واحد في شحوم الدم أشير اليهم ب combined group ، 12.5% فقط من المرضى كانوا طبيعيين (normal)مقابل 58.5% من مرضى مجموعة الشاهد (دون إصابة اكليلية)من نفس العمر .

Data from Genest, JJ, McNamara, JR, Ordovas, JM, et al, J Am Coll Cardiol 1992; 19:792.

البروتين الشحمي منخفض الكثافةLDL و التصلب العصيدي:

إن ارتفاع التركيز البلازمي للبروتينات الشحمية التي تحتوي على ال ApoB100 (LDL, VLDL)ممكن أن يحرض على تطور التصلب العصيدي حتى بغياب وجود عوامل الخطر الأخرى للتصلب العصيدي.
إن نقطة البدء في عملية التصلب العصيدي هي احتباس البروتينات الشحمية التي تحتوي على الأبوبروتين ApoB100 تحت الخلايا البطانية للأوعية الدموية وذلك بالتفاعل مع البروتيوغليكان (البروتينات السكرية)الموجودة في المطرق خارج الخلوي في جدر الأوعية الدموية،هذا التفاعل يتم بفعل اختلاف الشحنات بين جزيئات ال LDL المشحونة سلبياً وجزيئات البروتيوغليكان إيجابية الشحنة.
إن جزيئات ال LDL التي لم يتم التقاطها من قبل مستقبلات ال ApoB100 تتم أكسدتها في الخلايا البالعة (الخلايا الدموية وحيدة النواة monocytesعندما تعبر التيار الدموي الى النسيج الضام تتحول الى بالعات)بعد التقاطها من قبل مستقبلات خاصة على سطح هذه الخلايا وأهم هذه المستقبلات هي CD36 والتي تدعى بالمستقبلات الكانسة[75,76]، إن البالعات الغنية بجزيئات LDL المؤكسدة تدعى بالخلايا الرغوية foam cells وهذه الخلايا ممكن أن تتمزق وتحرر جزيئات ال LDL المؤكسدة، وأنزيمات داخل خلوية، وجذور أكسجينية حرة ممكن أن تؤذي جدرالأوعية الدموية .
إن جزيئات ال LDL المؤكسدة (oxidized LDL)ممكن أن تعززمن تطور التصلب العصيدي عبر واحد أو أكثر من التأثيرات التالية:

١- أذية الخلايا البطانية للأوعية الدموية مما يؤدي لسوء وظيفة البطانة ونقص انتاج أوكسيد النتريك NO الذي يعتبر الوسيط الأهم في التوسع الوعائي المعتمد على البطانة[77]
٢- زيادة تجمع الصفيحات وتحرر الترومبوكسان مما يؤدي الى زيادة تشكل الخثرات الدموية [78,79]

٣- يعزز من الاستجابة الالتهابية من خلال السيتوكينات المتحررة من البالعات،هذه السيتوكينات تعزز تنمي proliferation الخلايا العضلية الملساء في جدر الأوعية الدموية

٤- إذا" إن أذية البطانة الوعائية بفعل جزيئات ال LDL المؤكسد والجذور الأكسجينية الحرة يزيد من التصاق الصفيحات الدموية عليها ،وهكذا فان الخلايا الرغوية والخلايا العضلية الملساء المتنمية والصفيحات المتجمعة كلها تساهم في تشكل اللويحة العصيدية atherosclerotic plaque .

البروتين الشحمي عالي الكثافة(HDL) والتصلب العصيدي

بشكل معاكس للبروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL فإن ال HDL يمتلك خصائص مضادة للتصلب العصيدي تتضمن :

1-عملية النقل العكسي للكولسترول Reverse cholesterol transport حيث يتم كنس الكولسترول من الخلايا المحيطية واللويحات العصيدية ويلعب الصميم البروتينيpoA-I دوراً رئيسياً في هذه العملية.

2- يمتلك HDL خواصاً مضادة للأكسدة قد تكون بفعل الأنزيمات المرافقة له مثل أنزيم paraoxonase حيث أن هذا الأنزيم يثبط أكسدة جزيئات LDL في الزجاج .أما عند البشر فقد تبين في دراسة حشدية مستقبلية prospectiveعلى 1399 مريض أن المرضى ذوي الفعالية المرتفعة لأنزيم ال paraoxonase لديهم وقوع منخفض للأمراض القلبية الوعائية [80]

3- يمتلك ال HDL خواصاً مضادة للخثار ،حيث يلعب الHDL و ال ApoA-I دوراًفي تثبيط الخثار المتواسط بالكالسيوم-calcium induced procoagulation عبر المساهمة في تثبيت الغشاء الخلوي للكريات الحمراء[81] مما يمنع انتشار الليبيدات المتشردة عبر طبقتي الغشاء الخلوي ،الأمر الذي يعتبرضرورياً لتفعيل

البروترومبين ، وبالتالي فال HDL يقلل من تشكل الخثرات ضمن الأوعية الدموية.

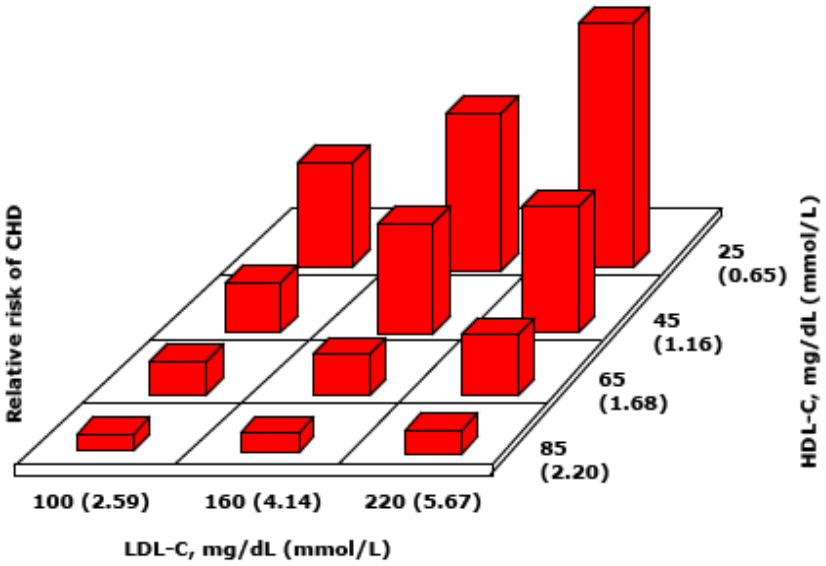
4-تمتلك جزيئات ال HDL خواصاً مضادة للإلتهاب

5- يساهم HDL في خفض اللزوجة الدموية

◄إن التأثير الواقي لل HDL من التصلب العصيدي قد لوحظ عند الأشخاص الذين لديهم مستويات عالية من ال HDL في المصل (>75mg/dl)حيث ترافق ذلك مع طول فترة الحياة أو ما يسمى بمتلازمة طول العمرthe longevity syndrome [82]،وخلو نسبي من الداء الإكليلي.

◄إن معدل حدوث الداء الإكليلي عند الأشخاص الأسوياء يبدو أنه يتناسب عكساً مع المستويات المصلية لل HDL-C ، حيث تبين أن المستويات المنخفضة من HDL-C أو ما يسمى ب Hypoalphaprotinemia تترافق مع زيادة الخطورة للإصابة بالداء القلبي الاكليلي [83,84].

الشكل(8) نسبة الخطورة للأمراض القلبية الإكليلية بحسب مستويات البروتين الشحمي عالي الكثافة



إن المستويات المنخفضة من البروتين الشحمي عالي الكثافة (HDL-C) تترافق مع زيادة الخطورة للداء القلبي الإكليلي،خاصة إذا ترافق ذلك مع ارتفاع مستوى البروتين الشحمي منخفض الكثافة(LDL-C).

Data from: Harper, CR, Jacobson, TA, Arch Intern Med 1999; 159:1049.

وبناءً على البيانات المأخوذة من Framingham Heart Study فإن خطورة الإصابة باحتشاء العضلة القلبية تزداد بنسبة 25% مع كل انخفاض ب 5mg/dl في قيمة ال HDL-C تحت القيم الوسطية عند الرجال والنساء.

كما تعتبر مستويات HDL عامل تنبؤ جيد للحوادث القلبية الاكليلية عند المرضى الذين لديهم داء اكليلي مثبت وخاصة أولئك الذين لديهم مستويات LDL < 125 مع/دل، حيث وجد ان كل 10مغ/دل ارتفاع في قيمة HDL ينقص معدل حدوث الأمراض الاكليلية بمقدار29% عند المرضى الذين لديهم مستويات LDL < 125 مع/دل مقابل 10% عند المرضى الذين لديهم مستويات LDL ≤ 125 مع/دل [85]

قصور الدرق تحت السريري:

تعريف

يعرف قصور الدرق تحت السريري بالحالة التي تكون فيها قيمة الهرمون المنبه للدرقTSH أعلى من الحد الأعلى للطبيعي(TSH>5µU/ml)مع قيمة طبيعية للهرمون الدرقي(التيروكسين الحر)FT4 [86]

الوبائيات :

يختلف معدل حدوث قصور الدرق تحت السريري حسب الدراسات العالمية من 4-15% [87,88]من مجموع السكان،كما تزداد نسبة حدوثه مع تقدم العمر ،وعند الإناث أكثر من الذكور،وعند البيض أكثر من السود.

في تقرير لل United States National Health and Examination Survey (NHANESIII) وجد أنه من بين16,533 مريض تم تقييمهم (بعد استبعاد المرضى الذين لديهم مرض درقي معروف) كان هنالك 4.3% من المرضى لديهم قصور درق تحت سريري.

الآلية المرضية:

إن أسباب قصور الدرق تحت السريري هي نفسها أسباب قصور الدرق الصريح ، حيث أن معظم المرضى لديهم التهاب مزمن مناعي ذاتي(Hashimoto thyroiditis) في الغدة الدرقية مع ارتفاع التراكيز المصلية للأضداد الدرقية (أضداد البيروكسيداز) Anti TPO [89] antibodies

الأسباب الأخرى الرئيسية تتضمن :

- o علاج سابق بمضادات الدرق
- o استئصال درق جزئي سابق
- o معالجة شعاعية عند مرضى لمفوما هودجكن ، اللوكيميا أو الأورام الدماغية

- معالجة معيضة غير مناسبة بالهرمون الدرقي (T4 replacement) لمرضى قصور الدرق
- الأدوية التي تؤثر على وظيفة الغدة الدرقية مثل الأميوداورن، الليثيوم،الثيوناميد، انترفيرون الفا، انترلوكين -2 الجدول (9)

أدوية تسبب قصور الدرق	أدوية تسبب فرط نشاط درق	أدوية تسبب اضطراب في اختبارات وظائف الغدة الدرقية دون أن تؤثر على وظيفة الغدة
Amiodarone	amiodarone	Glucocorticoids,androgen, danazol
lithium	Interferone-alpha	Estrogens,tamoxifen,raloxifene
Thionamides, iodine	Interleukin-2	Phenytoin,carbamazepine, phnoparbetal
Radiographic agents	iodine	Beta blockers: propranolol,nadolo
Ironsulfate, calcium carbonat		Salicylates,certain NSAIDS
Raloxifene		Octriotide
Omeprazole, lansoprazole		Rifampin
Interferon- alfha Interleukin-2		

جدول (9) يبين الأدوية التي تؤثر على وظائف الغدة الدرقية

<u>التشخيص:</u>

يعتمد تشخيص قصور الدرق تحت السريري على اختبارات وظائف الدرق فقط(TSH>5µU/ml)مع قيمة طبيعية ل FT4.

