جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الطب المخبري

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في الطب المخبري

عنوان البحث

عيار البروتين الإرتكاسي التفاعلي عالي الحساسية hs-CRP ودراسة أهميته عند مرضى خناق الصدر غير المستقر

Titeration Of High Sensitive C- reactive Protein hs-CRP And It's Value In Patients With Unstable Angina Pectoris

برئاسة:أ.د.تهاني العلي

بإشراف:م.د.فيحاءأبوفخر وإشراف مشارك :أ.د.حسام الدين الشبلي

إعداد الطالبة : د.صفاءعبد الهادي حوى

2014-2013

بسم الله الرحمن الرحيم

كلمة شكر

أتقدم بالشكر الجزيل للمدرِّسة الدكتورة فيحاء أبو فخر

والأستاذ الدكتور حسام الدين شبلي اللذان تفضلا بالإشراف

على هذه الأطروحة وقدما توجيهاتهما القيمة وكان لهما

الفضل الأكبر في إتمامها فلهما كل التقدير والاحترام.....

كما أتقدم بالشكر أيضاً لأعضاء لجنة الحكم المؤلفة من السادة

الأستاذة الدكتورة تهاني العلي

المدرِّس الدكتور محمد أمين الخطيب

لتفضلهما بمناقشة وتحكيم هذا البحث

صفاء

إهداء

إلى رمز الحب ومنبعه.....

وصوته وصداه.....

وروحه ومعناه.....

إلى تلك الدوحة المزهرة.....

إلى وصية الرحمن.....والداي العزيزين

صفاء

إهداء

إلى من تقاسمت معه المشوار.....

إلى من أرى في عينيه جمال الحياة.....

إلى من وقف معي وبجانبي ونسج حروف المحبة

والوفاء في حياتي.....

إلى أغلى الناس.....د.معمر النحاس

صفاء

الفهرس

القسم الأول : الدراسة النظرية

1- الداء القلبي الإقفاري (11-17)

- التعريف

- الأسباب

- الفيزيولوجيا المرضية

- تأثيرات الإقفار

- الحدوث وعوامل الخطورة

- النتائج السريرية لنقص التروية القلبية

2- خناق الصدر المستقر (18-22)

-التظاهرات السريرية

- التشخيص

- التدبير

- الإنذار

3- خناق الصدر غير المستقر (23-27)

-التعريف

- الفيزيولوجيا المرضية

- التشخيص

- التدبير

- الإنذار

4- احتشاء العضلة القلبية الحاد (28-33)

- التظاهرات السريرية

- التشخيص

- العلاج
- الواسمات البيولوجية في الآفات القلبية
5- البروتين الارتكاسي CRP (33-46)
- تعريف البروتين الارتكاسي CRP (33-34)
- تركيب البروتين الارتكاسي CRP (34-35)
- تركيزالبروتين الارتكاسي CRP (36)
- البروتين الارتكلسي عالي الحساسية hS-CRP (37)
- الدور الحيوي أوالبيولوجي للبروتين الارتكاسي CRP (38-40)
- طرائق مقايسة البروتين الارتكاسي (40-41)
- الآلية الالتهابية في التصلب العصيدي (41 -42)
- CRP والألية الإمراضية للتصلب العصيدي (42 -44)
- البروتين الارتكاسي والأمراض القلبية الوعائية (44-46)

القسم الثاني : الدراسة العملية

1- الهدف من البحث (صفحة47)

2- مواد وطرائق الدراسة (صفحة47-53)

الجمهرة المدروسة

المتثابتات المدروسة

المخطط الزمني للدراسة

مكان الدراسة

استمارة الاستبيان

العينات المدروسة

مبدأ العمل

الدراسة الإحصائية

3- النتائج (54-72)

4- المقارنة مع دراسات أخرى (73-77)

5- المناقشة (78-80)

6-الاستنتاج (81)

7- التوصيات والمقترحات (81)

8- المراجع (82-87)

الاختصارات :

ATP III: The current National Cholesterol Education Project Adult Treament Panel III

ACS:acute coronary syndromes

ALT:alanine aminotransferase

AST: aspartate aminotransferase

CK :creatin kinase

CK-MB: creatine kinase-myoglobin binding

CRP: C-reactive protein

CABG Coronary artery bypass grafting

ECG: electrocardiogram

hs-CRP :high-sensitivity CRP

HDL:high-density lipoprotein

IL-1:interleukin-1

IL-6:interleukin-6

LDL: low-density lipoprotein

MI: myocardial infrction

NSTEMI: non-ST-elevation myocardial infarction

PCI:percutaneous coronary intervention

STEMI: ST-elevation myocardial infarction

SA :stable angina

SD:standard deviation

TG: triglyceride

TC:total cholesterol

TnT:troponin T

UA:unstable angina

VCAM-1: vascular adhesion molecule 1

الدراسة النظرية

الداء القلبي الإقفاري

- التعريف :

يعرف الإقفار على أنه نقص في الأكسجين ناجم عن تروية غير كافية للعضلة القلبية تسبب عدم توازن بين التزويد بالأكسجين والحاجة منه . السبب الأكثر شيوعاً هو الداء التصلبي العصيدي الساد للشرايين الإكليلية.[1]

يصنف مرضى الداء القلبي الإقفاري في مجموعتين كبيرتين :

1- مرضى الخناق المستقر الثانوي لداء شرياني إكليلي مزمن .

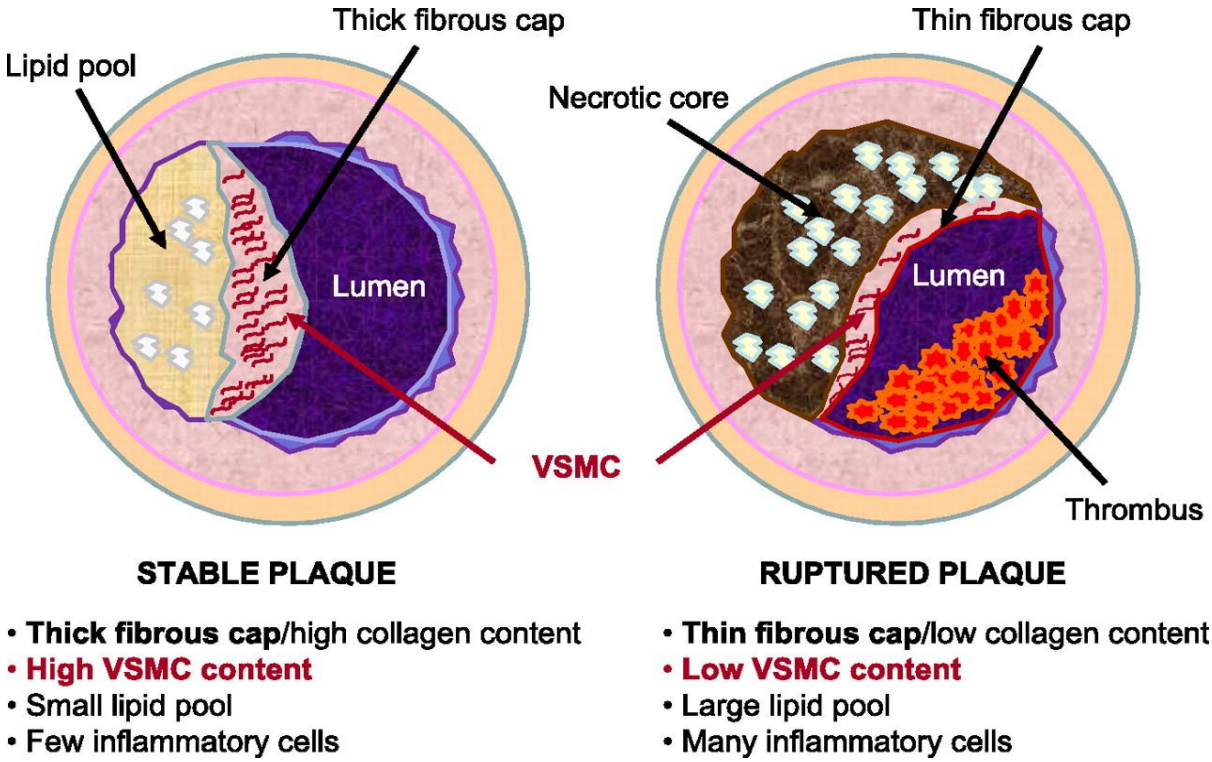
2- مرضى المتلازمات الإكليلية الحادة (ACS) والتي ينضوي تحتها :

- مرضى خناق الصدر غير المستقر
- مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد (MI) مع ارتفاع القطعة ST على مخطط كهربية القلب وقت تظاهر الاحتشاء الحاد (STEMI)
- مرضى احتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع القطعة ST (NSTEMI)[1]

- الأسباب :

يعتبرالتصلب العصيدي في الشرايين الإكيليلة أشيع الأسباب في حدوث الداء القلبي الإقفاري حيث يؤدي تمزق اللويحات التصلبية إلى انطلاق خثرات صغيرة تسد الشرايين الإكليلية بشكل حاد . إن التآكل السطحي للبطانة أو التمزق الصريح للويحة أو تشققها يسبب عادة حدوث خثرة تؤدي إلى حدوث نوبات من خناق الصدر غير المستقر أو يسبب حدوث خثرة سادة ومستمرة نسبياً تؤدي إلى حدوث احتشاء عضلة قلبية.. يسمح تمزق الغلاف الليفي للويحة بحدوث تماس بين عوامل التخثر الموجودة في الدم وبين العامل النسيجي المولد بشدة للخثرات الذي تفرزه الخلايا الرغوية المشتقة من البالعات الكبيرة والموجودة في لب اللويحة الغني بالشحوم . إذا كان الخثار الناشئ غير ساد أو عابر ، فإن نوبة تمزق اللويحة قد لا تسبب أعراض. غالباً ما تسبب الخثرات السادة طويلة الأمد حدوث احتشاء عضلة قلبية وخصوصاً عند عدم وجود دوران رادف جيد التطور يغذي المنطقة المصابة .يشكل تكرار نوبات تمزق وشفاء اللويحة أحد الآليات المحتملة لتحول الثلم الشحمي إلى آفة تليفية أكثر تعقيداً.لاتظهر القابلية للتمزق في كل العصائد .تظهر الدراسات المرضية للآفات المتهمة بإحداثها لاحتشاء عضلة قلبية حاد العديد من السمات

المميزة . إن اللويحات التي ثبتت هشاشيتها تميل لأن تكون ذات غلاف ليفي رقيق ولب شحمي أكبر نسبياً ومحتوى أعلى من البالعات الكبيرة . تظهر دراسات قياس الأشكال لهكذا آفات متهمة وجود سيطرة للبالعات الكبيرة واللمفاويات التائية في مكان تمزق اللويحة . كما تحتوي أماكن تمزق اللويحات القليل نسبياً من الخلايا العضلية الملساء . تحمل الخلايا التي تتمركز في أماكن تمزق اللويحة واسمات التفعيل الالتهابي . إن وجود معقد التوافق النسيجي HLA-DR يؤمن مقياساً ملائماً لدرجة الالتهاب في خلايا العصيدة .نادراً ما تظهر الخلايا السليمة في الشرايين الطبيعية هذا المعقد . تحمل البالعات الكبيرة والخلايا العضلية الملساء في أماكن تمزق اللويحة الشريانية الإكليلية عند الإنسان هذا الواسم على سطحها الخلوي . لذلك فإن وجود بالعات كبيرة ولمفاويات تائية إيجابية HLA-DR يشير إلى وجود استجابة التهابية متواصلة في أماكن تمزق اللويحة . .[1]والشكل التالي يوضح ذلك :



[شكل1: يوضح هذا الشكل الفرق بين اللويحة المستقرة واللويحة غير المستقرة حيث تحتوي اللويحات المستقرة على نسبة أقل من الخلايا الالتهابية والمحتوى الشحمي ونسبة أعلى من الخلايا العضلية الملساء بعكس اللويحات غير المستقرة .][10]

من الأسباب الأخرى للداء القلبي الإقفاري صمة الشرايين الإكليلية والتي تحدث في التهاب الشغاف الخمجي أو تنتج عن خثرة جدارية تتشكل بعد احتشاء العضلة القلبية ،أوخثرة تتشكل أثناء الرجفان الأذيني .[2]

كما تسبب المعالجة الشعاعية – وخاصة تلك التي يقع القلب فيها ضمن حقل التشعيع – داء إكليلي غير تصلبي [2].