رغم أن عدداً قليلاً من المرضى يكون لديهم أعراض خفيفة وغير نوعية لقصور الدرق مثل التعب ،والإمساك، لكن هذه الأعراض لايعتمد عليها في تشخيص قصور الدرق تحت السريري.

التطور الى قصور درق صريح :

إن نسبة معتبرة من مرضى قصور الدرق تحت السريري يتطور المرض لديهم الى قصور درق صريح، ففي عدة دراسات مستقبلية prospective studies [90] تمت متابعة مرضى قصور الدرق تحت السريري على مدى 10-20سنة تبين أن نسبة 33-55%من هؤلاء يطورون قصور درق صريح ،إن المرضى المؤهبين أكثر لتطور المرض الى قصور درق هم الذين قيم عالية للهرمون الدرقيTSH (12-15µu/ml)،كذلك المرضى الذين تكون أضداد البيروكسيداز إيجابية عندهم.

بالمقابل فإن التراجع العفوي لقصور الدرق تحت السريري وارد على الرغم من أن نسبة حدوث ذلك غير معروفة بدقة لكن أكثر ما يحدث هذا التراجع عند المرضى الذين لديهمTSH<10µu/ml ،وبحالة سلبية الأضداد الدرقية،وفي أول سنتين على بدء المرض.

تأثيرات قصور الدرق على الجهاز القلبي الوعائي

- من المعروف أن قصور الدرق الصريح overt hypothyroidism يترافق مع حدوث تصلب عصيدي مبكر،وزيادة في معدل حدوث الأمراض الإكليلية ،هذا التأثير ناجم جزئياً على الأقل عن اضطراب شحوم الدم الموجود غالباً عند مرضى قصور الدرق،حيث تظهر الدراسات أن لدى هؤلاء المرضى ارتفاع في قيم الكولسترول الكلي ،والبروتين الشحمي منخفض الكثافةLDL.

- يؤدي قصور الدرق الى نقص معدل ضربات القلب ،ونقص القلوصية القلبية ونقص النتاج القلبي،وقد يحرض اللانظميات القلبية،كمايؤدي الى زيادة المقاومة الوعائية المحيطية وبالتالي زيادة في الضغط الشرياني الانبساطي،حيث بينت الدراسات على الحيوانات أن قصور الدرق يؤثر على اصطناع اوكسيد النتريكNO والاستجابة له مما يؤثر على التوسع الوعائي المتواسط ب NO [91-93].

جدول (10) يوضح تأثيرات قصور الدرق على الجهاز القلبي الوعائي

parameter	**finding**
Systemic vascular resistance	increased
Cardiac output	decreased
Blood pressure	
systolic	Decresed or normal
diastolic	Increased or normal
Heart rate	Decreased or normal
Cardiac contractility	decreased
Cardiac mass	decreased
Blood volume	decreased
Ventricular arrhythmias	Can induce or worsen

الآليات التي تلعب دوراً في اضطراب الشحوم عند مرضى

قصور الدرق[94-96].

- نقص عدد المستقبلات السطحية surface receptors لجزيئات LDL ، مما يتسبب في نقص تقويض جزيئات LDL
- ازدياد واضح في أكسدة جزيئات LDL
- اضطراب إفراز الكولسترول في الصفراء
- نقص أنزيم cholesterol ester transfer
- إن نقص فعالية أنزيم lipoprotein lipase مسؤول عن فرط الشحوم الثلاثية عند مرضى قصور الدرق.

قصور الدرق تحت السريري والخطورة القلبية الوعائية [97-102]

إن قصور الدرق تحت السريري يترافق مع زيادة في الخطورة القلبية الوعائية حيث يؤدي إلى زيادة الواسمات الالتهابية markers of inflammation،ويؤثر على وظيفة البطانة الوعائية،أيضا فإن بعض مرضى قصور الدرق تحت السريري لديهم سوء وظيفة انبساطية وزيادة في المقاومة الوعائية المحيطية والضغط الشرياني الإنبساطي مثل مرضى قصور الدرق الصريح ،كذلك يؤدي قصور الدرق تحت السريري إلى اضطراب شحوم الدم مثل زيادة الكولسترول الكلي ،والكولسترول منخفض الكثافةLDL،وزيادة الشحوم الثلاثيةTG.

- لقد بينت المعطيات المأخوذة من 11 دراسة حشدية مستقبلية prospective cohort studies بأن خطورة المواتة لأسباب قلبية وعائية تزداد بازدياد التركيز المصلي ل TSH خاصة مع قيم TSH>10µu/ml ،بالمقابل فإن الإرتفاعات الصغيرة في قيم TSH (4.5-6.9µu/ml) لم تترافق مع زيادة الخطورة القلبية الوعائية [103].
- في واحدة من أهم الدراسات المقطعية العرضية Colorado Health Fair Study شملت 25,862 مريض تبين أن الأشخاص الذين لديهم قيم TSHضمن المجال(5.1-10µu/ml) كانت قيم الكولسترول الكلي عندهم أعلى بشكل واضح من المرضى أسوياء الدق(223 vs 216 mg/dl) [104].
- دراسة أخرى أجريت في تركيا ، شملت 604 مريض احتشاء عضلة قلبية سواء مع أو بدون ارتفاع الوصلة ST ، تبين أن نسبة10.76% من المرضى لديهم قصور درق تحت سريري،كما تبين أن التراكيز المصلية ل T-chol،LDL،TG،وكذلك نسبة الوفيات ضمن المشفى ،وقصور القلب ،والرجفان الأذيني كانت أعلى بشكل واضح عند مرضى قصور الدرق تحت السريري الشديد الذين لديهم قيم TSH>10µu/ml.

تدبير قصور الدرق تحت السريري:

جميع المرضى الذين تكون قيمة TSH>10µU/ml يجب أن يتلقوا معالجة معيضة بالهرمون الدرقي T4 replacement ، والهدف من المعالجة هو خفض قيمة TSH إلى القيمة الطبيعية.

في حال كانت قيمة TSH<10µU/ml فالآراء متضاربة حول فائدة المعالجة المعيضة ،لكن التوصيات بمعالجة المرضى غير المسنين الذين لديهم أعراض تقترح قصور الدرق،أو المرضى الذين لديهم سلعة درقية، والمرضى ذوي أضداد الدرق الإيجابية ، والمرضى الحوامل.

إن المعالجة بالهرمون الدرقي الصنعي تمنع تطور المرض الى قصور درق صريح ، وقد تحسن الأعراض إن وجدت مثل التعب والإمساك والإكتئاب، وتنقص حجم السلعة الدرقية، أيضاً قد تحسن القلوصية القلبية والتراكيز المصلية لشحوم الدم وبالتالي تنقص من خطر التصلب العصيدي.

الدراسة العملية

خلفية البحث و أهميته: [97-102]

هنالك أدلة متنامية حالياً على أن قصور الدرق تحت السريري يترافق مع زيادة الخطورة القلبية الوعائية ، هذا التأثير ناجم جزئياً على الأقل عن اضطراب شحوم الدم الموجود غالباً لدى هؤلاء المرضى، حيث يؤدي قصور الدرق تحت السريري إلى زيادة في التراكيز المصلية للكولسترول الكلي ،الكولسترول منخفض الكثافةLDL،و الشحوم الثلاثية TG، كما يؤدي إلى زيادة الواسمات الالتهابية markers of inflammation، ويؤثر على وظيفة البطانة الوعائية من خلال التأثير على التوسع الوعائي المتواسط بأوكسيد النتريك NO ،مما يسبب زيادة في المقاومة الوعائية المحيطية والضغط الشرياني الانبساطي.

بناء على هذه الحقائق وعلى نتائج عدد من الدراسات العالمية سنقوم باستقصاء معدل حدوث قصور الدرق تحت السريري عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد، ودراسة تأثيره على التراكيز المصلية لشحوم الدم، وعلى اختلاطات الاحتشاء.

هدف البحث:

1 - دراسة معدل انتشار قصور الدرق تحت السريري عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد.

2- مقارنة قيم أرقام شحوم الدم (الكوليسترول الكلي، البروتين الشحمي منخفض الكثافةLDL، البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL، الشحوم الثلاثيةTG)عند مرضى قصور الدرق تحت السريري و المرضى الذين ليس لديهم قصور درق تحت سريري في عينة الدراسة.

3- المقارنة بين مجموعتي المرضى الذين لديهم قصور درق تحت سريري والذين ليس لديهم قصور درق تحت سريري من حيث:

- نسبة حدوث اختلاطات الاحتشاء مثل: قصور القلب، اللانظميات القلبية(رجفان أذيني، رجفان بطيني ،تسرع قلب بطيني)
- نكس الاحتشاء أثناء القبول
- نسبة الوفيات داخل المستشفى

مواد وطرق الدراسة :

مكان الدراسة: وحدة العناية القلبية المشددة في مشفى المواساة الجامعي

زمن الدراسة: سنة

تصميم الدراسة: دراسة مقطعية عرضية .....مع المقارنة بين متوسطي مجموعتين

طرق الدراسة(مراحل العمل)

تمت متابعة المرضى المقبولين في وحدة العناية القلبية المشددة بتشخيص احتشاء عضلة قلبية حاد سواء مع ارتفاع وصلة ST(STEMI)أو بدون ارتفاع وصلة ST(NSTEMI) ،

تم اجراء فحص سريري كامل لجميع المرضى

كما تم استجواب كل مرضى الدراسة عن:

- وجود أي مرض درقي معروف
- وجود قصة عائلية لاضطراب شحوم الدم
- القصة الدوائية

قمنا بتحليل قيم FT4,TSHعند جميع مرضى الدراسة و بناءً على النتائج ، تم تقسيم المرضى الى مجموعتين:

1- المجموعة الأولى (لا يوجد قصور درق تحت سريري أي قيم TSH,FT4 كلها *طبيعية***)** القيم الطبيعية لهرمونات الدرق في مخبر مشفى المواساة هي:

FT4 (0.8-1.8ng/dl)، **TSH**(0.3-5 mμu/ml)

2- مجموعة مرضى قصور الدرق تحت السريري:

قيمة الهرمون المنبه للدرق أعلى من الحد الاعلى للطبيعي أي:

(15µu/ml> TSH>5 µu/ml) مع قيمة FT4 طبيعية

تم طلب التحاليل التالية لجميع مرضى الدراسة:

- الكوليستيرول الكلي Total Cholesterol
- البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL
- البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL
- الشحوم الثلاثية TG
- التروبونين

تم اجراء تحاليل شحوم الدم لكل مريض بعد مرور ٢٤ساعة على قبوله في وحدة العناية القلبية المشددة

تم تحليل قيم TSH,FT4 إما بتقنية الفلورة (جهازLIASON) أو بتقنية ELISA (جهاز2000-Best) أما تحاليل شحوم الدم فكانت بواسطةجهازي(HITACHI,OLYMPUS)

تمت متابعة تطورواختلاطات الإحتشاء أثناء القبول من خلال:

- مراقبة المريض سريرياً و عبر تخطيط القلب الكهربائيECG
- إجراء إيكو قلب لكل مريض
- تسجيل و متابعة أي اضطراب نظم يحدث للمريض أثناء القبول

كما تم الاعتماد على ورقة استبيان (جمع معلومات)لكل مريض تملأ بناء على القصة المرضية والفحص السريري ونتائج التحاليل المخبرية:

ورقة الاستبيان (جمع المعلومات)

اسم المريض: الجنس: العمر: المهنة:

الحالة العائلية: رقم الهاتف: رقم الاضبارة:

العادات الشخصية

☐ تدخين ☐ كحولية

السوابق المرضية:

☐ الأمراض الدرقية ☐ فرط شحوم الدم العائلي

☐ داء سكري ☐ قصور قلب

☐ سوابق إكليلية أو اضطرابات نظم

السوابق الدوائية:

خافضات الشحوم:

☐ Flovastatin ☐ Atorvastatin ☐ Pravastatin

☐ Simvastatin ☐ ☐ Rosovastatin

Fibrate ☐ Nicotinic acid ☐ Ezitimibe

☐ Bile acid sequestrants

☐ الأميودارون

☐ مضادات الدرق ☐ الهرمون الدرقي

☐ الستيروئيدات ☐ مضادات الصرع

التحاليل المخبرية:

☐ Total chol ☐ LDL ☐ HDL

☐ TSH ☐ TG ☐ FT4

☐ Troponin ☐ CK ☐ Glug

تخطيط القلب الكهربائي.....

إيكو القلب.....

إجراءات إعادة التروية

☐ PCI ☐ Fibrinolysis ☐ لم تتم إعادة التروية

اختلاطات الاحتشاء ضمن المشفى

☐ رجفان أذيني ☐ رجفان بطيني

☐ تسرع قلب بطيني

☐ نكس الحتشاء ضمن المشفى

مصير المريض في العناية المشددة

تخرج المريض ..... وفاة ضمن المشفى..... مدة البقاء.....

حجم العينات:

الحجم الكلي للعينة 198 مريض

معايير الاشتمال:

المرضى المقبولين في وحدة العناية القلبية المشددة بتشخيص احتشاء عضلة قلبية حاد سواء مع ارتفاع وصلة ST أو بدون ارتفاع وصلة ST

معايير الاستبعاد:

- المرضى الذين لديهم مرض درقي معروف أو الذين يعالجون بالهرمونات الدرقية أو مضادات الدرق
- فرط شحوم الدم العائلي
- المرضى الذين يتناولون أدوية تؤثر على وظيفة الغدة الدرقية مثل (الستيروئيدات القشرية، الأستروجين، مانعات الحمل الفموية، الأميوداروون، الفنيتوئين)
- المرضى الذين يتناولون خافضات الشحوم (statins,fibrate.nicotinic acid,ezitimibe,bile acid sequestrants)

الفرضية البحثية:

تفترض الدراسة أن قصور الدرق تحت السريري هو عامل خطر للداء القلبي الإكليلي وهذا التأثير سببه على الأقل اضطراب الشحوم الذي يسببه قصور الدرق تحت السريري.

الدراسة الإحصائية:

تم الاعتماد على البرنامج الإحصائي **spss** الإصدار 13

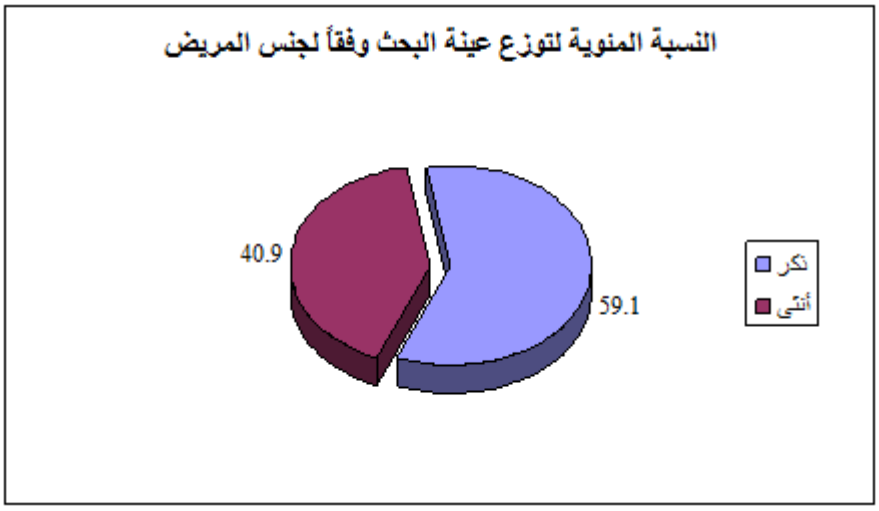
أولاً – وصف العينة :

تألفت عينة البحث من ١٩٨ مريضاً ومريضةً كانوا جميعاً من المصابين باحتشاء العضلة القلبية الحادّ ، وتمت متابعتهم في وحدة العناية القلبية المشدّدة في مشفى المواساة الجامعي في مدينة دمشق، وقد تراوحت أعمارهم بين ٣٥ و ٨١ عاماً ، وقد كان توزع العينة وفقاً لجنس المريض وعمر المريض والفئة العمرية للمريض ونوع الاحتشاء القلبي كما يلي:

١ – توزع عينة البحث وفقاً لجنس المريض:

جدول رقم (١) يبين توزع عينة البحث وفقاً لجنس المريض

جنس المريض	عدد المرضى	النسبة المئوية
ذكر	117	59.1
أنثى	81	40.9
المجموع	198	100

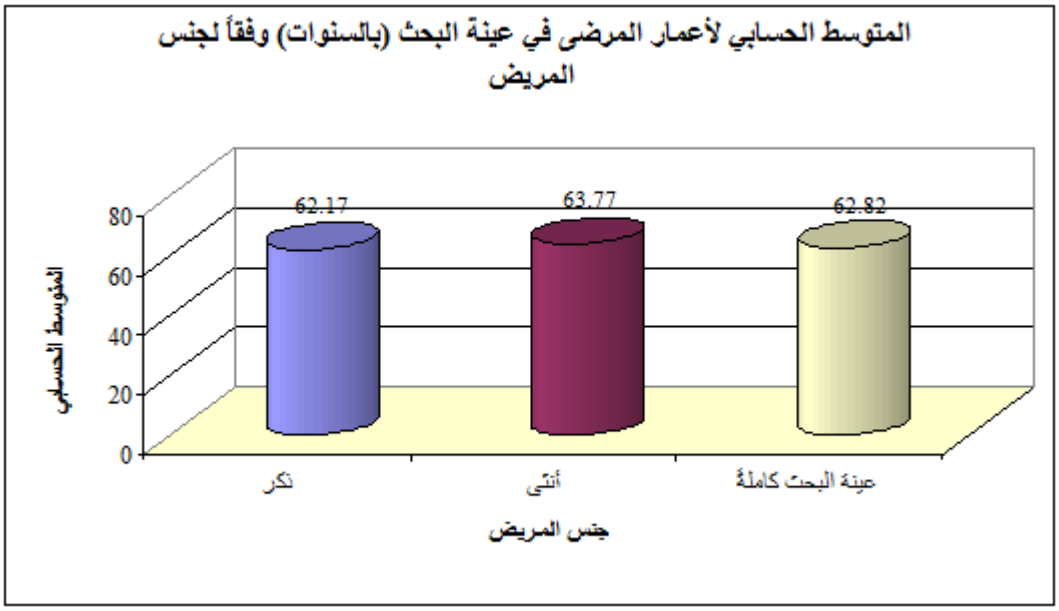


مخطط رقم (١) يمثل النسبة المئوية لتوزع عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

٢ – المتوسط الحسابي لأعمار المرضى (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لجنس المريض:

جدول رقم (٢) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لأعمار المرضى (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

المتغير المدروس	جنس المريض	عدد المرضى	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
عمر المريض (بالسنوات)	ذكر	117	35	81	62.17	9.07
	أنثى	81	39	78	63.77	7.35
	عينة البحث كاملة	198	35	81	62.82	8.43

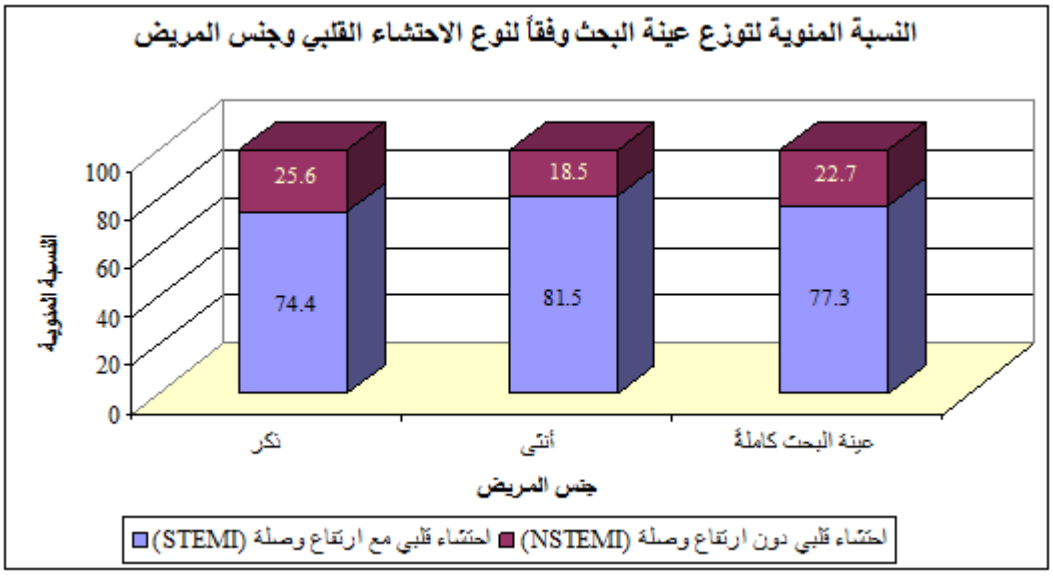


مخطط رقم (٢) يمثل المتوسط الحسابي لأعمار المرضى (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

– توزع عينة البحث وفقاً لنوع الاحتشاء القلبي وجنس المريض:

جدول رقم(٣) يبين توزع عينة البحث وفقاً لنوع الاحتشاء القلبي وجنس المريض.