و يشكل تطور الداء الإكليلي بعد عمليات زرع القلب أهم العوامل التي تحد من نجاح عملية الزرع ويعود ذلك إلى عملية رفض الطعم المزمن.[2]

وتلعب التشوهات الولادية للشرايين الإكليلية دوراً في الداء القلبي الإقفاري فقد ينشأ أحد الشرايين الإكليلية من الجذع الشرياني الرئوي فتتأثر أكسجة عضلة القلب في القطاع المرادف له ، كما قد يحدث وصل شاذ لأحد الشرايين الإكليلية مع الجذع الرئوي فيؤدي المدروج الضغطي بين القطاعين إلى انخفاض ضغط التروية الإكليلي وحدوث نقص تروية بعد مستوى الوصل [3]

من الأسباب الأخرى للإقفار ضخامات القلب المهمة بسبب وجود تفاوت بين حجم العضلة القلبية المتضخمة وكفاية الجريان الدموي في الشرايين الإكليلية .[3]

كما يلعب تشنج الشرايين الإكليلية دوراً في حدوث الإقفار لكن آليته مازالت غير واضحة بعد.[3]

- الفيزيولوجيا المرضية :

عندما يزداد عمل القلب تزداد الحاجة إلى استهلاك الأوكسجين ،ويكون تأمين الزيادة في حاجة القلب للأوكسجين عن طريق عملية تنظيم ذاتية ينتج عنها توسع الأوعية الإكليلية مما يحسن الجريان الدموي الإكليلي .[2]

وعندما يختل التوازن بين الحاجة والوارد يحدث نقص التروية الذي يؤدي إلى اضطرابات فيزيولوجية مرضية في استقلاب الألياف العضلية وفي خصائص القلب الكهربائية والحركية [3] مؤدياً للآثار التالية :

a) أثر الإقفار على استقلاب العضلة القلبية :[1]

عند حدوث نقص في التروية يتحول الاستقلاب إلى النظام اللاهوائي ويتشكل نتيجة لذلك كميات كبيرة من اللاكتات التي تتراكم داخل الخلايا ومع تراكم اللاكتات وانخفاض ph النسيج العضلي يحدث خلل مختلف الشدة في وظائف القلب الكيميائية والحركية

. إن شدة ومدة اضطراب التوازن بين تزويد العضلة القلبية بالأوكسجين والحاجة منه يحددان إن كانت الأذية عكوسة (≥ 20دقيقة)

أو دائمة مع نخر عضلي قلبي (<20 دقيقة).

b) أثر الإقفار على خصائص القلب الكهربائية :[3]

تؤدي نوبة نقص التروية إلى تغيرات تخطيطية كهربائية تنجم عن تبدل في عود الاستقطاب وتتظاهر بتزحل ST للأسفل وأحياناً انقلاب الموجة T ،ويكون مخطط القلب الكهربائي خارج أوقات النوبات الإقفارية طبيعاً.

c) أثر الإقفار في الوظائف الحركية للقلب :[3]

تنخفض القدرة التقلصية للعضلة القلبية في نقص التروية الإكليلية المزمن والمترقي بسبب نقص الأوكسجين،بالإضافة إلى تبدل باهاء النسيج العضلي القلبي الذي يؤثر على الأجهزة الأنزيمية الضرورية لعملية التقلص .

- الحدوث والوبائيات:

هناك زيادة كبيرة في حدوث الداء القلبي الإقفاري في كل أنحاء العالم ، ومن المحتمل أن يصبح الداء القلبي الإقفاري السبب الأكثر شيوعاً للوفاة في العالم في عام 2020. [1]

وحسب تقارير وزارة الصحة فإن أمراض القلب والأوعية الدموية تحتل المركز الثاني من بين الأمراض العشر الأكثر حدوثاً في سوريا وتبلغ نسبة حدوث هذه الامراض 12.3%

كما شكلت أمراض القلب والأوعية الدموية السبب الأول من أسباب الوفيات في سوريا في عام 2009.

وبما أن أهم أسباب الإقفار هو التصلب العصيدي لذلك سنتعرف على أهم عوامل الخطورة للتصلب العصيدي :

A . اضطرابات الشحومLIPID DISORDERS :

تعتبر شذوذات تراكيز البروتينات الشحمية في البلازما واضطرابات استقلاب الشحوم من عوامل خطورة نشوء العصيدة ذات الدور الإمراضي الأقوى إثباتاً.

توصي ارشادات The current National Cholesterol Education Project (ATP III Adult Treament Panel III) الحالية بإجراء استقصاء للكولسترول عند كل بالغ بعمر≤20 سنة . يجب أن يشتمل الاستقصاء على الصورة الشحمية الصيامية [الكولسترول الكلي ، الشحوم الثلاثية ، البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL) ، البروتين الشحمي مرتفع الكثافة (HDL)] ، ويعاد ذلك كل خمس سنوات . [1]

B . فرط ضغط الدمHYPERTENSION :

تدعم العديد من المعطيات الوبائية وجود علاقة بين فرط ضغط الدم وحدوث التصلب العصيدي ، ولقد أثبتت تجارب سريرية مكثفة أن العلاج الدوائي لفرط ضغط الدم يمكن أن ينقص خطورة حدوث النشبة وقصور القلب . كذلك تظهر دراسات حديثة أخرى انخفاضاً في خطورة حدوث الداء القلبي الإكليلي بالعلاج المضاد لفرط ضغط الدم وخصوصاً تلك المعالجة التي تقوم بحصار جهاز الرينين – أنجيوتنسين.[1]

C . الداء السكري ومقاومة الأنسولين والمتلازمة الاستقلابية :

DIABETES MELLITUS, INSULIN RESISTANCE, AND THE METABOLIC SYNDROME :

إن الداء السكري مكافئ في خطورته للداء القلبي الإكليلي ، ويموت معظم مرضى الداء السكري بسبب التصلب العصيدي واختلاطاته.

تعرف الصيغة الشاذة للبروتين الشحمي المرافقة لمقاومة الأنسولين بإضطراب الشحوم السكري ، وهي تشكل جزءاً من الخطورة القلبية الوعائية المرتفعة عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني . في حين أن المرضى السكريين لديهم غالباً مستويات كولسترول LDL قريبة من المعدل الطبيعي ، فإن جزيئات

الـ LDL تميل لأن تكون أصغر وأكثر كثافة وبذلك فهي ذات دور أكبر في نشوء العصيدة. تشمل المظاهر الأخرى لاضطرابات الشحوم عند مرضى الداء السكري كلاً من انخفاض HDL وارتفاع مستويات الشحوم الثلاثية .كذلك تترافق البدانة ومقاومة الانسولين واضطرابات الشحوم بشكل متواتر مع حدوث فرط ضغط الدم. وعلاوة على ذلك فإن إرشادات ATP III تميز حالياً وجود هذا الاجتماع لعوامل الخطورة وتعطي معايير لتشخيص ما يسمى بالمتلازمة الاستقلابية .

التعريف السريري للمتلازمة الاستقلابية (اجتماع لثلاثة عوامل خطورة)	
عامل الخطورة	المستوى المحدد لعامل الخطورة
البدانة البطنية : - عند الرجال (محيط الخصر) - عند النساء	> 102 سم > 88 سم
الشحوم الثلاثية	> 150ملغ / دل
كوليسترول HDL: عند الرجال	< 40 ملغ / دل
عند النساء	< 50 ملغ / دل
ضغط الدم	≥ 130 / 85 ملم زئبقي
الغلوكوز الصيامي	> 110ملغ / دل

جدول رقم1: التعريف السريري للمتلازمة الاستقلابية

تشمل الأهداف العلاجية للتداخل عند هؤلاء المرضى على التصدي للأسباب المستبطنة بما في ذلك البدانة وانخفاض النشاط الفيزيائي.
كما سيحتاج معظم هؤلاء المرضى إلى أكثر من عامل مضاد لفرط ضغط الدم للوصول إلى الهدف العلاجي لضغط الدم أقل من 85/130 ملم زئبقي الذي حددته الجمعية الأمريكية الحالية للداء السكري [1]

D . العمر:

الرجال فوق 45 سنة والنساء فوق 55 سنة معرضون للإصابة أكثر من الأعمار الأصغر [1]

E. الجنس الذكري / حالة ما بعد سن الضهي :

MALE GENDER/POSTMENOPAUSAL STATE

لقد تم التحقق عبر سنوات من دراسات الرصد والملاحظة بوجود خطورة إكليلية زائدة عند الرجال مقارنة مع النساء قبل سن الضهي . إلا أن الخطورة الإكليلية تزداد بشكل متسارع بعد سن الضهي لدى النساء . تعزى الوقاية الواضحة ضد الداء القلبي الإكليلي عند النساء ما قبل سن الضهي في جزء منها على الأقل إلى وجود مستويات مرتفعة نسبياً من الـ HDL مقارنة مع مستوياته عند الرجال .يحدث بعد سن الضهي انخفاض لقيم HDL مترافقاً ذلك مع زيادة الخطورة الإكيلية . [1]

F. اضطرابات التخثر وانحلال الليفين :

DYSREGULATED COAGULATION OR FIBRINOLYSIS

إن تشكل الخثرة داخل لمعة الشريان الإكليلي هي الاختلاط الأسوأ للتصلب العصيدي .

ينقص الأسبرين من حوادث الداء القلبي الإكليلي حسب العديد من المقالات .تظهر معطيات لعدة تجارب تتعلق بالوقاية الأولية بأن المعالجة بجرعة منخفضة من الأسبرين (81 ملغ مرة يومياً إلى 325 ملغ كل يومين) يمكن أن تنقص خطورة حدوث احتشاء العضلة القلبية عند الرجال . يجب أن يتلقى الأشخاص الذين لديهم عوامل خطورة لحدوث الداء القلبي الإكليلي وخصوصاً الرجال بعمر أكبر من 45 سنة الأسبرين عند عدم وجود مضادات استطباب .[1]

G. الالتهاب / الخمج INFLAMMATION/INFECTION:

يظهر عدد من الأدلة السريرية وجود ارتباط بين الواسمات الالتهابية وبين الخطورة الإكليلية . فعلى سبيل المثال يمكن للتبدلات في المستوى المصلي للبروتين الارتكاسي C(CRP) المقاس بطريقة مقايسة عالية الحساسية أن تعطي تنبؤاً مستقبلياً عن خطورة حدوث احتشاء العضلة القلبية .كذلك يوجد ترابط بين مستويات hS- CRP وبين الإنذار عند مرضى المتلازمات الإكليلية الحادة.

في الحقيقة إن العلاج الخافض للشحوم فد ينقص الحوادث الإكليلية في أحد جوانبه بإنقاص العمليات الالتهابية المساهمة في النشوء المرضي للتصلب العصيدي. [1]

I. نمط الحياة :

تمثل الوقاية من التصلب العصيدي تحدياً طويل الأمد لمهن الرعاية الصحية .يجب أن يناضل الأطباء ومنظموا الرعاية الصحية لمساعدة المرضى على تحسين صيغة عوامل الخطورة قبل وقت طويل من تظاهر المرض التصلبي العصيدي . يجب أن تتضمن خطة العناية لكل المرضى المشاهدين من قبل أطباء الداخلية على إجراءات لتقييم وتقليل الخطورة القلبية الوعائية . يجب على الأطباء أن ينصحوا مرضاهم فيما يخص خطورة التدخين على الصحة وأن يقدموا الإرشادات فيما يتعلق بإيقاف التدخين .

كما يجب على الأطباء أن ينصحوا كل المرضى باتباع العادات الصحيحة الغذائية والمتعلقة بالتمرين من أجل الحفاظ على وزن جسم مثالي . و القيام على الأقل بنصف ساعة متواصلة من نشاط فيزيائي معتدل الشدة يومياً .يمكن للبدانة وخاصة النمط الذكري لتجمع الشحوم المركزي أو الحشوي أن يساهم في زيادةعناصر المتلازمة الاستقلابية يجب على الأطباء أن يشجعوا مرضاهم على تحمل مسؤولياتهم فيما يتعلق بالسلوك المرتبط بعوامل الخطورة القابلة للتعديل المساهمة في تطور داء تصلبي عصيدي باكر .

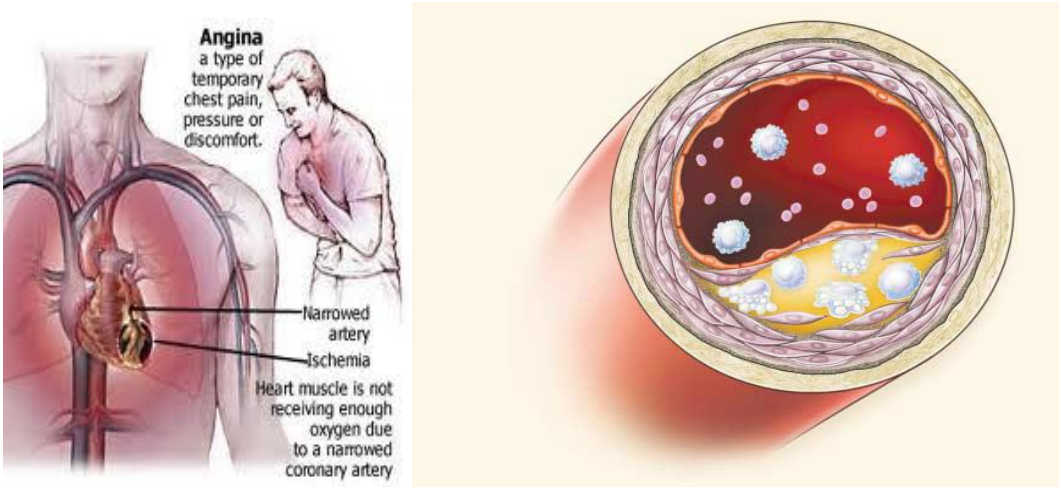
قد يزيل النصح الواعي وتثقيف المريض الحاجة للإجراءات الدوائية المعدة لإنقاص الخطورة الإكليلية .[1]

- النتائج السريرية لنقص التروية القلبية:

a) الخناق المستقر : إقفار ناجم عن تضيق عصيدي ثابت في واحد أو أكثر من الشرايين الإكليلية
b) الخناق غير المستقر : إقفار نتيجة انسداد أصاب أحد الشرايين الإكليلية نتيجة تمزق الصفيحة وحدوث خثار وتشنج عليها
c) احتشاء العضلة القلبية : تنخرفي العضلة القلبية ناجم عن انسداد حاد أصاب أحد الشرايين الإكليلية نتيجة تمزق الصفيحة والخثار
d) قصور القلب :سوء وظيفة العضلة القلبية نتيجة الاحتشاء أو الإقفار
e) اللانظميات :اضطراب التوصيل نتيجة الإقفار أو الاحتشاء
f) الموت المفاجئ :اللانظميات البطينية، أو اللانقباض أو احتشاء عضلة قلبية واسع [3]

خناق الصدر المستقر

STABLE ANGINA PECTORIS



[شكل2: شكل اللويحة في الخناق الصدري المستقر]

- التعريف :

هو مجموعة أعراض تنتج عن نقص عابر في تروية العضلة القلبية وهو عبارة عن متلازمة سريرية أكثر من كونه مرض بحد ذاته .

يحدث عندما يختل التوازن بين وارد الأوكسجين للقلب وبين حاجة القلب للأوكسجين .