جنس المريض	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	STEMI	Non STEMI	المجموع	STEMI	Non STEMI	المجموع
ذكر	87	30	117	74.4	25.6	100
أنثى	66	15	81	81.5	18.5	100
عينة البحث كاملة	153	45	198	77.3	22.7	100



مخطط رقم (٣) يمثل النسبة المئوية لتوزع عينة البحث وفقاً لجنس المريض ونوع الاحتشاء القلبي.

ثانياً – الدراسة الإحصائية التحليلية:

تم قياس كل من تركيز الهرمون TSH (ميكروووحدة/مل) وتركيز الهرمون FT4 (نانوغرام / دل) وتم تحديد الإصابة بقصور درقي تحت سريري، وتم تحديد درجة الإصابة بالقصور الدرقي تحت السريري وتم قياس كل من تركيز الكولسترول الكلي، وتركيز البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL ،وتركيزالبروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL، وتركيز الشحوم الثلاثية TG، وتم الاستقصاء عن كل من (الإصابة بقصور قلب، حدوث رجفان أذيني ،حدوث لانظميات بطينية ، نكس الاحتشاء، وفاة المريض) لكل مريض ومريضة في عينة البحث.

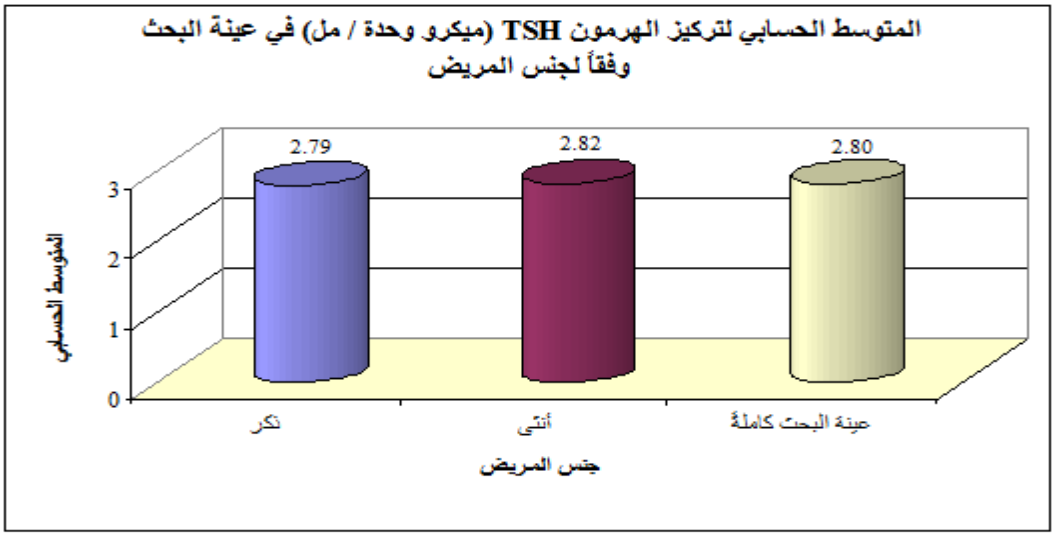
ثم تمت دراسة علاقة كل من المتغيرات المقاسة والمحسوبة مع الإصابة بقصور درقي تحت سريري في عينة البحث .

١- دراسة نتائج الاستقصاء عن بعض خصائص مرضى عينة البحث:

- المتوسط الحسابي للمتغيرات المتعلقة بتحديد الإصابة بالقصور الدرقي تحت السريري في عينة البحث وفقاً لجنس المريض:

جدول رقم(4) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لكل من تركيز الهرمون TSH (ميكرو وحدة / مل) في عينة البحث وفقاً

المتغير المدروس	جنس المريض	عدد المرضى	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
تركيز الهرمونTSH (ميكرو وحدة/مل)	ذكر	117	0.1	11.45	2.79	2.09
	أنثى	81	0.1	14	2.82	2.53
	عينة البحث كاملة	198	0.1	14	2.80	2.28



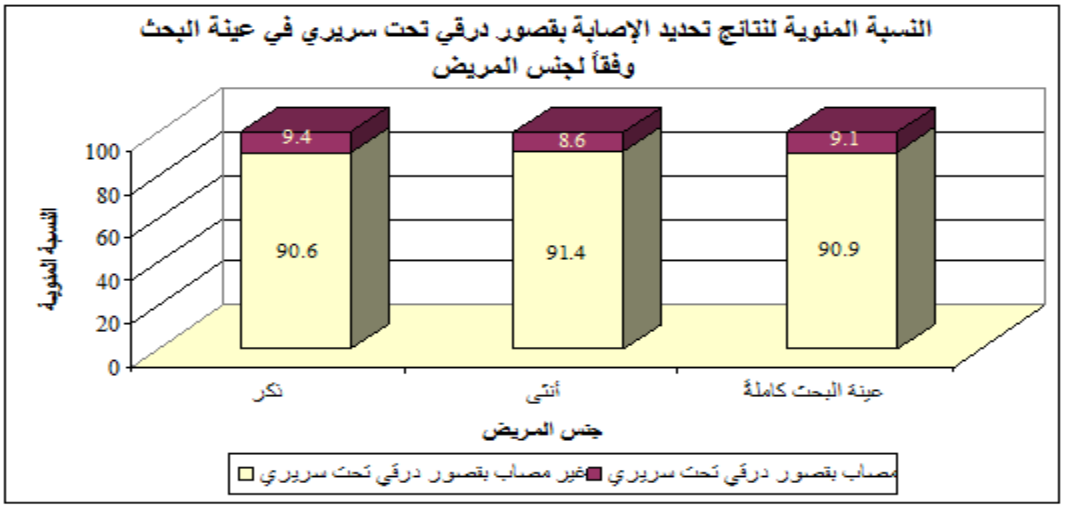
مخطط رقم(٤) يمثل المتوسط الحسابي لتركيز الهرمون TSH (ميكرو وحدة / مل) في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

دراسة النتائج في عينة البحث:

١ – نتائج تحديد الإصابة بقصور درقي تحت سريري في عينة البحث وفقا" لجنس المريض:

جدول رقم(5) يبين نتائج تحديد الإصابة بقصور درقي تحت سريري في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

جنس المريض	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	غير مصاب بقصور درقي تحت سريري	مصاب بقصور درقي تحت سريري	المجموع	غير مصاب بقصور درقي تحت سريري	مصاب بقصور درقي تحت سريري	المجموع
ذكر	106	11	117	90.6	9.4	100
أنثى	74	7	81	91.4	8.6	100
عينة البحث كاملة	180	18	198	90.9	9.1	100



مخطط رقم(٥) يمثل النسبة المئوية لنتائج تحديد الإصابة بقصور درقي تحت سريري في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

1- دراسة تأثير الجنس على تكرارات الإصابة بقصور درقي تحت سريري في عينة البحث:

تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات الإصـــابة بقصور درقي تحت سريري بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث فـــي

عينة البحث كما يلي:

-نتائج اختبار كاي مربع:

جدول رقم(6) يبين نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات الإصابة بقصور درقي تحت سريري بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث في عينة البحث.

المتغيران المدروسان = الإصابة بقصور درقي تحت سريري × جنس المريض				
عدد المرضى	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة المقدرة	دلالة الفروق
198	0.033	1	0.855	لا توجد فروق دالة

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة ٠,٠٥، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات الإصابة بقصور درقي تحت سريري بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث ولا تأثير لجنس المريض على تكرارات الإصابة بقصور درقي تحت سريري في عينة البحث.

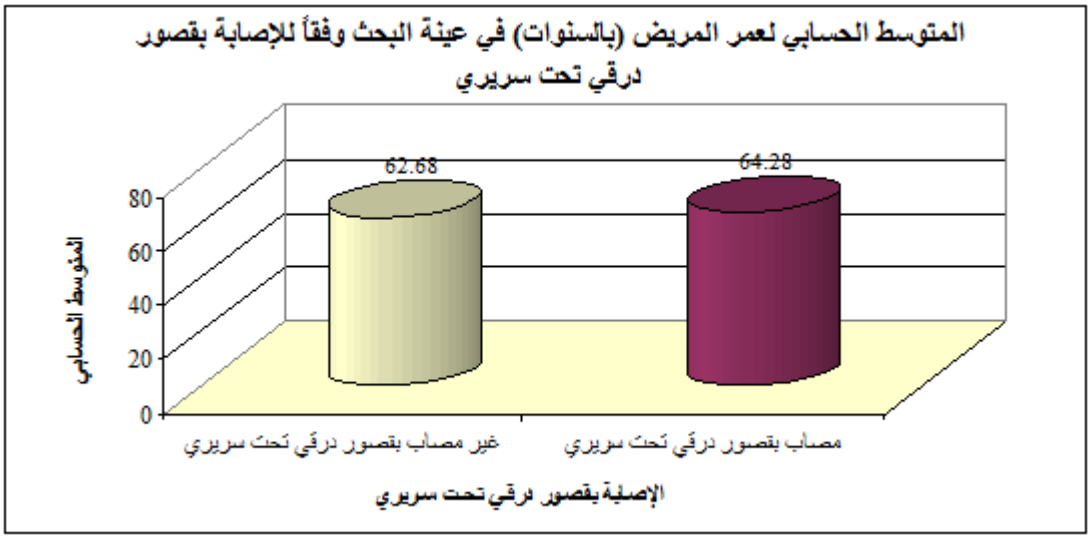
2- دراسة العلاقة بين الإصابة بقصور درقي تحت سريري وعمر المريض في عينة البحث وفقاً لجنس المريض:

تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط عمر المريض (بالسنوات) بين مجموعة غير المصابين بقصور درقي تحت سريري ومجموعة المصابين بقصور درقي تحت سريري في عينة البحث كما يلي:

- **إحصاءات وصفية:**

جدول رقم(7) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم عمر المريض (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً للإصابة بقصور درقي تحت سريري.

المتغير المدروس	الإصابة بقصور درقي تحت سريري	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
عمر المريض (بالسنوات)	غير مصاب بقصور درقي تحت سريري	180	62.68	8.57	0.64	35	81
	مصاب بقصور درقي تحت سريري	18	64.28	6.88	1.62	45	78



مخطط رقم(٦) يمثل المتوسط الحسابي لقيم عمر المريض (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً للإصابة بقصور درقي تحت سريري.

دراسة تأثير الفئة العمرية للمريض على تكرارات الإصابة بقصور درقي تحت سريري في عينة البحث:

تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات الإصـــابة بقصور درقي تحت سريري بين مجموعات الفئة العمرية للمريض فـــي عينة البحث كما يلي:

-
- **نتائج اختبار كاي مربع:**

جدول رقم(8) يبين نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات الإصابة بقصور درقي تحت سريري بين مجموعات الفئة العمرية للمريض في عينة البحث.

المتغيران المدروسان = الإصابة بقصور درقي تحت سريري × الفئة العمرية للمريض				
عدد المرضى	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة المقدرة	دلالة الفروق
198	4.845	3	0.183	لا توجد فروق دالة

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة ٠,٠٥، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات الإصابة بقصور درقي تحت سريري بين مجموعات الفئة العمرية للمريض في عينة البحث.

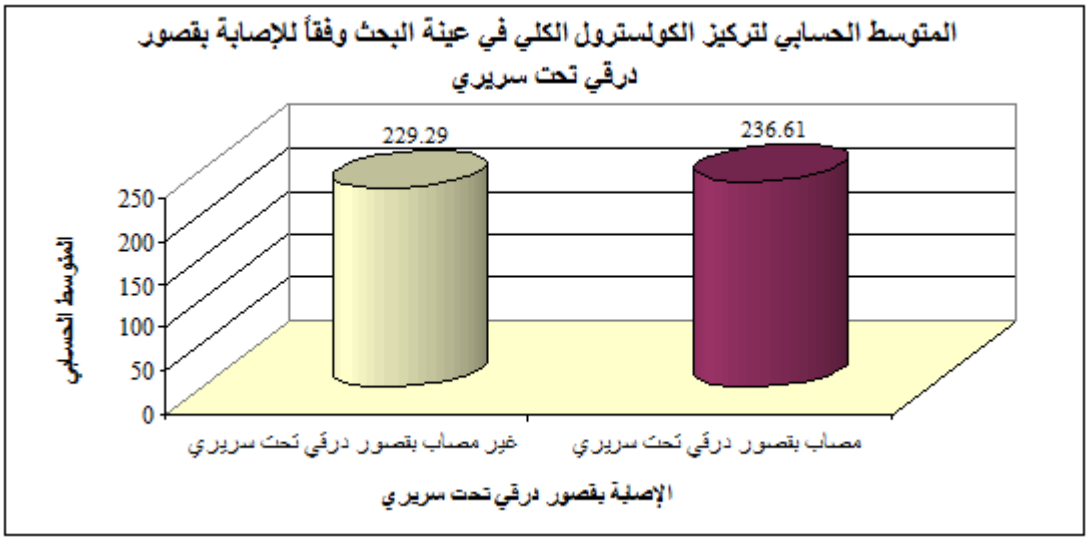
- **3- دراسة العلاقة بين الإصابة بقصور درقي تحت سريري وقيم كل من المتغيرات المتعلقة بالشحوم في عينة البحث:**

تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط كل من المتغيرات المتعلقة بالشحوم (تركيز الكولسترول الكلي وتركيز البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL وتركيز البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL وتركيز الشحوم الثلاثية TG) بين مجموعة غير المصابين بقصور درقي تحت سريري ومجموعة المصابين بقصور درقي تحت سريري في عينة البحث كما يلي:

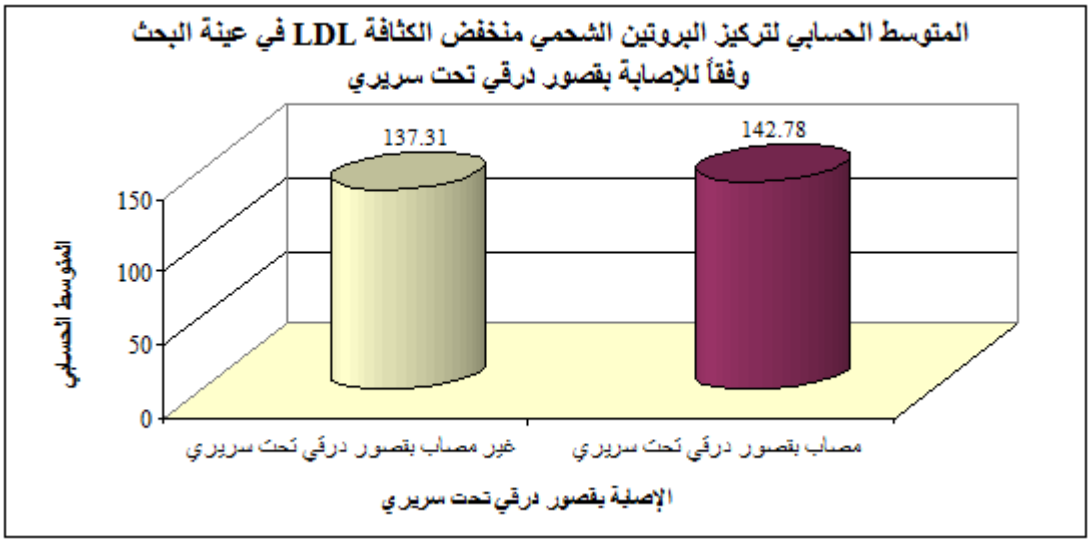
-إحصاءات وصفية:

جدول رقم(9) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم كل من تركيز الكولسترول الكلي وتركيز البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL وتركيز البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL وتركيز الشحوم الثلاثية TG في عينة البحث وفقاً للإصابة بقصور درقي تحت سريري.

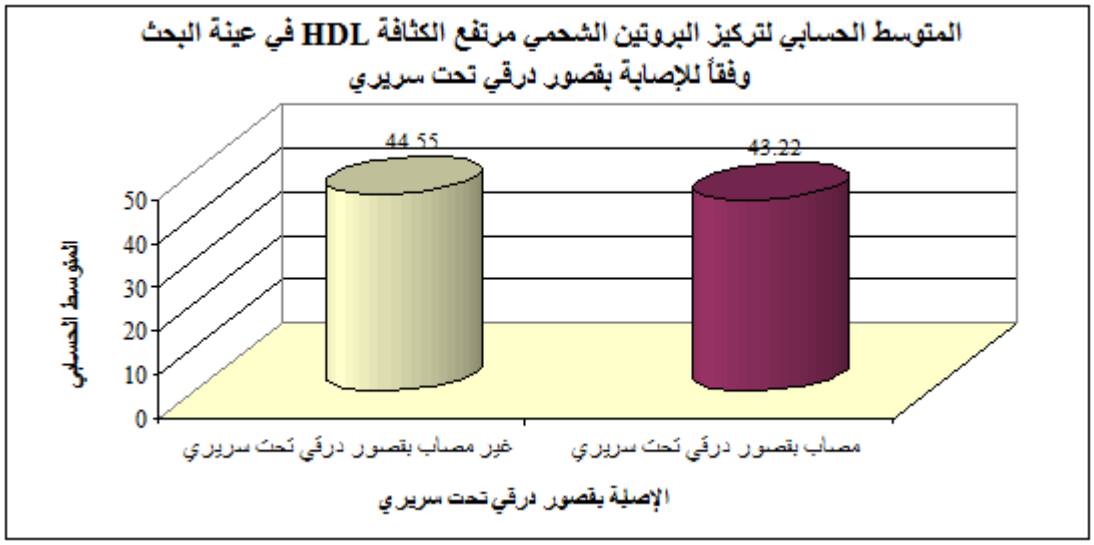
المتغير المدروس	الإصابة بقصور درقي تحت سريري	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
تركيز الكولسترول الكلي	غير مصاب بقصور درقي تحت سريري	180	**229.29**	20.69	1.54	179	299
	مصاب بقصور درقي تحت سريري	18	**236.61**	14.07	3.32	207	270
تركيز البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL	غير مصاب بقصور درقي تحت سريري	180	**137.31**	14.90	1.11	100	207
	مصاب بقصور درقي تحت سريري	18	**142.78**	14.09	3.32	113	171
تركيز البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL	غير مصاب بقصور درقي تحت سريري	180	**44.55**	4.03	0.30	30	56
	مصاب بقصور درقي تحت سريري	18	**43.22**	2.32	0.55	38	47
تركيز الشحوم الثلاثية TG	غير مصاب بقصور درقي تحت سريري	180	**172.61**	23.58	1.76	62	285
	مصاب بقصور درقي تحت سريري	18	**183.17**	22.25	5.24	161	233



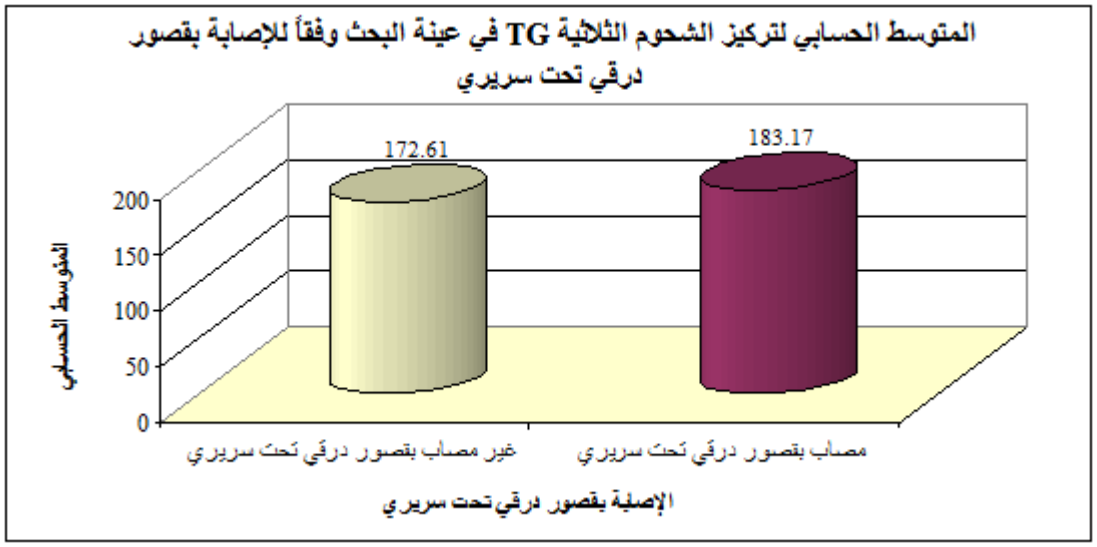
مخطط رقم(٧) يمثل المتوسط الحسابي لقيم تركيز الكولسترول الكلي في عينة البحث وفقاً للإصابة بقصور درقي تحت سريري.



مخطط رقم(٨) يمثل المتوسط الحسابي لقيم تركيز البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL في عينة البحث وفقاً للإصابة بقصور درقي تحت سريري.



مخطط رقم(٩) يمثل المتوسط الحسابي لقيم تركيز البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL في عينة البحث وفقاً للإصابة بقصور درقي تحت سريري.



مخطط رقم(١٠) يمثل المتوسط الحسابي لقيم تركيز الشحوم الثلاثية TG في عينة البحث وفقاً للإصابة بقصور درقي تحت سريري.

- **نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة:**

جدول رقم(10) يبين نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط كل من المتغيرات المتعلقة بالشحوم (تركيز الكولسترول الكلي وتركيز البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL وتركيز البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL وتركيز الشحوم الثلاثية TG) بين مجموعة غير المصابين بقصور درقي تحت سريري ومجموعة المصابين بقصور درقي تحت سريري في عينة البحث.