من أشيع أسباب الخناق هو تصلب الشرايين الإكليلية حيث يحدث الخناق المستقر عندما تتأذى التروية الإكليلية بسبب لويحة عصيدية ثابتة أو مستقرة[5].

- التظاهرات السريرية :

يتميز الخناق المستقر بألم في مركز الصدر، يتميز هذا الألم بمايلي :

1- العلاقة مع الجهد : أهم صفات ألم خناق الصدر المستقر أنه يترافق مع الجهد حيث يزيد الجهد حاجة القلب للأوكسجين بشكل يفوق قدرة الشرايين الإكليلية المريضة أصلاً على تأمينه مما ينتج عنه نقص في التروية .[2]

2- نوعية الألم : يتظاهر الخناق المستقر بألم صدري مركزي أو بانزعاج أو بضيق النفس ،وهناك مرضى يصفون شعورهم بحس ضغط في منطقة الصدروآخرون يعانون من حس حرق .[2]
تشير الزلة الجهدية عند بعض المرضى إلى وجود خناق الصدر حتى بغياب الألم .[3]

3- انتشار الألم : من المعروف جيداً انتشار ألم خناق الصدر إلى الذراع اليسرى ولكن يمكن للألم أن ينتشر إلى الذراع اليمنى ،الفك السفلي، الأسنان .[3]

4- تطور الأعراض ومدتها : تبدأ الأعراض بشدة خفيفة عادةً وتزداد تدريجياً خلال 2-3 دقائق وتستمر لمدة لاتزيد عن 15دقيقة ،وقد يشيراستمرار الأعراض لأكثر من 30دقيقة إلى احتمال حدوث احتشاء في العضلة القلبية.[2]

- التشخيص :

تعد القصة المرضية أهم عامل لوضع التشخيص إذ يمكن الاعتماد في التشخيص على قصة المريض إذا ما تعرض لألم خناقي وصفي وتزداد إمكانية صحة التشخيص إذا ما ترافق الألم الوصفي مع أحد عوامل الخطورة لإصابة الشرايين الإكليلية .[2]

لتأكيد التشخيص نعتمد الإجراءات التالية :

1- الفحص السريري :

- مريض خناق الصدر عادة يكون قلق وغير مرتاح .
- ارتفاع ضغط الدم وزيادة ضربات القلب في معظم الحالات .
- بالجس يمكن الشعور بعسر في حركة النبض فوق قمة البطين الأيسر .
- يمكن سماع صوت رابع جديد S4.[2]

2- تخطيط القلب الكهربائي أثناء الراحة Resting ECG :

- يشير وجود تزحل القطعة ST للأسفل إلى وجود نقص في تروية العضلة القلبية.
- يمكن أن يحدث انقلاب حديث للموجة T أيضاً ،ولكن انقلاب T لوحده دون وجود تزحل ST للأسفل هو أقل نوعية .[2]

3- تخطيط القلب الكهربائي خلال الجهد Exercise ECG:

يجرى اختبار تحمل الجهد المتعارف عليه باستخدام البروتوكول القياسي لقياس العمل القائم على استعمال الدراجة أو البساط المتحرك بينما تتم مراقبة تخطيط القلب الكهربي للمريض وضغطه الشرياني وحالته العامة .يشير تزحل الوصلة ST للأسفل بشكليه المسطح أو المائل بمقدار 1 ملم أو أكثر إلى الإقفار.وبالمقابل فإن تزحل الوصلة ST للأسفل مع ميلانها نحو الأعلى هو أقل نوعية وهو يحدث غالباً عند أشخاص طبيعين.

يمكن أن يستخدم اختبار الجهد لإثبات أو نفي تشخيص الخناق ، كذلك فهو يفيد في تقييم شدة الداء الإكليلي وتحديد الأشخاص ذوي الخطورة العالية. فعلى سبيل المثال نجد أن كمية الجهد التي يمكن للمريض أن يتحملها وامتداد ودرجة أي تبدل على الوصلة ST ، كل ذلك يعطي مؤشراً مفيداً على الشدة المحتملة للداء الإكليلي

إن اختبار الجهد غير معصوم عن الخطأ فهو قد يعطي نتائج إيجابية كاذبة عند المعالجين بالديجوكسين أو في فرط ضخامة البطين الأيسر أو حصار الغصن الأيسر أو متلازمة وولف - باركنسون – وايت .. يجب أن يقال بأن نتيجة الاختبار لا قيمة لها وغير نافية في حال لم يتمكن المريض من إجراء المستوى المطلوب من الجهد بسبب مشاكل حركية أو اضطرابات أخرى غير قلبية[4]

4- الأشكال الأخرى لاختبارات الجهد Other Forms of stress testing :

تفريس إرواء العضلة القلبية (Scintigraphic) : يعطي هذا الفحص صوراً يتناسب فيها قبط النيكليوتيد المشع مع الجريان الدموي وقت الحقن

قد يكون هذا الاستقصاء مفيداً في تقييم المرضى الذين لا يستطيعون بذل الجهد وفي تقييم المرضى الذين لديهم اختبار الجهد غير مفسر أو غير حاسم. إن دقته التنبؤية أعلى من تلك الخاصة باختبار الجهد مع إجراء تخطيط القلب. تتألف هذه التقنية من الحصول على تفريسات للعضلة القلبية خلال الراحة وخلال الجهد بعد إعطاء نظير مشع (حقناً وريدياً) مثل التاليوم ($T1^{201}$) يمكن استخدام هذا الاختبار مشركاً مع اختبار الجهد التقليدي أو مع بعض اختبارات الجهد الدوائية مثل التسريب المضبوط للدبيوتامين. يقبط التاليوم من قبل النسيج العضلي القلبي العيوش المروى. إن اضطراب الإرواء الذي يحدث خلال الجهد ولا يحدث في الراحة يقدم دليلاً على الإقفار القلبي العكوس. بينما يشير اضطراب الإرواء المستمر خلال الجهد والراحة على احتشاء قلبي سابق

تصوير القلب بالصدى خلال الجهد : هذا الاستقصاء يطبق كبديل لتفريس إرواء العضلة القلبية. وبالأيدي الخبيرة يمكن له أن يؤمن دقة تنبؤية مماثلة له (لتفريس الإرواء) وتزيد عن تلك الخاصة باختبار الجهد مع إجراء تخطيط القلب. تستخدم هذه التقنية تصوير القلب بالصدى عبر جدار الصدر لتحديد شدف العضلة القلبية المصابة بالإقفار أو بالاحتشاء، ويلاحظ أن الشدف المصابة بالإقفار تبدي اضطراباً قلوصياً عكوساً خلال تسريب الدوبيوتامين (اختبار جهد دوائي) ، بينما نجد أن الشدف المصابة بالاحتشاء لا تتقلص مطلقاً خلال الراحة ولا خلال اختبار الجهد.[4]

5- القثطرة القلبية و تصوير الشرايين الإكليلية Coronary arteriography :

يؤمن هذا التصوير معلومات مفصلة حول طبيعة وامتداد الداء الإكليلي، وهو يجري عادة في حال وجود تفكير بإجراء المجازات الإكليلية أو لإجراء المداخلة الإكليلية عبر الجلد (PCI). قد يستطب إجراء تصوير الأوعية الإكليلية التشخيصي عند بعض المرضى الذين فشلت الإجراءات غير الباضعة لديهم في توضيح سبب للألم الصدري اللانموذجي. يجري هذا التصوير تحت التخدير الموضعي وهو يتطلب وجود معدات شعاعية اختصاصية وأجهزة مراقبة قلبية وفريق عمل خبير[4]

- التدبير Management:

يشمل تدبير الخناق الصدري الإجراءات التالية :

- تقييم الامتداد المحتمل وشدة الداء الشرياني بشكل دقيق .
- تحديد عوامل الخطورة (مثل التدخين ، ارتفاع الضغط ، فرط الشحوم) وضبطها.
- استخدام إجراءات لضبط الأعراض الناجمة عن الخناق .
- تحديد المرضى ذوي الخطورة المرتفعة وتقديم العلاج لتحسين البقيا لديهم .

إن الأعراض لوحدها هي مؤشر ضعيف على مدى امتداد الداء الإكليلي ،ولذلك ينصح بإجراء اختبار الجهد التقليدي أو الدوائي عند كل المرضى المرشحين بقوة لعملية إعادة التوعية.

يجب أن تبدأ المعالجة بالشرح الدقيق للمشكلة وبمناقشة نمط الحياة المحتمل والمقاربات الطبية التي تخفف الأعراض وتحسن الإنذار .غالباً ما يساهم القلق والاعتقادات الخاطئة في عجز المريض فعلى سبيل المثال يتجنب البعض كل أشكال الجهد لأنهم يعتقدون أن كل هجمة خناقية هي عبارة عن هجمة قلبية صغيرة تسبب أذية قلبية دائمة، وإن التدبير الفعال لهذه العوامل النفسية قد يؤدي لتغير كبير في نوعية حياة المريض

1 . العلاج المضاد للصفيحات Antiplatelet therapy :

ينقص الأسبرين المعطى بجرعة منخفضة (75-150ملغ) خطورة الحوادث العكسية مثل احتشاء العضلة القلبية ويجب أن يعطى لكل مرضى الداء الإكليلي. إن محضر كلوبيدوغريل (75 يومياً) مضاد للصفيحات ذو فعالية مشابهة للأسبرين ولكنه أغلى منه، ويمكن وصفه في حال سبب الأسبرين عسرة هضم مزعجة أو تأثيرات جانبية أخرى.

2. العلاج الدوائي المضاد للخناق Anti-anginal drug treatment:

يوجد أربع مجموعات من الأدوية تستخدم للمساعدة في تخفيف الأعراض الخناقية أو الوقاية من حدوثها وهي: النيترات وحاصرات بيتا وضادات الكالسيوم ومفعلات قنوات البوتاسيوم.

3 . العلاجات الغازية : وتتضمن

- التداخل الإكليلي عبر الجلد Percutaneous coronary intervention (PCI)
- المجازة الإكليلية (CABG) Coronary artery bypass grafting [4]

- الإنذار Prognosis :

إن نسبة المواتة لمدة 5 سنوات عند المرضى المصابين بالخناق الشديد (درجة ثالثة أو رابعة) هي تقريباً ضعف نظيرتها الملاحظة عند المرضى الذين لديهم أعراض خفيفة . إن اختبار الجهد التقليدي والأشكال الأخرى له مؤشرات أقوى بكثير على المواتة ، فعلى سبيل المثال وجد في دراسة واحدة أن نسبة المواتة خلال 4 سنوات عند مرضى الخناق المستقر تعادل 1% عند الذين أظهروا سلبية في اختبار الجهد بينما بلغت أكثر من 20% من الذين كان الاختبار لديهم إيجابياً بقوة .عموماً نجد أن إنذار الداء الإكليلي يرتبط بعدد الأوعية المصابة (إصابة شريان إكليلي أو اثنين أو ثلاثة) وبدرجة سوء وظيفة البطين الأيسر .

الخناق الصدري مع شرايين إكليلية طبيعية ANGINA WITH NORMAL CORONARY ARTERIES:

إن 10% تقريباً من المرضى المصابين بالخناق المستقر الجهدي يكون لديهم شرايين إكليلية طبيعية عند إجراء تصوير الشرايين الإكليلية .العديد منهم من النساء وغالباً ما تكون آلية حدوث الأعراض لديهم صعبة الإثبات .[4]

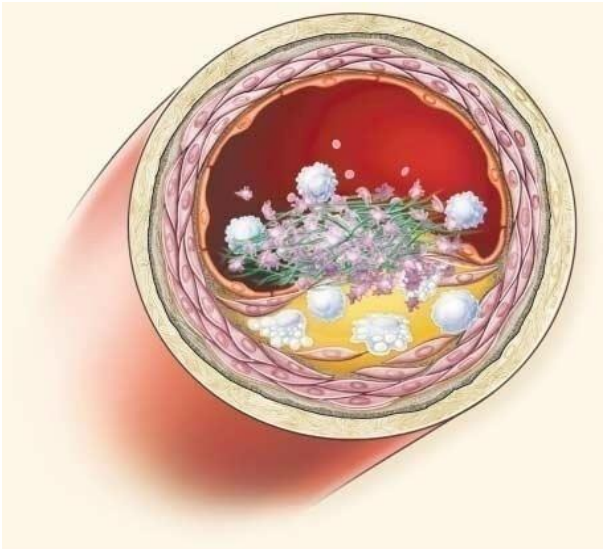
- **تشنج الشريان الإكليلي Coronary artery spasm** :

قد يترافق تشنج الشرايين الإكليلية مع إصابتها بالعصيدة ولاسيما في حال الخناق غير المستقر على كل حال وفي بعض الأحيان (أقل من 1% من كل حالات الخناق) قد يحدث تشنج وعائي دون وجود آفة عصيدية ظاهرة بتصوير الأوعية. أحياناً يسمى هذا الشكل من الخناق باسم الخناق المختلف يترافق Variant Angina مع ارتفاع الوصلة ST (على التخطيط) العفوي والعابر(خناق برينزميتال). تعد ضادات الكالسيوم والنترات وبقية موسعات الأوعية الإكليلية (مثل نيكوراندیل)الأدوية الأفضل لتدبيره[2]

- **المتلازمة XSyndrome** : يدعى اجتماع خناق جهدي مع دليل موضوعي على إقفار العضلة القلبية وذلك باختبار الجهد والشرايين الإكليلية الطبيعية من الناحية التصويرية باسم المتلازمة X أحياناً. هذا الاضطراب غير مفهوم جيداً ولكن إنذاره جيد وقد يستجيب للعلاج بضادات الكالسيوم. [2]

خناق الصدر غير المستقر

UNSTABLE ANGINA PECTORIS



[شكل 3: شكل اللويحة العصيدية في الخناق الصدري غير المستقر]

- التعريف DEFINITION :

يعرف خناق الصدر غير المستقر بأنه خناق الصدر أو الانزعاج الإقفاري المكافئ المتميز بواحد على الأقل من المظاهر التالية:

- شديد وحديث البدء (أي خلال الأسابيع 4 – 6 السابقة)
- يحدث بنمط متصاعد (أي أشد بشكل مميز أو أطول فترة أو أكثر تواتراً مما سبق).

يوضع تشخيص احتشاء العضلة القلبية الحاد بدون تزحل – ST (NSTEMI) إذا وجد لدى مريض المظاهر السريرية لخناق الصدر غير المستقر وتطور لديه دليل يشير إلى حدوث نخر عضلي قلبي كارتفاع الواسمات الحيوية القلبية [1]

- الفيزيولوجيا المرضية : PATHOPHYSIOLOy

يمكن أن ينجم خناق الصدرغيرالمستقر(UA) أو احتشاء العضلة القلبية الحاد بدون تزحلST (NSTEMI) عن انخفاض في تزويد العضلة القلبية بالأوكسجين و/أو زيادة حاجتها له (كما في تسرع القلب أو فقر الدم الشديد) بوجود انسداد إكليلي. لقد تم تحديد أربع آليات فيزيولوجية مرضية قد تساهم في تطور خناق الصدر غير المستقر:

1) تمزق اللويحة في الشريان الإكليلي أو تآكلها مع تشكل خثرة غير سادة ويعتقد أن هذا هو السبب الأكثر شيوعاً.
2) الانسداد الديناميكي (مثال : التشنج الإكليلي كما في خناق برينزميتال).
3) انسداد ميكانيكي مترقي (مثال التشنج العصيدي الإكليلي المترقي بسرعة أو عودة التضيق التالية للتداخل الإكليلي عبر الجلد PCI).
4) خناق الصدر غير المستقر الثانوي المرتبط بزيادة حاجة العضلة القلبية للأوكسجين و/أو انخفاض الوارد منه (كما في فقر الدم). قد يوجد أكثر من عملية مرضية واحدة عند العديد من المرضى

لقد أظهرت الدراسات بتصوير الأوعية المجراة على مرضى UA/ NSTEMI وجود تضيق في الشريان الإكليلي الرئيسي الأيسر عند 5% من المرضى وداء في ثلاثة أوعية إكليلية في 15% من الحالات وإصابة في وعائين إكليليين عند 30% من المرضى وإصابة في وعاء واحد في 40% من الحالات وعدم وجود تضيق إكليلي حرج عند 10% من المرضى (يوجد لدى بعض هؤلاء المرضى خناق برنزميتال). قد يظهر تنظير الأوعية angioscopy وجود خثرات بيضاء (غنية بالصفيحات) على عكس الخثرات الحمراء التي تشاهد على القالب عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع تزحلST (STEMI) [1]

- التظاهرات السريرية CLINICAL : PRESENTATION

العلامة السريرية الواسمة لـ UA/NSTEMI هو وجود الألم الصدري المتوضع نموذجياً في منطقة خلف القص أو في الشرسوف أحياناً وينتشر بشكل متواتر إلى العنق والكتف الأيسر والذراع الأيسر. وهذا الانزعاج شديد في العادة بشكل كافي لأن يعتبر على أنه ألم. كذلك قد تحدث مكافئات خناقية كالزلة التنفسية والانزعاج الشرسوفي.

يمكن للموجودات الفيزيائية أن تشمل في حالة وجود منطقة واسعة من الإقفار أو احتشاء العضلة القلبية الحاد بدون تزحلST(NSTEMI) كبيراً كلاً من التعرق وبرودة وشحوب الجلد وتسرع القلب الجيبي

وسماع الصوت القلبي الثالث و/أو الرابع وسماع خراخرقاعدية وهبوط ضغط الدم أحياناً .مشابهة بذلك الموجودات المشاهدة في حالة احتشاء العضلة القلبية الحاد مع تزحل ST الكبير (STEMI).[1]

- التشخيص :

يعتمد تشخيص خناق الصدر غير المستقر بشكل كبير على القصة المرضية وشكل التظاهر السريري

إن الخطوة الأولى في تقييم المرضى المحتمل إصابتهم بـ UA/NSTEMI هو تحديد احتمالية أن يكون الداء الشرياني الإكليلي هو سبب الأعراض التي يشكو منها هؤلاء المرضى. تتضمن إرشادات عام 2002 للجمعية الأمريكية لطب القلب / الجمعية القلبية الأمريكية / تلك العوامل المترافقة مع احتمالية مرتفعة لوجود متلازمة إكليلية حادة (ACS) وهي: قصة سريرية لانزعاج إقفاري نموذجي قصة داء شرياني إكليلي مثبت بتصوير الأوعية ،MI سابق، قصور قلب احتقاني ، تبدلات حديثة على مخطط كهربية القلب، ارتفاع الواسمات الحيوية القلبية .

تتضمن العوامل المترافقة مع احتمالية متوسطة لوجود ACS عند مرضى لديهم مظاهر سريرية لهذه الحالة كلاً من : العمر >70 سنة، الجنس الذكري ، الداء السكري، الداء الشرياني المحيطي المعروف أو الداء الدماغي الوعائي، شذوذات قديمة على مخطط كهربية القلب.

الطرق التشخيصية : يوجد أربع وسائل تشخيصية مستخدمة في تشخيص UA/NSTEMI في قسم الاسعاف وهي: القصة السريرية و ECG والواسمات القلبية واختبار الجهد إن أهداف الوسائل التشخيصية هي :

(1)تشخيص احتشاء العضلة القلبية أو استبعاده (باستخدام الواسمات القلبية).

(2)تقييم الإقفار في وضعية الراحة (الألم الصدري في وضعية الراحة ،إجراء سلسلة دورية من ECG أو إجراء ECG بشكل مستمر).

(3)تقييم وجود داء شرياني إكليلي مهم (باستخدام اختبار الجهد المحرض).

تبدأ الطرق النموذجية للتشخيص بتقييم احتمالية أن تكون أعراض المريض ناجمة عن الإقفار .

يدبر المرضى الذين لديهم احتمالية قليلة لوجود الإقفار عادة بالطريقة المعتمدة في قسم الإسعاف يتضمن تقييم هكذا مرضى كلاً من المراقبة السريرية لعودة الانزعاج الإقفاري وإجراء متكرر للـ ECG والواسمات القلبية بشكل نموذجي أثناء دخول قسم الإسعاف وبعد ذلك بـ 4 – 6 ساعات ثم مرة أخرى بعد 12 ساعة من دخول الإسعاف. إذا لوحظ حدوث ارتفاعات حديثة في الواسمات القلبية (الـ CK-MBوالتروبونين حالياً) أو تبدلات في الـ ECG فعندها يتم قبول المريض في المشفى . إذا بقي المريض دون ألم وكانت الواسمات سلبية فعندها قد يجري للمريض اختبار جهد. وهذا قد يجري باكراً خلال 6 ساعات من دخول المريض إلى قسم الإسعاف أو مركز الألم الصدري أو في غضون 72 ساعة من تخريج المريض من قسم الإسعاف. يستخدم اختبار الجهد التقليدي لمعظم المرضى. ويجرى

تصوير التروية أو اختبار إيكو القلب مع الجهد عند وجود شذوذات ثابتة على مخطط كهربية القلب (مثال، حصار غصن أيسر). يجرى اختبار الجهد الدوائي للمرضى غير القادرين على المشي . يمكن إنقاص حالات الاستشفاء غير الضرورية باستبعاد الإقفار الحاد عن طريق إثبات وجود تروية عضلية قلبية طبيعية (التصوير باستخدام السيستاميبي أو التاليوم).

- القصة السريرية :

الألم الصدري الضاغط الذي يصفه المريض برباط حول الصدر أو ثقل على مركز الصدر ويتخذ شكل الألم الحقيقي أكثر من كونه مجرد إنزعاج في الصدر (وضع قبضة اليد على جدار الصدر تشير الى نقص التروية القلبية كمنشأ للألم)،ينتشر الألم إلى الكتفين والطرفين العلويين والعنق والفك و يحدث أثناء الراحة أو النوم ويستمر لأكثر من 10 دقائق (يشاهد الألم الصدري الذي يستمر لساعات في احتشاء العضلة القلبية الحاد) .

- مخطط كهربائية القلب ECG :

يحدث عند 30-50% من مرضى خناق الصدرغير المستقر انخفاض في القطعة ST و/أو انقلاب الموجة T وذلك اعتماداً على شدة التظاهر السريري.

إن حدوث انحراف حديث في القطعة ST وحتى إن كان بحدود 0.05 ميلي فولط فقط عند المرضى الذين لديهم مظاهر سريرية لخناق الصدر غير المستقر هو مشعر مهم يتنبأ بوجود حصيلة عكسية. إن تبدلات الموجة T ذات حساسية للإقفار إلا أنها أقل نوعية، إلا أن حدوث انقلابات عميقة وحديثة للموجة T (≤ 0.3 ميلي فولط) يعد أكثر نوعية للإقفار

- الواسمات الحيوية القلبية كالـ CK-MB والتروبونينT والتروبونين I : تكون مستوياتها ضمن الحدود السوية عند مرضى خناق الصدر غير المستقر وترتفع مستوياتها في حال حدوث احتشاء عضلة قلبية حاد[1]

- القثطرة القلبية و تصوير الشرايين الإكليلية Coronary arteriography

-الإنذار :

إن حوالي 12 % من مرضى الخناق غير المستقر الوصفي جداً أو مرضى الاحتشاء دون ارتفاع الوصلة ST تترقى الإصابة لديهم نحو الاحتشاء الحاد أو الموت .وإن ثلثهم تقريباً سيعاني من تكرار ألم خناقي شديد خلال الستة أشهر التالية للهجمة الأولى . تشمل علامات الخطورة التي تشير لسوء الإنذار كلاً من الإقفار الناكس والتبدلات التخطيطية المنتشرة خلال الراحة أو خلال حدوث الألم واللانظميات والاختلاطات الهيموديناميكية (مثل انخفاض الضغط أو القلس التاجي) خلال نوب الإقفار والمرضى الذين يعانون من خناق غير مستقر تالٍ لاحتشاء العضلة القلبية الحاد معرضون أيضاً للخطورة المرتفعة . إن تقدير الخطورة أمر مهم لأنه سيحدد درجة تعقيد العلاج الدوائي والتداخلات العلاجية [1]

- التدبير Management:

يجب قبول المريض في المشفى بشكل إلحاحي لوجود خطورة عالية بتعرضه للموت أو لاحتشاء العضلة القلبية الحاد خلال الطور غير المستقر . ولأن المعالجة الدوائية المناسبة قد تؤدي لانخفاض نسبة الحوادث غير المرغوبة بنسبة 50 % على الأقل.

تشمل المعالجة الأولية الراحة في السرير وإعطاء مضادات الصفيحات (الأسبيرين 75- 325 ملغ يومياً و/أو كلوبيدوغريل 75 ملغ)وحاصر β (مثل : أتينولول 50-100 ملغ كل 12 ساعة). يمكن إضافة أحد ضادات الكالسيوم من مركبات دايهيدوبيريدين (نيفيدبين أو أملودبين) لحاصر بيتا ،ولكن قد يسبب تسرعاً قلبياً غير محبذ لو أعطي لوحده، وبناء عليه يعد الفيراباميل أو الديلتيازم ضاد الكالسيوم المنتخب في حال وجود مضاد استطباب لحاصر بيتا .يجب تسريب الهيبارين غير المجزأ وريدياً ، أو يمكن إعطاء هيبارين منخفض الوزن الجزيئي حقناً تحت الجلد مثل إينوكساپارين 1ملغ /كغ كل 12 ساعة .إذا استمر الألم أو نكس عندها قد يمكن تدبيره بتسريب النترات وريدياً (مثل غليسريل ثلاثي النترات 0.6 – 1.2 ملغ / ساعة أو إيزوسوربيد ثنائي النترات 1 – 2 ملغ/سا) أو إعطاءها على شكل أقراص فموية ، ولكن عند مثل هذا المريض يجب التفكير بإعادة التوعية .