المجموعة المدروسة = مجموعة المصابين بقصور درقي تحت سريري						
المتغير المدروس	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
تركيز الكولسترول الكلي	-1.466	196	-7.32	5.00	0.144	لا توجد فروق دالة
تركيز البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL	-1.493	196	-5.47	3.67	0.137	لاتوجد فروق دالة
تركيز البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL	1.373	196	1.33	0.97	0.171	لا توجد فروق دالة
تركيز الشحوم الثلاثية TG	-1.820	196	-10.56	5.80	0.07	لا توجد توجد فروق دالة

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة كانت أكبر من0.05 بالنسبة لجميع المتغيرات المدروسة ، أي أنه بينما لاتوجد فروق ذات دلالة احصائية بالنسبة لمتوسط قيم كل من المتغيرات المتعلقة بالشحوم (تركيز

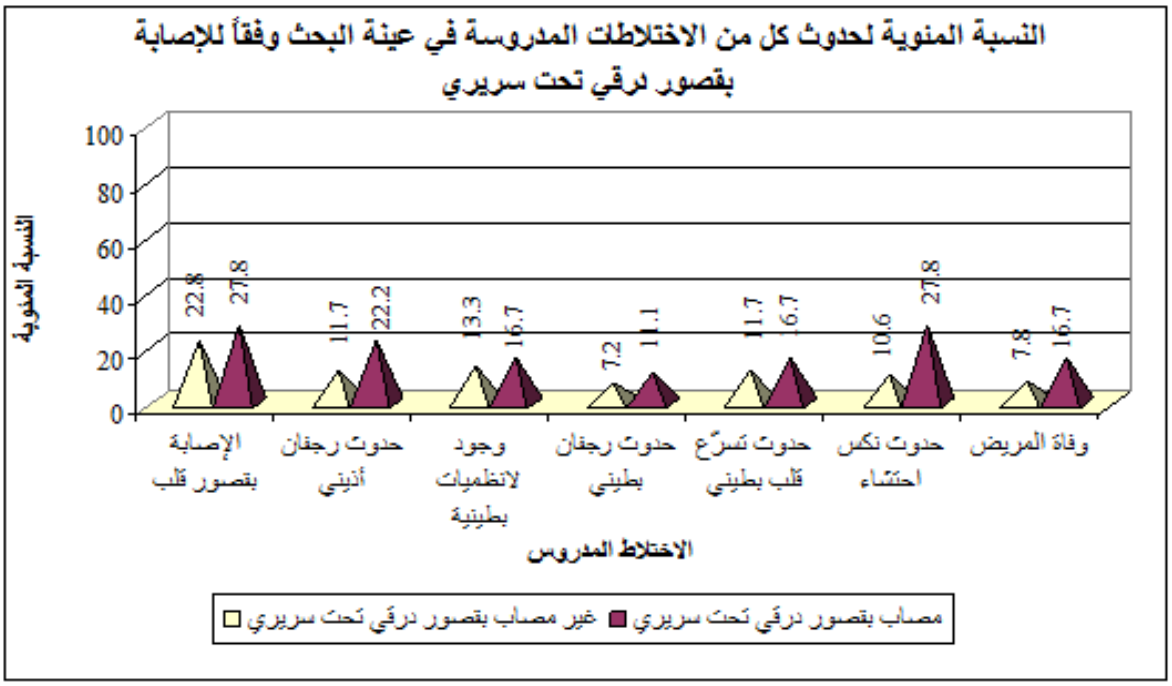
الكولسترول الكلي وتركيز البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL وتركيز البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL ،وتركيز الشحوم الثلاثية) بين مجموعة غير المصابين بقصور درقي تحت سريري ومجموعة المصابين بقصور درقي تحت سريري في عينة البحث.

4- نتائج الاستقصاء عن حدوث الاختلاطات في عينة البحث وفقاً للإصابة بقصور درقي تحت سريري:

جدول رقم(11) يبين نتائج الاستقصاء عن كل من الإصابة بقصور قلب وحدوث رجفان أذيني ووجود لانظميات بطينية، وحدوث نكس احتشاء وحدوث وفاة المريض في عينة البحث وفقاً للإصابة بقصور درقي تحت سريري.

المتغير المدروس	فئة المتغير المدروس	عدد المرضى		النسبة المئوية	
		غير مصاب بقصور درقي تحت سريري	مصاب بقصور درقي تحت سريري	غير مصاب بقصور درقي تحت سريري	مصاب بقصور درقي تحت سريري
الإصابة بقصور قلب	غير مصاب بقصور قلب	139	13	77.2	72.2
	مصاب بقصور قلب	41	5	**22.8**	**27.8**
	المجموع	180	18	100	100
حدوث رجفان أذيني	لم يحدث رجفان أذيني	159	14	88.3	77.8
	حدث رجفان أذيني	21	4	**11.7**	**22.2**
	المجموع	180	18	100	100
حدوث رجفان بطيني	لم يحدث رجفان بطيني	167	16	92.8	88.9
	حدث رجفان بطيني	13	2	**7.2**	**11.1**
	المجموع	180	18	100	100
حدوث تسرّع قلب بطيني	لم يحدث تسرّع قلب بطيني	159	15	88.3	83.3
	حدث تسرّع قلب بطيني	21	3	**11.7**	**16.7**
	المجموع	180	18	100	100
حدوث نكس احتشاء	لم يحدث نكس احتشاء	161	13	89.4	72.2
	حدث نكس احتشاء	19	5	**10.6**	**27.8**
	المجموع	180	18	100	100

حدوث وفاة المريض	لم تحدث وفاة المريض	166	15	92.2	83.3
	توفي المريض	14	3	**7.8**	**16.7**
	المجموع	180	18	100	100



مخطط رقم(١١) يمثل النسبة المئوية لحدوث كل من الاختلاطات المدروسة في عينة البحث وفقاً للإصابة بقصور درقي تحت سريري.

- **دراسة تأثير الإصابة بقصور درقي تحت سريري على تكرارات كل من الاختلاطات الحاصلة المدروسة في عينة البحث:**

تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات كل من الإصابة بقصور قلب وحدوث رجفان أذيني ووجود لانظميات بطينية (حدوث رجفان بطيني وحدوث تسرّع قلب بطيني) وحدوث نكس احتشاء وحدوث وفاة المريض بين مجموعة غير المصابين بقصور درقي تحت سريري ومجموعة المصابين بقصور درقي تحت سريري في عينة البحث كما يلي:

- **نتائج اختبار كاي مربع:**

جدول رقم(12) يبين نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات كل من الإصابة بقصور قلب وحدوث رجفان أذيني ووجود لانظميات بطينية (حدوث رجفان بطيني وحدوث تسرّع قلب بطيني) وحدوث نكس احتشاء وحدوث وفاة المريض بين مجموعة غير المصابين بقصور درقي تحت سريري ومجموعة المصابين بقصور درقي تحت سريري في عينة البحث.

المتغيران المدروسان = حدوث الاختلاط المدروس × الإصابة بقصور درقي تحت سريري					
الاختلاطات الحاصلة	**عدد المرضى**	**قيمة كاي مربع**	**درجات الحرية**	**قيمة مستوى الدلالة المقدرة**	**دلالة الفروق**
الإصابة بقصور قلب	198	0.229	1	0.632	لا توجد فروق دالة
حدوث رجفان أذيني	198	1.653	1	0.199	لاتوجد فروق دالة
وجود لانظميات بطينية	198	0.154	1	0.694	لا توجد فروق دالة
نوع اللانظميات البطينية الموجودة	27	0.844	2	0.656	لا توجد فروق دالة
حدوث رجفان بطيني	198	0.353	1	0.552	لا توجد فروق دالة
حدوث تسرّع قلب بطيني	198	0.384	1	0.535	لا توجد فروق دالة
حدوث نكس احتشاء	198	4.556	1	0.033	**توجد فروق دالة**
حدوث وفاة المريض	198	1.647	1	0.199	لا توجد فروق دالة

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة ٠,٠٥ بالنسبة لحدوث نكس الاحتشاء، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات حدوث نكس الاحتشاء بين مجموعة غير المصابين بقصور درقي تحت سريري ومجموعة المصابين بقصور درقي تحت سريري، وبدراسة جدول التكرارات والنسب المئوية الموافق يُلاحظ أن نسبة حدوث نكس الاحتشاء في مجموعة غير المصابين بقصور درقي تحت سريري كانت أصغر منها في مجموعة المصابين بقصور درقي تحت سريري في عينة البحث.

أما بالنسبة لكل من باقي الاختلاطات المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى

الدلالة أكبر من القيمة ٠,٠٥ أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات كل من الإصابة بقصور قلب، وحدوث رجفان أذيني، ووجود لانظميات بطينية (حدوث رجفان بطيني وحدوث تسرّع قلب بطيني) وحدوث وفاة المريض بين مجموعة غير المصابين بقصور درقي تحت سريري ومجموعة المصابين بقصور درقي تحت سريري في عينة البحث.

النتائج:

شملت الدراسة 198 مريضا" ومريضة تمت متابعتهم في وحدة العناية القلبية المشددة في مشفى المواساة الجامعي.

شملت العينة 117 مريض، و 81 مريضة.

كان متوسط أعمار المرضى الذكور 62.17 سنة بينما كان متوسط أعمار المرضى الإناث 63.77 سنة.

◄من خلال تحليل نتائج هرمونات الغدة الدرقة تبين أن:

180 مريض لديهم قيم هرمونات الدرق FT4, TSH طبيعية وهم المرضى أسوياء الدرق، **18** مريض عندهم قصور درق تحت سريري

نسبة المرضى الذين لديهم قصور درق تحت سريري في عينة الدراسة بلغت **9.1%** من العينة الإجمالية، كانت نسبة حدوث قصور الدرق تحت السريري عند الذكور 9.4% ، وعند الإناث 8.6%

◄من خلال تحليل نتائج شحوم الدم عند مرضى الدراسة تبين أن :

- بلغ متوسط قيم الكولسترول الكلي عند مجموعة أسوياء الدرق **229.29** ملغ/دل، بالمقارنة مع **236.61** ملغ/دل عند مجموعة مرضى قصور الدرق تحت السريري.

● بلغ متوسط قيم البروتين الشحمي منخفض الكثافةLDL عند مجوعة المرضى أسوياء الدرق **137.31** ملغ/دل ، بالمقارنة مع **142.78**ملغ/دل عند مجموعة مرضى قصور الدرق تحت السريري.

● بلغ متوسط قيم البروتين الشحمي مرتفع الكثافةHDL عند مجموعة المرضى أسوياء الدرق **43.22** ملغ/دل، بالمقارنة مع **43.15** ملغ/دل عند مجموعة مرضى قصور الدرق تحت السريري.

● بلغ متوسط قيم الشحوم الثلاثيةTG عند مجموعة أسوياء الدرق **172.61** ملغ/دل ، بالمقارنة مع **183.17** ملغ/دل عند مجموعة مرضى قصور الدرق تحت السريري.