يستقر معظم مرضى الخطورة المنخفضة بإعطائهم الأسبيرين والهيبارين والعلاج المضاد للخناق ، ويمكن بعدها أن يبدؤوا بالحركة تدريجياً . إذا لم يوجد مضاد استطباب فيجب إجراء اختبار الجهد قبل التخريج أو بعده بقليل . يجب التفكير بتصوير الشرايين الإكليلية مع احتمال إجراء إعادة تروية عند المرضى مرتفعي الخطورة بما فيهم أولئك الذين لم يستجيبوا على العلاج الدوائي وأولئك الذين لديهم تبدلات تخطيطية واسعة والذين لديهم ارتفاع في تركيز تروبونين المصل و أولئك المصابين بالخناق المستقر الشديد سابقاً . هذا يعكس غالباً مرضاً مستجيباً على التداخل الإكليلي عبر الجلد PCI . على كل حال إذا كانت الآفات غير مناسبة من أجل إجراء التداخل الإكليلي عبر الجلد يجب عندها التفكير بالمجازة الإكليلية الجراحية الإلحاحية . [4]

احتشاء العضلة القلبية الحاد

ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

يحدث احتشاء العضلة القلبية غالباً نتيجة تشكل خثرة في مكان اللويحة العصيدية المتمزقة ،حيث يجذب سطح اللويحة المتمزقة الخشن الصفيحات بما يطلق عملية التخثر وتشكل الخثرة ، تسد هذه الخثرة الشريان الإكليلي وتحرم العضلة المرواة بهذا الفرع من التروية وبالتالي تحدث الأذية .[5]

- الموجودات السريرية :

أعراض احتشاء القلب :

ألم قلبي مستمر وهو سيد الأعراض في احتشاء العضلة القلبية وهوالألم المنذر : يعطي العديد من المرضى قصة تبدل في نمط الخناق قبل وقت بدء أعراض احتشاء العضلة القلبية ، وبشكل تقليدي بدء الخناق مع أدنى جهد أو على الراحة ، ألم الاحتشاء لا يشبه ألم النوب الخناقية ، وتحدث معظم الاحتشاءات على الراحة ، وبشكل أكثر شيوعاً في الصباح الباكر، ومن الأعراض الأخرى قلق وخوف من الموت ،غثيان وإقياء ، ضيق في النفس ، غشي[6]

ملاحظة :قد يحدث موت مفاجئ فوري نتيجة الرجفان البطيني أو اللاانقباض وقد يحدث هذا الموت خلال الساعة الأولى . وإذا نجا المريض من الموت فستكون هذه المرحلة أكثر المراحل حرجاً عليه، حيث يبقى معرضاً للإصابة باللانظميات الخطيرة ولكن هذا الاحتمال يتضاءل مع مرور الوقت.
يعكس تطور قصور القلب اتساع أذية العضلة القلبية وهو يعد السبب الرئيسي للموت عند المرضى الذين نجوا منه (أي الموت) خلال الساعات القليلة الأولى لحدوث الاحتشاء.[4]

العلامات الفيزيائية :

- علامات تفعيل الجهاز الودي (شحوب – تعرق- تسرع في القلب)
- علامات تفعيل المبهم (إقياء- بطء في القلب)
- علامات تأذي الوظيفة القلبية وتتضمن : انخفاض الضغط،قلة تبول ،برودة الأطراف ، ارتفاع الضغط الوداجي ، صوت قلبي ثالث ، انخفاض الصوت القلبي الاول ، نبض قمي منتشر ، فرقعة رئوية .
- علامات تأذي النسج
- حمى
- علامات الاختلاطات (التهاب التامور- قصور التاجي) [6]

- التشخيص :

1- الفحص السريري :

- المريض متألم بشدة ، قلق ،كامد.
- إذاكان الاحتشاء شديد قد يحدث هبوط في الضغط وتسرع في القلب .
- قد تلاحظ أيضاً علامات لقصور القلب مثل انتباج الوداجي خراخر رئوية ،وقد نجد اضطرابات في نظم القلب [1]

2 - تخطيط القلب الكهربي Electrocardiography :

تخطيط القلب الكهربي طريقة حساسة عادة ونوعية لتأكيد التشخيص وعلى كل حال قد يصعب تحليل العلامات التخطيطية في حال وجود حصار غصن أو علامات احتشاء قلبي سابق. فقط في حالات نادرة يكون تخطيط القلب المبدئي طبيعياً بشكل كلي ، كما أنه عند حوالي ثلث المرضى تكون العلامات التخطيطية المبدئية غير مشخصة .

إن أبكر تبدلات الـ ECG عادة هي ارتفاع ST وبعد ذلك يحدث صغر في قياس الموجة R وبعدها تبدأ الموجة Q (الدالة على احتشاء شامل للجدار) بالتطور. يعلل أحد الشروح ظهور الموجة Q بأن العضل القلبي المحتشي يعمل كنافذة كهربية تنقل تغيرات الكمون من داخل الجوف البطيني وتسمح للتخطيط برؤية الموجة R المعكوسة من الجدار الآخر للبطين . لا حقاً تنقلب الموجات T بسبب التبدل في عود الاستقطاب البطيني ، ويستمر هذا التغير حتى لما بعد عودة T للحالة الطبيعية.وإن تسلسل هذه التغيرات مؤشر موثوق بشكل كاف من أجل التقدير التقريبي لعمر الاحتشاء.

بالمقارنة مع الاحتشاء الشامل للجدار نجد أن الاحتشاء تحت الشغاف (الشامل لجزء من الجدار) يسبب تبدلات في الموجة T والوصلة ST دون موجات Q ودون ارتفاع ملحوظ للوصلة ST ، تترافق هذه الحالة غالباً مع بعض النقص في ارتفاع الموجات R في الاتجاهات المواجهة لموضع الاحتشاء ويعرف هذا النوع من الاحتشاء باسم احتشاء العضلة القلبية غير المترافق بالموجة Q أو غير المترافق بارتفاع ST.

تظهر التبدلات التخطيطية بشكل أمثل في الاتجاهات التي تواجه المنطقة المحتشية ففي حال وجود احتشاء أمامي حاجزي تظهر الاضطرابات التخطيطية في اتجاه أو أكثر من الاتجاهات V4←V1 ، بينما في الاحتشاء الأمامي الجانبي تظهر الاضطرابات التخطيطية في الاتجاهات V6←V4 و aVL و I . يظهر الاحتشاء السفلي بشكل أمثل في الاتجاهات IIII و aVF بينما بنفس الوقت تظهر تبدلات معاكسة (تزحل ST للأسفل) في الاتجاهات I و aVL والاتجاهات الصدرية الأمامية . لا يسبب احتشاء الجدار الخلفي للبطين الأيسر ظهور ارتفاع ST أو الموجات Q على الاتجاهات المعيارية ،ولكن يمكن تشخيصه بوجود تبدلات تخطيطية معاكسة (انخفاض ST وموجة R الطويلة في الاتجاهات V4← V1). تشمل بعض الاحتشاءات (ولا سيما السفلية) البطين الأيمن الذي يمكن تشخيصه بإجراء تخطيط بمساري إضافية توضع على الساحة البركية اليمنى .[4]

3- الواسمات الكيماوية الحيوية في البلازما Plasma biochemical markers :

إن أكثر الواسمات الكيماوية استخداماً في كشف الاحتشاء هي خميرة كرياتين كيناز CK (الشكل النظير الأكثر حساسية ونوعية للقلب هو CK-MB) والبروتينات ذات النوعية القلبية المعروفة باسم التروبونينات T و I . [4]

4- بقية الفحوص الدموية Other blood tests :

تحدث كثرة كريات بيض عادة لتصل لذروتها في اليوم الأول كذلك ترتفع سرعة التثفل وقد تبقى مرتفعة لعدة أيام . كذلك يرتفع البروتين الارتكاسي C (CRP) خلال الاحتشاء الحاد.[4]

5- صورة الصدر الشعاعية Chest radiography

قد تظهر هذه الصورة وذمة الرئة والتي لا تكون واضحة بالفحص السريري يكون حجم القلب طبيعياً في الغالب ولكن قد توجد ضخامة قلبية نتيجة أذية قلبية موجودة سابقاً.[4]

6- تصوير القلب بالصدى Cardiac ultrasound :

يمكن إجراء هذا الاستقصاء والمريض في سريره ، وهو تقنية مفيدة جداً في تقييم وظيفة البطين الأيمن و الأيسر وفي كشف الاختلاطات المهمة مثل تمزق العضلة القلبية وخلل الحجاب البطيني والقلس التاجي والانصباب التاموري.[4]

7- القثطرة القلبية و تصوير الشرايين الإكليلية Coronary arteriography

- العلاج :

1- التدبير الباكر EARLY MANAGEMENT :

يجب تأمين العناية الطبية الفورية مع توافر جهاز إزالة الرجفان لكل مريض يتوقع أن يكون مصاباً باحتشاء العضلة القلبية الحاد . في المملكة المتحدة تكون سيارات الإسعاف مجهزة بمزيلات رجفان نصف أتوماتيكية كذلك يحتاج المريض المصاب بألم شديد لتقييم طبي إلحاحي وتسكين للألم ، ولذلك من المناسب غالباً استدعاء سيارة الإسعاف وطبيب عام ممارس في نفس الوقت .

عادة يتم تدبير المرضى في وحدة قلبية خاصة لأنها تضم فريقاً خبيراً في التعامل مع هذه الحالات وتحوي معدات الإنعاش والمراقبة المناسبة. إذا لم تتعرقل الحالة بإختلاطات فعندها يمكن للمريض أن يبدأ بالحركة بدءاً من اليوم الثاني وأن يتخرج من المشفى في اليوم الخامس أو السادس .

التدبير الباكر لاحتشاء العضلة القلبية الحاد
في البداية جهز معدات إزالة الرجفان
الإجراءات الفورية :
أوكسجين بجريان مرتفع. افتح خطاً وريدياً . مراقبة مستمرة للنظم . تخطيط قلب بـ 12 مسرى . أعط المسكنات الوريدية (الأفيونات) ومضادات الإقياء.
إعادة التروية :
أسبرين مع حالات الخثرة أو تداخل إكليلي أولى عبر الجلد .
اكشف وعالج الاختلاطات الحادة :
اللانظميات . الإقفار. قصور القلب.[4]

جدول رقم 2 : تدبير احتشاء العضلة القلبية الحاد

العلاج الداعم:

مضادات الصفيحات – الستاتينات - حاصرات B

العلاج الضابط للسكر والضغط

مثبطات الخميرة القالبة للأنجيوتنسين

الحركة وإعادة التأهيل [4]

- الواسمات الحيوية فى الأمراض القلبية :

تكون مستوياتها ضمن الحدود السوية في خناق الصدر غير المستقر
يسبب احتشاء العضلة القلبية ارتفاع قابل للكشف في التراكيز البلازمية للأنزيمات والبروتينات التي تتركز في الحالة الطبيعية ضمن الخلايا القلبية . إن أكثر الواسمات الكيماوية استخداماً في كشف الاحتشاء هي خميرة كرياتين كيناز CK (الشكل النظير الأكثر حساسية ونوعية للقلب هو CK-MB) والبروتينات ذات النوعية القلبية المعروفة باسم التروبونينات T و I . إن التروبونينات تتحرر أيضاً ولدرجة قليلة في الخناق غير المستقر الذي يترافق مع أذية طفيفة في العضلة القلبية . يميز ارتفاع هذه الواسمات مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد بدون تزحلST (NSTEMI)عن مرضى خناق الصدر

غير المستقر . إن التقييم المتعاقب (يومياً في العادة) مفيد بشكل خاص لأن تغيرالتراكيز البلازمية لهذه الواسمات هو بحد ذاته ذو قيمة تشخيصية .

تبدأ الـ CK بالارتفاع خلال 4-6 ساعات وتصل لذروتها خلال 12 ساعة وتنخفض للقيمة الطبيعية خلال 48 ساعة تقريبا. إن هذه الخميرة توجد أيضاً في الخلايا العضلية الهيكلية ، إن الارتفاع المتوسط الشدة في تركيزها (ولكن ليس في تركيز CK-MB) قد ينجم أحياناً عن حقنة عضلية أو عن جهد فيزيائي شديد أو عند المسنين خصوصاً بسبب تعرضهم للسقوط. تسبب صدمة إزالة الرجفان تحرراً ملحوظاً لخميرة CK إلى الدوران ولكنها لا تسبب تحرر CK-MB أو التروبونينات .يعد التروبوبين I و T أكثر الواسمات حساسية في الدلالة على تأذي الخلايا العضلية القلبية ، تبلغ القيم السوية للتروبونين I في المصل أقل من 0.4 نانوغرام/ مل وللتروبونين T أقل من 0.2 نانوغرام/ مل.

يرتفع التروبونين خلال 3-4 ساعات من حدوث الأذية ويصل إلى الذروة خلال 12 – 24 ساعة ، التروبونين I يعود إلى المستوى الطبيعي بعد 7- 10أيام من الإصابة، أما التروبونين T فيعود إلى المستوى الطبيعي بعد 10-14 يوماً من الإصابة.

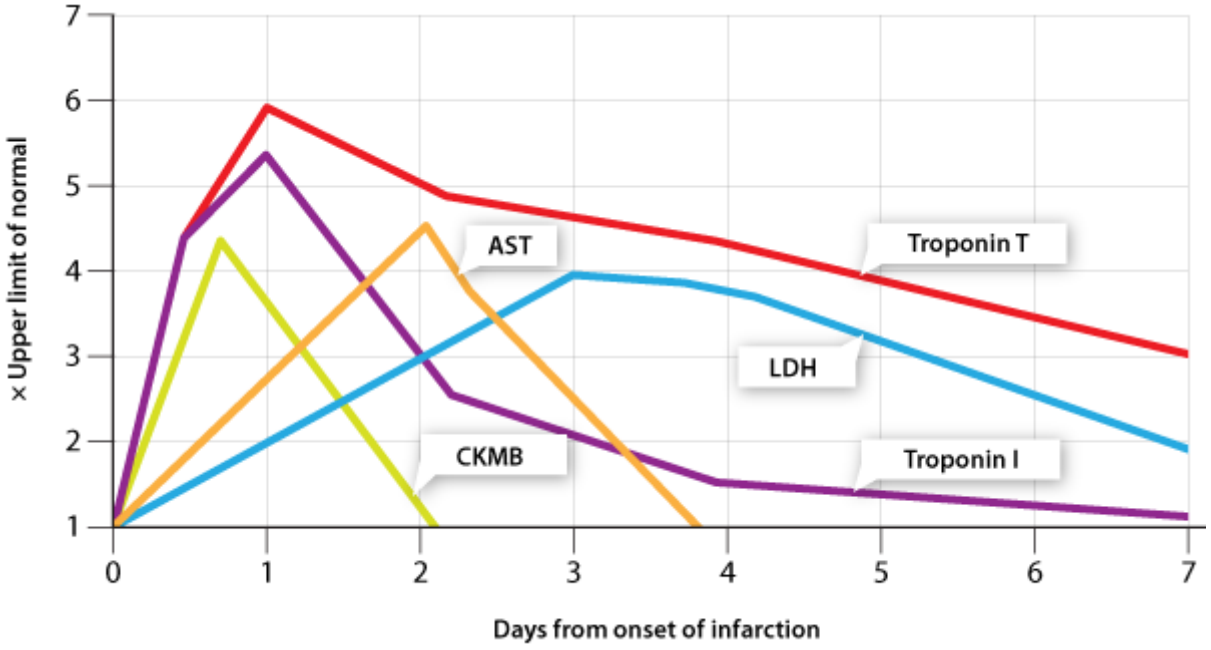
أعادت الكلية الأمريكية لأمراض القلب والجمعية الأوربية لأمراض القلب تعريف احتشاء العضلة القلبية على أنه ارتفاع في التروبونين T أو I أو CK-MB فوق القيمة الطبيعية مع واحدة على الأقل مما يلي: أعراض إقفارية أو تطور الموجات Q المرضية على التخطيط أو ظهور تبدلات تخطيطية إقفارية (تزحل الوصلة ST للأسفل أو الأعلى) أو وجود تداخل إكليلي (PCI مثلاً)، وبذلك نجد أن هذا التعريف يشمل الاحتشاءات غير المترافقة بتزحل الوصلة ST للأعلى وتلك المترافقة مع تزحل ST للأعلى وتطور الموجات Q.[4]

هنالك علاقة مباشرة بين درجة ارتفاع التروبونين ونسبة الوفيات . لقد ذكر على كل حال حدوث ارتفاع طفيف في التربونين عند مرضى ليس لديهم قصة سريرية واضحة لإقفار العضلة القلبية ويمكن أن يحدث ذلك بسبب قصور القلب الاحتقاني أو التهاب العضلة القلبية أو الصمة الرئوية أو قد تكون عبارة عن إيجابية كاذبة .لذلك فإن الارتفاع البسيط للتروبونين. قد لا يكون مشخصاً للمتلازمة الإكليلية الحادة عند المرضى الذين ليس لديهم قصة واضحة ونذكر من بين الواسمات الحيوية القلبية الأخرى الموضوعة تحت البحث المكثف كلاً من البروتين الارتكاسي C والببتيد المدر للصوديوم من النمط B والمركب الرابط لـ CD-40 ،وترتبط كل هذه الواسمات بشكل مستقل مع زيادة نسبة الوفيات وتكرر الحوادث القلبية عند مرضى UA/NSTEMI.