من خلال تحليل نتائج اختلاطات الاحتشاء تبين أن :

● نسبة حدوث الرجفان الأذيني كانت 11.7% عند مجموعة المرضى أسوياء الدرق، بالمقارنة مع 22.2% عند مجموعة مرضى قصور الدرق تحت السريري.

● نسبة حدوث قصورالقلب كانت **22.8%** عند مجموعة أسوياء الدرق، بالمقارنة مع **27.8%** عند مجموعة مرضى قصور الدرق تحت السريري .

● نسبة حدوث تسرع القلب البطيني كانت **11.7%** عند مجموعة المرضى أسوياء الدرق، بالمقارنة مع **16.7%** عند مجموعة مرضى قصور الدرق تحت السريري.

● نسبة حدوث الرجفان البطيني كانت **7.2%** عند مجموعة المرضى أسوياء الدرق، بالمقارنة مع **11.1%** عند مجموعة مرضى قصور الدرق تحت السريري.

● نسبة حدوث نكس الاحتشاء كانت **10.6%** عند مجموعة المرضى

أسوياء الدرق، بالمقارنة مع **27.8%** عند مجموعة مرضى قصور الدرق تحت السريري.

- نسبة حدوث الوفيات ضمن المشفى كانت **7.8%** عند مجموعة المرضى أسوياء الدرق بالمقارنة مع **16.7%** عند مجموعة مرضى قصور الدرق تحت السريري.

جدول رقم (13) يبين المقارنة بين مجموعة المرضى أسوياء الدرق ومجموعة مرضى قصور الدرق تحت السريري من حيث متوسط قيم شحوم الدم واختلاطات الاحتشاء وذلك بحسب نتائج البحث

	كل مرضى العينة (n=198)	أسوياء الدرق (n=180)	كل المصابين بقصور درق تحت سريري (n=18)
Total chol (mg/dl)	**229.95**	**229.29**	**236.61**
LDL (mg/dl)	**137.80**	**137.31**	**142.78**
HDL (mg/dl)	**44.43**	**44.55**	**43.22**
TG(mg/dl)	**173.57**	**172.61**	**183.17**
رجفان أذيني	**12.6%**	**11.7%**	**22.2%**
قصور قلب	**23.2%**	**22.8%**	**27.8%**
تسرع قلب بطيني	**12.1%**	**11.7%**	**16.7%**
رجفان بطيني	**7.6%**	**7.2%**	**11.1%**
نكس الاحتشاء	**12.1%**	**10.6%**	**27.8%**
وفاة ضمن المشفى	**8.6%**	**7.8%**	**16.7%**

مناقشة النتائج:

١-تبين من خلال هذه الدراسة أن نسبة انتشار قصور الدرق تحت السريري عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد كانت حوالي 9.1% ،لم نلاحظ في هذه الدراسة تأثيراً لجنس أو عمر المريض على نسبة الحدوث (p-value>0.05).

٢-كان متوسط تركيز كل من TG، LDL،TOTAL CHOL أعلى عند مرضى قصور الدرق تحت السريري مقارنة بالمرضى أسوياء الدرق، لكن لم تكن لهذه القيم دلالة إحصائية (p-value>0.05)

٣-كانت نسبة حدوث اختلاطات الاحتشاء المذكورة أعلى عند مرضى قصور الدرق تحت السريري مقارنة بالمرضى أسوياء الدرق ولم تكن لنسب الحدوث دلالة احصائية إلا فيما يتعلق بنكس الاحتشاء (p valu<0.05) .

مقارنة النتائج مع نتائج الدراسة العالمية:

الدراسة العالمية أجريت في تركيا وهي منشورة بتاريخ(28 july2011) في ISRN journal (International Scholarly Research Network)

الدراسة العالمية شملت 604 مرضى دخلوا وحدة العناية القلبية المشددة بين أعوام 2004-2009 بتشخيص احتشاء عضلة قلبية حاد سواء مع أو بدون ارتفاع الوصلة ST ، وتم اجراء اختبارات وظائف الدرق وتحليل قيم شحوم الدم وتقييم بعض اختلاطات الاحتشاء عند جميع

المرضى كما في دراستنا.

جدول رقم (14) يبين نتائج الدراسة العالمية (P-value<0.05)*

	كل مرضى العينة	مرضى قصور الدرق تحت السريري
Total-chol(mg/dl)	227	232
LDL(mg/dl)	139	141
HDL(mg/dl)	45	44.5
TG(mg/dl)	173	176
قصة قصورقلب	3.97%	7.7%*
الرجفان الأذيني	11.7%	15.38%
الوفيات ضمن المشفى	2.48%	7.7%*

o نسبة الانتشار

في الدراسة العالمية كانت نسبة انتشار قصور الدرق تحت السريري عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد 10.76% ولم يكن هنالك تأثير لعامل الجنس على نسبة الحدوث ،بينما في دراستنا كانت نسبة انتشار قصور الدرق تحت السريري عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد 9.1% ولم يلاحظ أيضاً تأثير لعامل جنس المريض في نسبة الحدوث.

o شحوم الدم:

كان متوسط قيم شحوم الدم (التركيز المصلي للكولسترول الكلي، والبروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL والشحوم الثلاثيةTG) في الدراسة العالمية أعلى عند مجموعة مرضى قصور الدرق تحت السريري، و أيضا" لم تكن هنالك دلالة ذات قيمة إحصائية إحصائية (P-value>0.05)

o اختلاطات الاحتشاء:

في الدراسة العالمية كانت نسبة حدوث قصور القلب،ومعدل الوفيات ضمن المشفى أعلى عند مجموعة قصور الدرق تحت السريري(p-value<0.05)،بينما لم تكن هنالك قوة إحصائية لزيادة نسبة حدوث AF لكن نسب حدوث هذه الاختلاطات عند مجموعة مرضى قصور الدرق تحت السريري كانت أعلى في دراستنا بالمقارنة مع الدراسة العالمية :

جدول رقم (15) يوضح مقارنة نسب حدوث الرجفان الأذيني وقصور القلب ومعدل الوفيات ضمن المشفى عند مجموعة مرضى قصور الدرق تحت السريري في كل من دراستنا والدراسة العالمية :

مرضى قصور الدرق تحت السريري	**الدراسة الحالية**	**الدراسة العالمية**
الرجفان الأذيني	22.2%	15.38%
قصور القلب	27.8%	7.7%
الوفيات ضمن المشفى	16.7 %	7.7%

وقد يكون سبب هذه الفروق هو اختلاف إجراءات إعادة التروية المتبعة في كل مشفى ، من حيث التوفر ، وإمكانية إجراء PCI .

الخلاصة:

– وجدنا في هذه الدراسة أن هنالك نسبة انتشار معتبرة لقصورالدرق تحت السريري عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد، بلغت 9.1% من مجموع مرضى عينة البحث.

– تبين في هذه الدراسة أن قصورالدرق تحت السريري يسبب اضطرابا في شحوم الدم (زيادة في التركيز المصلي للكولسترول الكلي، والبروتين

الشحمي منخفض الكثافة LDL والشحوم الثلاثيةTG) لكن لم يكن لهذا الارتفاع دلالة احصائية .

– تبين في هذه الدراسة أن قصور الدرق تحت السريري يؤهب لزيادة في معدل حدوث اختلاطات احتشاء العضلة القلبية الحاد فيما يتعلق بقصور القلب والرجفان الأذيني ونكس الاحتشاء،واللانظميات البطينية ومعدل الوفيات داخل المشفى.

– هذه النتائج تتماشى مع حقيقة كون قصور الدرق تحت السريري هو عامل خطر للداء القلبي الإكليلي .

التوصيات:

1– يجب إجراء تحاليل شحوم الدم عند جميع المرضى الذين تم تشخيص قصور درق تحت سريري لديهم، من أجل كشف أي اضطراب في شحوم الدم ومعالجته بالشكل المناسب .

٢ – رغم الأدلة المتنامية على كون قصور الدرق تحت السريري هو عامل خطر للداء القلبي الإكليلي، وكذلك شيوع انتشار قصور الدرق تحت السريري عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد، إلا أنه لاتوجد حالياً توصيات محددة بإجراء اختبارات وظائف الدرق بشكل روتيني لكل مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد.

3– نوصي بإجراء اجراء دراسات مشابهة أكبر حجماً، بالإضافة لضرورة إجراء دراسات حشدية مستقبلية على مرضى قصور الدرق تحت السريري لمتابعة معالجتهم بالهرمون الدرقي الصنعي ومراقبة إن كانت هذه المعالجة تنقص من الخطورة القلبية الوعائية.

References المراجع

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet 2006; 367:1747.

2. Fox KAA, Steg PG, Eagle KA, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999 –2006. :JAMA. 2007;297:1892-900.

3. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. N Engl J :Med. 2010;362:2155-65.

4. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in Eur Heart J. 2006;27:2285–93.

5. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. Am J Hypertens 1994; 7:7S.

6. Reproduced with permission from: Thygesen, K, Alpert, JS, White, HD, et al. Universal definition of myocardial infarction: Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert and Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2007; 28:2525. Copyright ©2007 Oxford University Press.

7. Thygesen K,Alpert JS, Jaffe AS,et al. Third universal definition of myocardial infarction. Circulation. 2012;126:2020 –35.

8. Go AS, Barron HV, Rundle AC, et al. Bundle-branch block and in-hospital mortality in acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. Ann Intern Med 1998; 129:690.

9. Shlipak MG, Go AS, Frederick PD, et al. Treatment and outcomes of left bundle-branch block patients with myocardial infarction who present without chest pain. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. J Am Coll Cardiol 2000; 36:706.

10. Swap CJ, Nagurney JT. Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. JAMA 2005; 294:2623.

11. von Kodolitsch Y, Schwartz AG, Nienaber CA. Clinical prediction of acute aortic dissection. Arch Intern Med 2000; 160:2977.

12. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. JAMA 2000; 283:3223.

13. Goldberger, AL. Clinical Electrocardiograhpy: A Simplified Approach, 7th ed, Mosby, St. Louis 2006.

14. Mirvis, DM, Goldberger, AL. Electrocardiography. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed, Bonow, RO, Mann, DL, Zipes, DP, Libby, P (Eds), W.B. Saunders Company, Philadelphia 2011.

15. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36:959.

16. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28:2525.

17. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). Circulation 2004; 110:e82.

18. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, et al. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators. Circulation 1998; 98:1853.

19. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction.

Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28:2525.

20. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. Circulation 2000; 102:2031.

21. Becker RC, Burns M, Gore JM, et al. Early assessment and in-hospital management of patients with acute myocardial infarction at increased risk for adverse outcomes: a nationwide perspective of current clinical practice. The National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2) Participants. Am Heart J 1998; 135:786.

22. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. Am J Cardiol 1967; 20:457.