تفضل حالياً الاستراتيجيات المعتمدة على عدة واسمات لتحديد الآليات الفيزيولوجية المرضية المسؤولة

عن التظاهر الموجود لدى المريض بشكل أكثرشمولية ولتصنيف درجة الخطورة أكثرلدى المريض [1]

والشكل التالي يوضح التغيرات في التراكيز البلازمية للواسمات الحيوية في احتشاء العضلة القلبية الحاد



[شكل 4 رقم :التغيرات في تراكيز الواسمات الحيوية في احتشاء العضلة القلبية الحاد][26]

البروتين الارتكاسي CRP

- تعريف البروتين الارتكاسي CRP :

سمي ال CRP بهذا الاسم بسب قدرته على ترسيب السلسلة عديدة السكريد C- للمكورات العقدية الرئوية.

وهو البروتين الأول من بروتينات الطور الحاد و الذي وصف بأنه واسم جهازي حساس للالتهابات و الأذيات النسيجية.

اكتشف ال CRP من قبل TILLET و FRANCIS عام 1930 اعتقد مبدئياً أن ال CRP مفرز مرضي لأنه يتحرر عند الأشخاص الذين يعانون من أمراض مختلفة تتضمن السرطان.[7]

و لكن اكتشاف الإنتاج الكبدي ل CRP اظهر أنه بروتين طبيعي [8-9-11]

وهو متشابه عند الفقاريات التي تتشارك الاستجابة الجهازية ضد الالتهابات.

التراكيز البلاسمية ل CRP تزداد خلال الحالات الالتهابية وهذه الخاصية استخدمت للأهداف السريرية.

ال CRP هو جزيء نموذجي مميز يرتبط بأشكال جزيئية خاصة و التي تكشف خلال موت الخلية أو تتواجد على سطوح العوامل الممرضة.
الزيادة السريعة في إنتاج ال CRP خلال ساعات بعد الأذية النسيجية أوالخمج تقترح مساهمته في دفاعات المضيف و دوره في المناعة الطبيعية (المتأصلة)[11]
منذ أواسط عام 1990 المقياسات المناعية ل CRP مع حساسية أعلى بكثير من المقياسات الروتينية المستخدمة سابقاً أشارت إلى أن زيادة قيم ال CRP (حتى ضمن الحدود التي اعتبرت سابقاً طبيعية) توجه نحو الإصابة بأمراض القلب التاجية مستقبلا.
هذه الإكتشافات جذبت الإنتباه على نحو واسع في أمريكا خاصة حيث تم إغفال الاستخدام السريري لCRP لحوالي 30 عاماً.
إن إنتاج ال CRP هو جزء من استجابة الطور الحاد اللانوعية لمعظم أشكال الالتهابات و الأخماج و الأذيات النسيجية.
وحقيقة فإن قيم ال CRP لا يمكن أن تكون مشخصة بحد ذاتها و يمكن أن تفسر فقط بجانب سرير المريض مع معرفة تامة بكل المعلومات السريرية و المرضية الأخرى.
سيل من الدراسات الحالية على ال CRP أصبحت متاحة من خلال توفر معايرات آلية على ال CRP كعامل بحثي..[7]

- تركيب البروتين الارتكاسي CRP

ينتمي ال CRP إلى عائلة البنتركسين وهوبروتين غيرنوعي من بروتينات الطور الحاد وتتألف جزيئة ال CRP من خمس وحدات متماثلة عديدة الببتيد تتوضع في شكل حلقي .

كل جزيئة CRP لها وجهان : وجه A يرتبط من خلاله إما مع C1q مؤدياً بذلك لتفعيل السبيل الكلاسيكي لنظام المتممة ، او مع FcγR الموجود على سطح البالعات أو الخلايا التغصنية أو العدلات

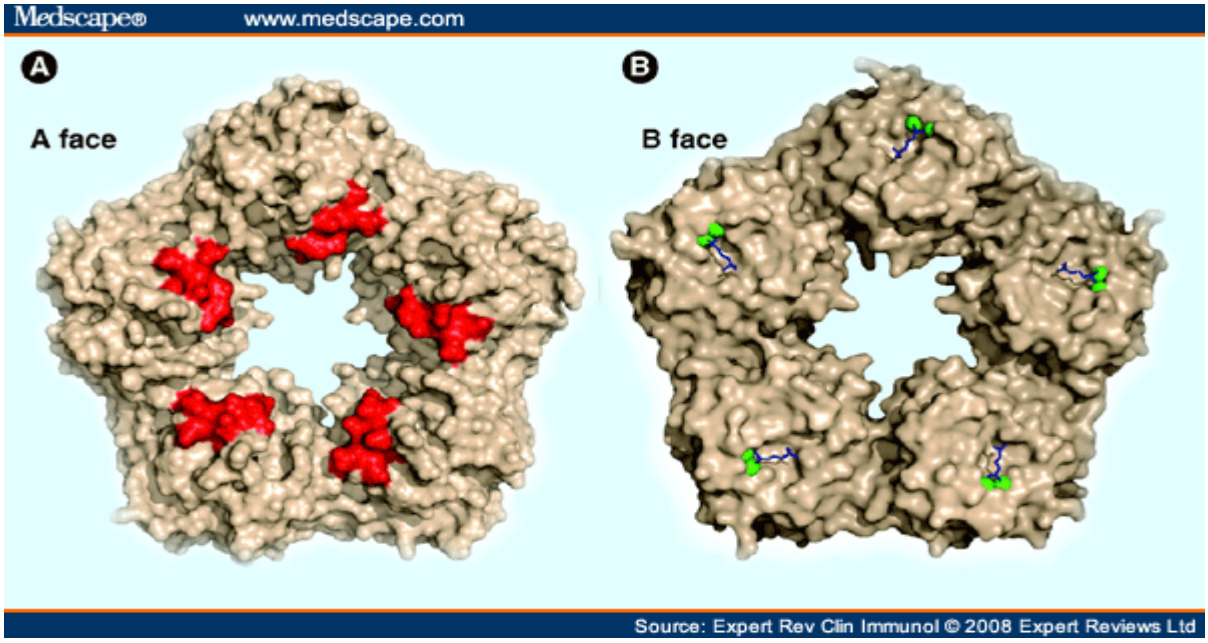
ووجه B ويتألف من موقع رابط لجزيئة فوسفوكولين وموقعين رابطين لجزيئتي كالسيوم .

مورثة ال CRP تتوضع على الكروموزوم الأول 1q21-q23

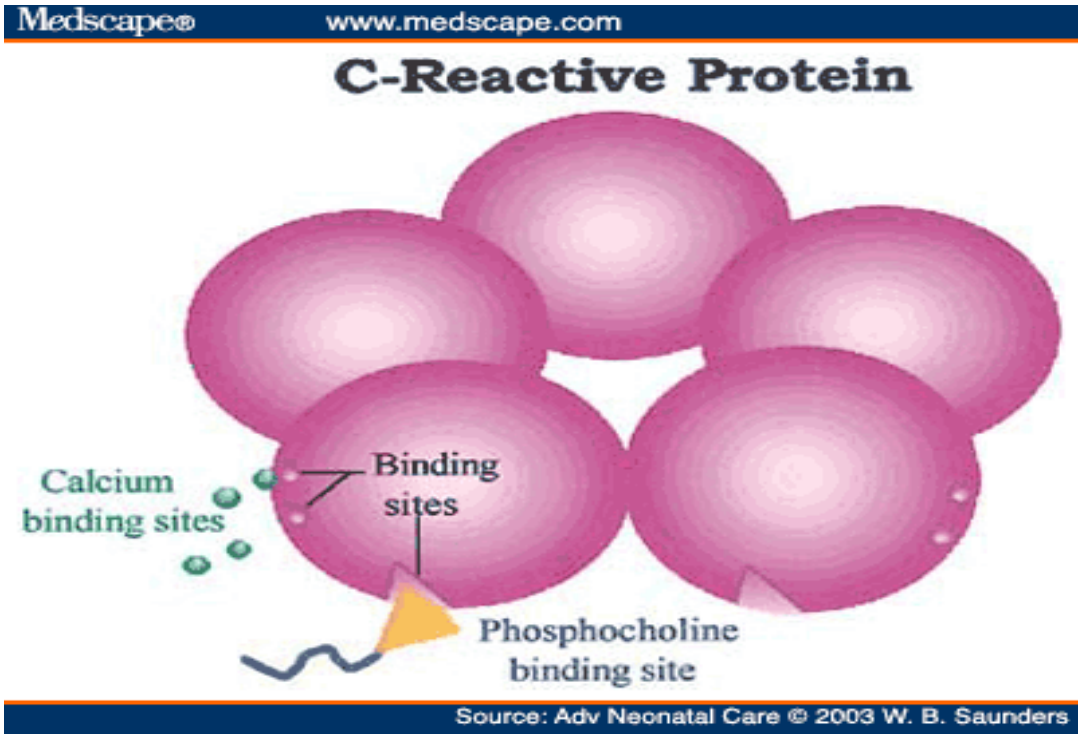
الكتلة الجزئية ل CRP : 25106 Da

كل وحدة تتكون من 206 حمض أميني[7]

والأشكال التالية توضح ذلك :



[شكل 5 رقم : يوضح الشكل بنية جزيئة الCRP والتي تتألف من وجه A يرتبط من خلاله إما مع C1q مؤدياً بذلك لتفعيل السبيل الكلاسيكي لنظام المتممة ، او مع FcγR الموجود على سطح البالعات أو الخلايا التغصنية أو العدلات ووجه Bويتألف من موقع رابط لجزيئة فوسفوكولين وموقعين رابطين لجزيئتي كالسيوم [30]]



[شكلرقم 6: التركيب الحلقي لCRP يتضمن مواقع رابطة للكالسيوم ومواقع رابطة للفوسفوكولين ، هذه المواقع تمكن ال CRP من الارتباط بالمتعضيات المجهرية والبقايا الخلوية والمواد النووية المتحررة من الخلايا المتأذية[25]]

- تركيز البروتين الارتكاسي CRP

الـ CRP ينتج فقط من قبل الخلايا الكبدية وذلك تحت السيطرة السيتوكينات الإلتهابية (IL-6)(IL-1)

إن التصنيع الكبدي ل CRP يبدأ بسرعة كبيرة عند التعرض لأية مثيرات.

تراكيزCRP المصلية ترتفع بعد حوالي 6 ساعات من التعرض وتبلغ الذروة بعد حوالي 48 ساعة.

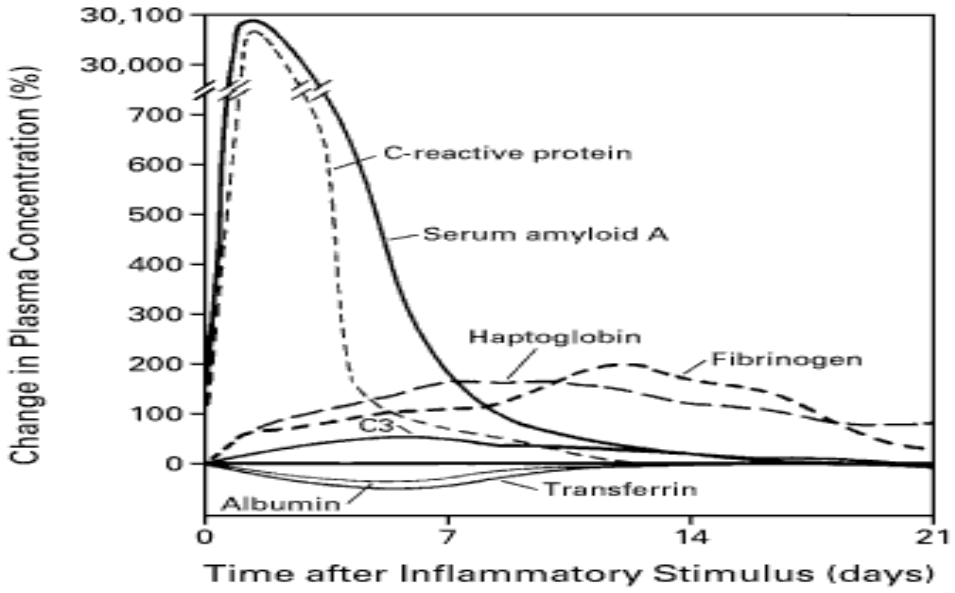
قد ترتفع قيم الـ CRP من أقل من 50 نانوغرام / ل إلى أكثر من 500 مغ/ل وهذا يعادل 10 آلاف ضعف.