23. Becker RC, Burns M, Gore JM, et al. Early assessment and in-hospital management of patients with acute myocardial infarction at increased risk for adverse outcomes: a nationwide perspective of current clinical practice. The National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2) Participants. Am Heart J 1998; 135:786.

24. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. Am Heart J 2000; 140:917.

25. Nicolosi GL, Latini R, Marino P, et al. The prognostic value of predischarge quantitative two-dimensional echocardiographic measurements and the effects of early

lisinopril treatment on left ventricular structure and function after acute myocardial infarction in the GISSI-3 Trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Eur Heart J 1996; 17:1646.

26. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, et al. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. J Am Coll Cardiol 2002; 39:30.

27. Zaret BL, Wackers FJ, Terrin ML, et al. Value of radionuclide rest and exercise left ventricular ejection fraction in assessing survival of patients after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II study. The TIMI Study Group. J Am Coll Cardiol 1995; 26:73.

28. Théroux P, Waters DD, Halphen C, et al. Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. N Engl J Med. .1979;301:341–5

29. Villella A, Maggioni AP, Villella M, et al. Prognostic significance of maximal exercise testing after myocardial infarction treated with throm-bolytic agents: the GISSI-2 data-base: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza .Nell'Infarto. Lancet. 1995;346:523–9.

30. Leppo JA, O'Brien J, Rothendler JA, et al. Dipyridamole-thallium-201 scintigraphy in the prediction of future cardiac events after acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1984;310:1014 – 8.

31. Shaw LJ, Peterson ED, Kesler K, et al. A metaanalysis of predischarge risk stratification after acute myocardial infarction with stress electrocardiographic, myocardial perfusion, and ventricular function imaging. Am J Cardiol 1996; 78:1327.

32. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med.1999;341:1413–9.

33. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Inves-tigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1997;336:1621– 8. .Erratum in: N Engl J Med. 1997;337:287.

34. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intrave-nous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet. 2003;361:13–20.

35. Grzybowski M, Clements EA, Parsons L, et al. Mortality benefit of immediate revascularization of acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients with contraindications to thrombolytic therapy: a propensity analysis. JAMA. 2003;290:1891– 8.

36. Zahn R, Schuster S, Schiele R, et al; Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Study Group. Comparison of primary angioplasty with conservative therapy in patients with acute myocardial infarction and contraindications for thrombolytic therapy Catheter Cardiovasc Interv. 1999;46:127–33.

37. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collab-orative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Lancet. 1994;343:311–22 Erratum in: Lancet. 1994;343:742.

38. EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group. Randomised trial of late throm-bolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet.1993;342:767-72.

39. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction ISIS-2. Lancet. 1988;2:349 – 60.

40. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. N Engl J Med. 2006;355:2395-407.

41. Thune JJ, Hoefsten DE, Lindholm MG, et al. Simple risk stratification at admission to identify patients with reduced .mortality from primary angioplasty. Circulation. 2005;112:2017–21.

42. Mehta SR, Bassand J-P, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. N Engl J Med2010;363:930 – 42. Erratum in: N Engl J Med. 2010;363:1585.

43. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial

infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324:71–86. Erratum in: BMJ. 2002;324:141.

44. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopi-dogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med2007;357:2001–15.

45. Steg PG, James S, Harrington RA, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis Circulation. 2010;122:2131– 41.

46. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med2008;358:2218-30.

47. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA. 2006;295.

48. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, et al. Effects of percutane-ous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction the SWISSI II randomized controlled trial. JAMA. 2007;297:1985–91.

49. Madsen JK, Grande P, Saunamäki K, et al. Danish multicenter random-ized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after

thrombolysis in acute myocardial infarction(DANAMI): DANish trial in Acute Myocardial Infarction. Circulation.1997;96:748-55.

50. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J.2008:29:2989-3001.

51. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasmin-ogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency ventricular function, and survival after acute myocardial infarction N Engl J Med. 1993;329:1615–22. Erratum in: N Engl J Med . 1994;330:516.

52. Neuhaus KL, von Essen R, Tebbe U, et al. Improved . thrombolysis in acute myocardial infarction with front-loaded administration of alte-plase: results of the rt-PA-APSAC patency study (TAPS). J Am Coll Cardiol. 1992;19:885–91.

53. Bode C, Smalling RW, Berg G, et al., RAPID II Investigators Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial :infarction. Circulation. 1996;94:891-8.

54. Cannon CP, McCabe CH, Gibson CM, et al. TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A dose-ranging trial. Circulation. 1997;95:351-6.

55. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction systematic overview of individual data

from 100,000 patients in ran-domized trials. Circulation. 1998;97:2202–12.

56. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: ran-domised placebo-controlled trial. Lancet. 2005;366:1622–32.

57. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardio-vascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol. 2006;48:438 – 45.

58. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main coronary artery disease: long-term CASS experience. Circulation. 1995;91:2325–34.

59. Dalrymple-Hay MJ, Langley SM, Sami SA, et al. Should coronary artery bypass grafting be performed at the same time as repair of a post-infarct ventricular septal defect? Eur J Cardiothorac Surg. 1998;13:286-92.

60. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, et al. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients under-going primary percutaneous coronary intervention. JAMA. 2009;301:1779-89.

61. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, et al. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. The GUSTO Investigators. Circulation 1998; 98:2567.

62. Henkel DM, Witt BJ, Gersh BJ, et al. Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction: a 20-year community study. Am Heart J 2006; 151:806.

63. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J.2010;31:2369-429 Erratum in: Eur .Heart J. 2011;32:1172.

64. Petrina M, Goodman SG, Eagle KA. The 12-lead electrocardiogram as a predictive tool of mortality after acute myocardial infarction: current status in an era of revascularization and reperfusion. Am Heart J revascularization and reperfusion. Am Heart J2006;152;11-8.

65. Birnbaum Y, Chamoun AJ, Anzuini A, et al. Ventricular free wall rupture following acute myocardial infarction. Coron Artery Dis. 200314:463–70.

66. Becker RC, Gore JM, Lambrew C, et al. A composite view of cardiac rupture in the United States National Registry of .Myocardial Infarction J Am Coll Cardiol. 1996;27:1321– 6.

67. Honan MB, Harrell FE Jr, Reimer KA, et al. Cardiac rupture, mortality and the timing of thrombolytic therapy: a meta-analysis.. J Am Coll Cardiol. 1990;16:359 – 67.

68. Lemery R, Smith HC, Giuliani ER, et al. Prognosis in rupture . of the ventricular septum after acute myocardial infarction and role of early surgical intervention.Am j cardiol.1992;70:147-51.

69. Skillington PD, Davies RH, Luff AJ, et al. Surgical treatment for infarct-related ventricular septal defects: improved early results com-bined with analysis of late functional status. J Thorac Cardiovasc Surg.1990;99:798-808.

70. Yosefy C, Beeri R, Guerrero JL, et al. Mitral regurgitation after anteroapical myocardial infarction: new mechanistic insights. Circula-tion.2011;123:1529-36.

71. Oliva PB, Hammill SC, Edwards WD. Electrocardiographic diagnosis of postinfarction regional pericarditis. Ancillary observations regarding the effect of reperfusion on the rapidity and amplitude of T wave inversion after acute myocardial infarction. Circulation 1993; 88:896.

72. Oliva PB, Hammill SC, Talano JV. T wave changes consistent with epicardial involvement in acute myocardial infarction. Observations in patients with a postinfarction pericardial effusion without clinically recognized postinfarction pericarditis. J Am Coll Cardiol 1994; 24:1073.

73. Garg A, Grundy SM. Nicotinic acid as therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. JAMA 1990; 264:723.

74. Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. Circulation 1992; 85:2025.

75. Hiltunen TP, Luoma JS, Nikkari T, Ylä-Herttuala S. Expression of LDL receptor, VLDL receptor, LDL receptor-related protein, and scavenger receptor in rabbit atherosclerotic lesions: marked induction of scavenger receptor and VLDL receptor expression during lesion development. Circulation 1998; 97:1079.

76. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med 1989; 320:915.

77. Mathew V, Cannan CR, Miller VM, et al. Enhanced endothelin-mediated coronary vasoconstriction and attenuated basal nitric oxide activity in experimental hypercholesterolemia. Circulation 1997; 96:1930.

78. Hassall DG, Owen JS, Bruckdorfer KR. The aggregation of isolated human platelets in the presence of lipoproteins and prostacyclin. Biochem J 1983; 216:43.

79. Griffin JH, Fernández JA, Deguchi H. Plasma lipoproteins, hemostasis and thrombosis. Thromb Haemost 2001; 86:386.

80. Bhattacharyya T, Nicholls SJ, Topol EJ, et al. Relationship of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk. JAMA 2008; 299:1265.

81. Stamos TD, Rosenson RS. Low high density lipoprotein levels are associated with an elevated blood viscosity. Atherosclerosis 1999; 146:161.

82. Castelli WP. Cardiovascular disease and multifactorial risk: challenge of the 1980s. Am Heart J 1983; 106:1191.

83. Rosenson RS. Low HDL-C: a secondary target of dyslipidemia therapy. Am J Med 2005; 118:1067.

84. Castelli WP. Cardiovascular disease and multifactorial risk: challenge of the 1980s. Am Heart J 1983; 106:1191.

85. Sacks FM, Tonkin AM, Craven T, et al. Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol: benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors. Circulation 2002; 105:1424.

86. [defi]Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008; 29:76.

87. Bemben DA, Hamm RM, Morgan L, et al. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. J Fam Pract 1994; 38:583.

88. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1977; 7:481.

89. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008; 29:76.

90. Kabadi UM. 'Subclinical hypothyroidism'. Natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. Arch Intern Med 1993; 153:957.

91. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. Circulation 2007; 116:1725.

92. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:3731.

93. Crowley WF Jr, Ridgway EC, Bough EW, et al. Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism. Response to gradual thyroxine replacement. N Engl J Med 1977; 296:1.

94. Thompson GR, Soutar AK, Spengel FA, et al. Defects of receptor-mediated low density lipoprotein catabolism in homozygous familial hypercholesterolemia and hypothyroidism in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 1981; 78:2591.

95. Costantini F, Pierdomenico SD, De Cesare D, et al. Effect of thyroid function on LDL oxidation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18:732.

96. FRIEDMAN M, BYERS SO, ROSENMAN RH. Changes in excretion of intestinal cholesterol and sterol digitonides in hyper and hypothyroidism. Circulation 1952; 5:657.

97. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo- controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2099.

98. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, et al. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:154.

99. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 61:232.

100. Cikim AS, Oflaz H, Ozbey N, et al. Evaluation of endothelial function in subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism. Thyroid 2004; 14:605.

101. Owen PJ, Rajiv C, Vinereanu D, et al. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:2126.

102. Choi SH, Lee YJ, Park YJ, et al. Retinol binding protein-4 elevation is associated with serum thyroid-stimulating hormone level independently of obesity in elderly subjects with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:2313.

103. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA 2010; 304:1365.

104. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000; 160:526.

ملحق