العمر النصفي لCRP هو 19ساعة وهو ثابت في كل ظروف الصحة والمرض.

لذا فالمحدد الوحيد لتركيز CRP هو معدل التصنيع والذي يعكس شدة العمليات المرضية التي تحث إنتاج الCRP

عندما يتوقف السبب الذي أدى لزيادة إنتاج CRP فإن تركيز ال CRP يهبط بسرعة.

لايوجد اختلافات فصلية أو موسمية واضحة في التراكيز القاعدية للCRP في معظم(وليس في جميع) الأمراض فإن قيم الCRP تعكس تطور العملية الالتهابية والأذية النسيجية بدقة أكثر من المعايير المخبرية الأخرى لاستجابة الطور الحاد إن تراكيز ال CRP لا تبدي تغيرات نهارية و لا تتأثر بالطعام ولذلك فإن تركيز الCRP مفيد جداً كواسم كيميائي حيوي غير نوعي للالتهاب ولمسح الأمراض الجهازية و لرصد الاستجابة للعلاج في حالة الالتهابات و الأخماج..[7]



[شكل رقم 7: التغيرات في تراكيز بعض بروتينات الطور الحاد ومنها البروتين الارتكاسي CRP خلال الاستجابة للالتهاب [27]]

- البروتين الارتكلسي عالي الحساسية hS-CRP

هناك اختباران مختلفان لقياس CRP :

الإختبار الأساسي (القياسي) : وهو يقيس المجال الأوسع من تراكيز ال CRP لكنه أقل حساسية بالنسبة للمعدلات الأخفض

اختبارالبروتين الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP :اختبار يكشف تراكيز منخفضة من البروتين التفاعلي في المصل (فهو أكثرحساسية) للمساعدة في التنبؤ بخطورة الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية أي يستخدم كاختبار لتحديد مستوى تعرض الشخص لخطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية والنوبات القلبية والسكتات الدماغية وهويتميزبمايلي : الدقة العالية – الحساسية العالية – سهولة الإجراء .[7]

المستويات المصلية للبروتين الإرتكاسي:

القيم المعيارية للبروتين الارتكاسي العادي من 0 - 10 ملغ/ل

وقد حددت الجمعية الأميركية لأمراض القلب ومركز مكافحة الأمراض الخطورة القلبية الوعائية المستقبلية (سواءً عند الأشخاص الأصحاء سريرياً المستقرين استقلابياً من دون حالات التهابية أو أمراض معدية واضحة أو عند مرضى نقص التروية الإكليلية المستقر أو غير المستقر)

على أساس القيم المصلية للبروتين الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP على النحو التالي :

< 1ملغ / ل يدل على خطورة منخفضة

1-3 ملغ / ل يدل على خطورة متوسطة

> 3 ملغ / ل يدل على خطورة عالية

وإذا كان مستوى الhS-CRP>10مغ/ل ، يجب تحديد مصدر واضح للالتهاب أوالعدوى، والذي يمكن أن يسبب التباس بوجود اختطار تاجي قد يعزى للمستويات المرتفعة ، وبالتالي يجب إهمال هذه النتيجة وإعادة المقايسة بعد مدة أسبوعين.[12]

- الدور الحيوي أوالبيولوجي للبروتين الارتكاسي CRP:[7-13]

إن جزيئة الCRP تحتوي على مواقع رابطة للفوسفوكولين ومواقع رابطة للكالسيوم تسمح لها بالارتباط بمكونات بيولوجية مختلفة تتضمن الفوسفوكولين وأجزاء الفوسفوليبيد في الجدر الخلوية المتأذية كما تتضمن بقايا الكروماتين النووي والمستضدات النووية وتتشكل بذلك معقدات مختلفة مع الCRP

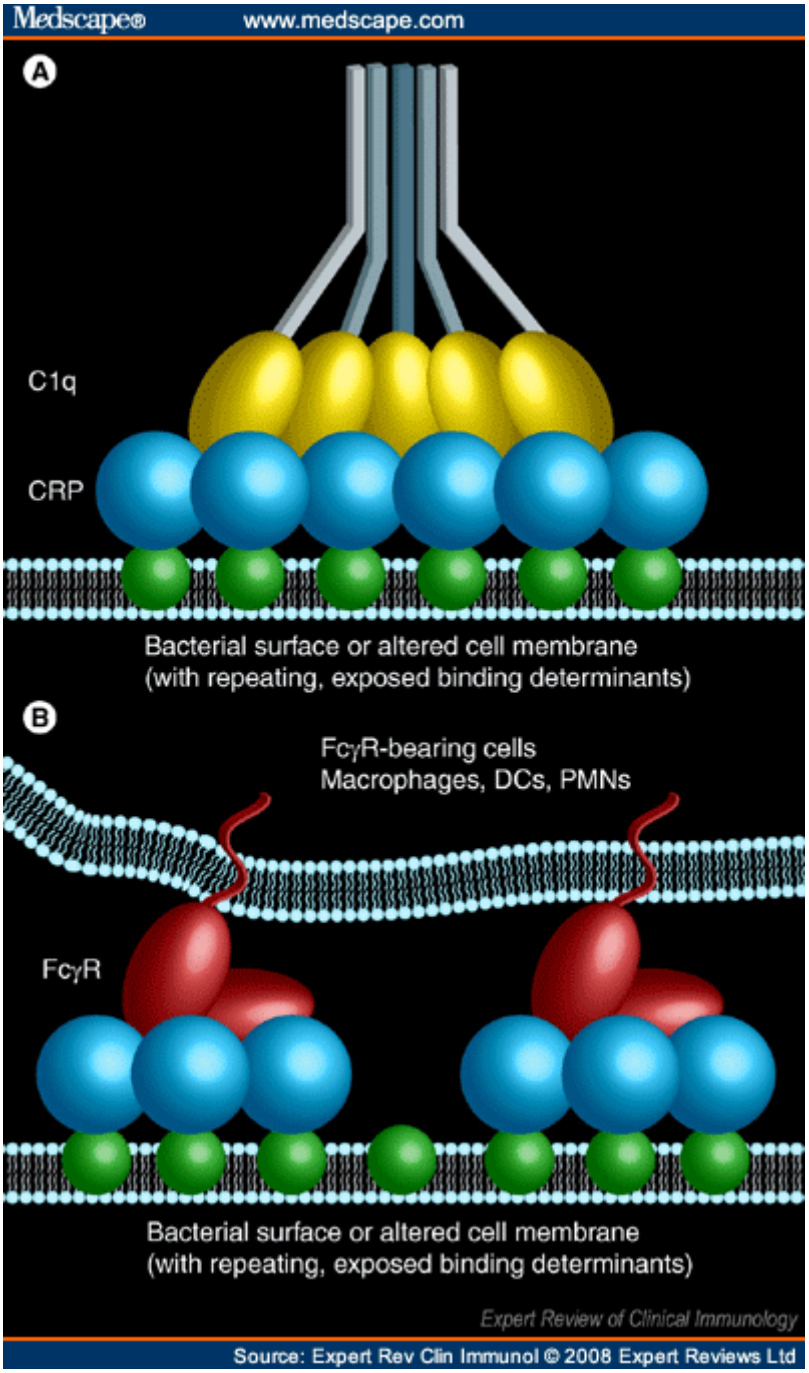
هذه المعقدات بدورها تستطيع أن تفعل نظام المتتمة من خلال الارتباط مع C1q المكون الرئيسي للسبيل الكلاسيكي للمتممة وبذلك تنشط عملية البلعمة والتخلص من البقايا المتحررة من الخلايا المتأذية .

كم أن ال CRP المرتبط من الممكن أنه يزود بمواقع ارتباط ثانوية للعامل H و بذلك ينظم تفعيل السبيل البديل لنظام المتممة.

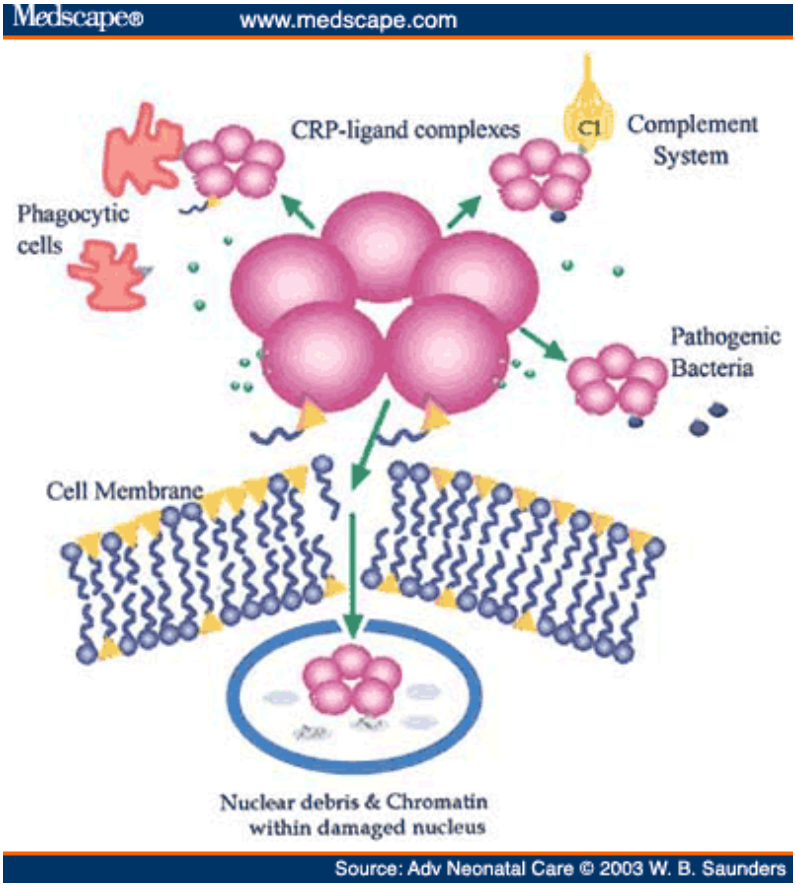
أيضاً هذه المعقدات ترتبط مباشرة مع العدلات والبالعات وتحث الاستجابة الالتهابية وتحرر السيتوكينات (حيث ترتبط مع FcγR الموجود على سطح البالعات أو الخلايا التغصنية أو العدلات)

الأفعال الثانوية ل CRP هي أنه يشابه بعض الخصائص المميزة للأضداد إذ من الممكن أن يساهم في دفاعات المضيف ضد الخمج .[7-13]

والأشكال التالية توضح هذه الأدوار :



[شكل رقم 8: يرتبط البروتين الارتكاسي CRP بالجراثيم وبسطوح الخلايا المتأذية من خلال سطحه – B والذي يحمل مواقع ارتباط للفوسفوكولين ، بينما يرتبط من خلال سطحه- A إما مع C1q مؤدياً بذلك لتفعيل السبيل الكلاسيكي لنظام المتممة ، او مع FcγR الموجود على سطح البالعات أو الخلايا التغصنية أو العدلات[64]]



[شكل 9 رقم : إن دور البروتين الارتكاسي في المناعة الطبيعية يتضمن الارتباط بالفوسفوكولين الموجود على سطوح الجدر الخلوية للعديد من الجراثيم والفطور إضافة لدوره كطاهية تسم الجراثيم والخلايا المتأذية والبقايا النووية وتحضرها لعملية البلعمة كما يرتبط مع C1 المكون الرئيسي لسبيل المتممة الكلاسيكي والذي يفعل عملية البلعمة[25]]

- طرائق مقايسة البروتين الارتكاسي CRP

توجد العديد من الطرق التحليلية المستخدمة في قياس مستوى ال CRP في المصل منها :[65-66]

1- الإليزا (المقايسات المناعية المرتبطة بالأنزيم): وهي مقايسة عالية الحساسية وهي أكثر المقايسات حساسية حيث تبلغ حساسيتها 0.007 mgIL

2- طريقة الفلورة المناعية Immunofluorescence assay :

يعتمد الاختبار طريقة الساندويش حيث يمزج المصل مع الوقاء الحاوي على الأضداد المفلورة(أضداد فأرية) فترتبط هذه بدورها مع مستضدات ال CRP الموجودة في المصل ومن ثم

يوضع المزيج في البئر الموجود على الأداة الخاصة بالاختبار ويرحل على شريط من النتروسيللوز بالخاصية الشعرية ليرتبط المعقد ضد –مستضد مع ضد الCRP المثبت على الشريط الخاص بالاختبار(أضداد مأخوذة من مصل الأرنب).

كثافة الأضداد المفلورة تعكس تركيز ال CRP في العينة مقدرا بالملغ / ل وحساسية هذه الطريقة 0.1mglL

4- طريقة قياس العكارة المناعية:.وهي تقيس العكر الناتج عن تشكل المعقد ضد مستضد ضوئياً بطريقة النقطة النهائية ويتم حساب تركيز البروتين الارتكاسي في العينة المدروسة من خلال منحني بياني مرسوم اعتماداً على مقايسات سلسلة معيارية معلومة التركيز وحساسية هذه الطريقة 0.15 mglL

3- Nephelometry : تعتمد هذه الطريقة على تراص جزيئات اللاتكس حيث يمزج ممدد من العينة المدروسة مع وقاء يحتوي على جزيئات اللاتكس المغطاة بأضداد فأرية وحيدة النسيلة للCRP ومن ثم يرتبط مستضد ال CRP مع الضد المغطى بجزيئات اللاتكس ويتشكل معقد ضد – مستضد

تقاس كمية الضوء المتبعثر عن طريق جهاز (**Dade Behring Nephelometer II Analyzer System (BNII)**) ويتم حساب تكيز الCRP باستخدام منحني معياري ، حساسية هذه الطريقة 0.2 mglL.

ـالآلية الالتهابية في التصلب العصيدي :

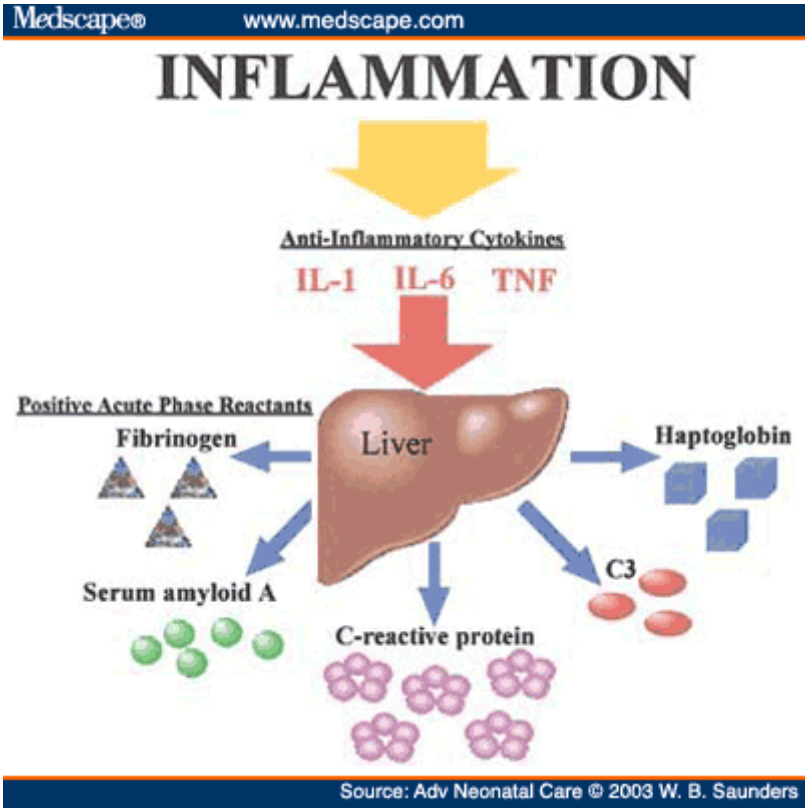
تلعب الآليات الالتهابية دور مهم في الآلية الإمراضية للتصلب العصيدي .فالتصلب العصيدي هومرض متقدم ينشأ بسبب سوء وظيفة البطانة و الالتهاب [14-15]

ففي الالتهابات تلتصق الكريات البيض بخلايا البطانة الوعائية و هذا يتبعه تفاعل ما بين هذه الخلايا و ما بين السيتوكينات الالتهابية

وهذا يلعب دور في كل مراحل التصلب العصيدي من نشوءه حتى تطوره و أخيراً حتى تطور المتلازمة الإكليلية الحادة [14-16-17-18]

وقد تبين أن العملية الإلتهابية في أمراض القلب الإقفارية ليست محصورة في اللويحات العصائدية بل هي عملية التهابية جهازية تبدأ بتفعيل الكريات البيض لتؤدي بدورها إلى تحرر السيتوكينات الالتهابية والتي تشمل الإنترلوكين -1 والإنترلوكين - 6 والعامل المنخر الورمي tumer necrosis factor .

وعندما تؤثر هذه السيتوكينات في الكبد تؤدي إلى تحرر بروتينات الطور الارتكاسي الحاد وتشمل الأميلوئيد المصلي A والبروتين الارتكاسي CRP والفيبرينوجين وبروتينات المتممة .



[شكل رقم 10: إنتاج بروتينات الطور الحاد : يحدث الالتهاب بسبب الخمج أو بسبب الأذية النسيجية ويؤدي لإنتاج السيتوكينات الالتهابية والتي تتضمن الانترلوكين-1والانترلوكين-6والعامل المنخر الورمي وهذه السيتوكينات تحث الكبد على زيادة تصنيع وتحرير بروتينات الطور الحاد .[25]]

- CRP والآلية الإمراضية للتصلب العصيدي:

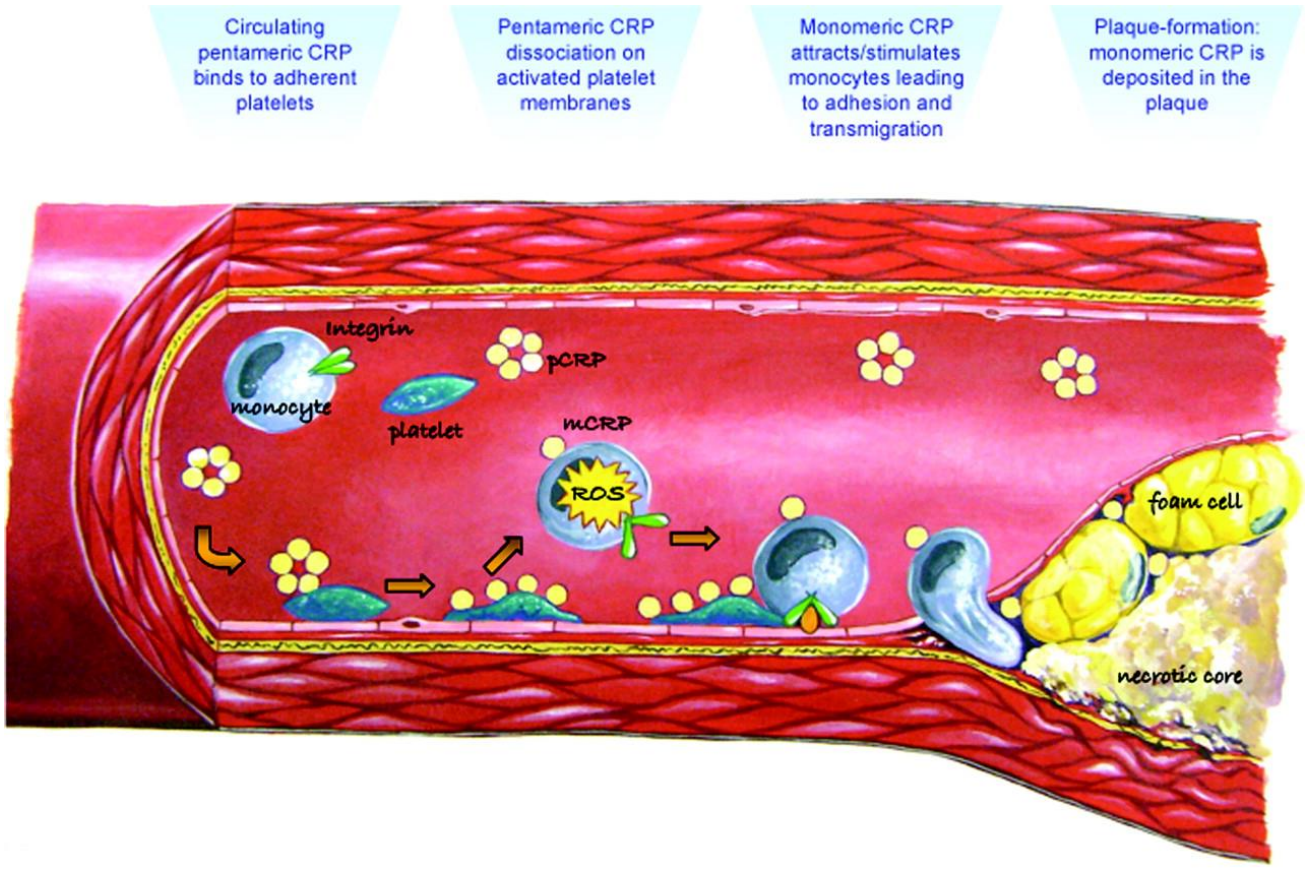
البروتين الارتكاسي CRP له دور كبير كوسيط التهابي هام و يلعب دور مهم في الآلية الإمراضية للتصلب العصيدي عن طريق تفعيل خلايا البطانة الوعائية و تعزيز المركب الإلتهابي في التصلب العصيدي.[19-20]

كما يظهرأن الCRP يعزز تعبير جزيئات الاتصاق (التفاعل السريع لجزيئات الالتصاق و مركباتها يؤثر تأثيراًشديداً في التصاق الكريات البيض بالبطانة الوعائية خلال العمليات الالتهابية[19-20])

على خلايا البطانة الوعائية البشرية وينقص من إفراز النتريك أسيد من الخلايا البطانية (حيث تظهر دراسات أخرى مجموعة متنوعة من التأثيرات ل CRP كزيادة التعبير عن جزئيات الالتصاق وتثبيط اصطناع ال NO) ويعزز الموت الخلوي المبرمج ويزيد مستوى الإندوتلين (وهو عديد ببتيد يصنع في البطانة الوعائية والخلايا العضلية الملساء وزيادة تراكيزه تشكل عامل خطورة في الأمراض القلبية الوعائية).[21]

تلتصق الصفيحات بالبطانة الوعائية المتأذية ويرتبط البروتين الارتكاسي CRP بالفوسفوكولين الموجود على سطح الصفيحات ويتحول من الشكل الخماسي الحلقي إلى الشكل المفرد وهذا بدوره يفعل الوحيدات الجائلة حيث ينشط مستقبلات الإنتغرين ويؤدي بذلك إلى التصاق الوحيدات بالمستقبلات على سطح الخلايا البطانية ومن ثم تهاجر الوحيدات لداخل البطانة الوعائية وهناك تتمايز الوحيدات إلى بالعات والتي تتحول من خلال قبطها LDL المؤكسد (حيث تتميز بداية الآفة العصيدية بأكسدة ال LDL وتحويله إلى LDL مؤكسد) إلى خلايا رغوية تتراكم في اللب الشحمي للويحات العصائدية [24]

كما يترسب البروتين الارتكاسي في اللويحات العصيدية التصلبية بشكله المفرد .والشكل التالي يوضح ذلك :



[شكل رقم 11: الآلية الإمراضية في التصلب العصيدي] [28]

وأثبتت بعض الدراسات الحديثة أن المستويات المصلية الأعلى لCRP تلعب دور في زيادة خطورة الحوادث الإكليلية لدى المرضى الذين لديهم خناق صدر مستقر أو غير مستقر[22-23]كما تتعلق بالإنذارعلى المدى القريب أو البعيد لدى مرضى المتلازمات الإكليلية الحادة [24]

- البروتين الارتكاسي الالتهابي والأمراض القلبية الوعائية

دراسات باكرة اقترحت علاقة إنذارية ما بين استمرارالمستوى المرتفع لCRP وما بين الإنذاربعد احتشاء العضلة القلبية الحاد، و بعد المتلازمة الإكليلية الحادة.[7]

وهناك دراسة أوربية أجريت على مرضى خناق صدر مستقر أو غير مستقر لفتت الانتباه إلى الأهمية الإنذارية لمعايرات كهذه بالنسبة للأمراض الإكليلية المستقبلية [7]

توفر المقايسات الروتينية عالية الحساسية ل CRP أتاحت المجال لسيل من الدراسات التي برهنت على العلاقة الإنذارية ما بين زيادة انتاج ال CRP و ما بين الحوادث الخثارية الشريانية المستقبلية و التي تتضمن الحوادث الإكليلية – النشبة - و تطور أمراض الأوعية المحيطية [7-29]

تلعب الآلية الالتهابية دور أساسي في داء التصلب العصيدي حيث تساهم بدور محوري في جميع المراحل بدءاً من مرحلة البدء ومن ثم التطور وانتهاءً بحدوث الاختلاطات بانفجار العصيدة وحدوث المتلازمة الإكليلية الحادة ACSونظراً لتلك العلاقة فقد وجد أن مستوى الواسمات الالتهابية يرتفع في البلاسما بما يتماشى مع فعالية الداء العصيدي الالتهابي [33]

وبالفعل فقد سجلت أول حالة عام 1940 ارتفع فيها المستوى المصلي للبروتين الارتكاسي CRP عند المصابين بالمتلازمة الإكليلية الحادة ACS وقد ترافق هذا الارتفاع مع سوء الإنذار عند المرضى ذوي المستويات الأعلى من البروتين الارتكاسي CRP[34][35]

وكانت دراسة MRFIT (multiple Risk Factor intervention) قد قدمت دليل توقعي للعلاقة بين مستوى البروتين الارتكاسي CRP وخطر تطور الأمراض القلبية الوعائية ففي هذه الدراسة تبين أن المرضى ذوي المستويات الأعلى من CRP كانت لديهم أربعة أضعاف خطورة إضافية لحدوث الوفاة الناجمة عن الأمراض الإكليلية مقارنة مع الأشخاص ذوي المستويات المنخفضة [36]

ومنذ بدء هذه التقارير تم إجراء ما يزيد عن 25 دراسة مستقبلية عن العلاقة ما بين المستوى المصلي للبروتين الارتكاسي وزيادة حدوث الأمراض الإكليلية عند الاشخاص الذين يبدون أصحاء سريرياًحيث أشارت النتائج إلى أنه بالإضافة لزيادة حدوث احتشاء العضلة القلبية [41][44] والنشبة الدماغية [40][42] كانت المستويات المصلية الأعلى لCRP تترافق مع زيادة خطر حدوث الوفاة القلبية الإكليلية [36][43]،الداء الوعائي المحيطي[44] والوفاة المفاجئة[45] وقد لوحظت هذه العلاقة عند الرجال والنساء[46 -37-36] والمجموعات العرقية المختلفة (-39-38-31 -48 [43-47])

كذلك لوحظ في الدراسات التوقعية الكبيرة مثل دراسة Framingham heart study أن المستويات الأعلى من البروتين الارتكاسي تترافق مع زيادة الخطورة القلبية الوعائية بغض النظر عن عوامل الخطورة الأخرى [51]

كما بينت هذه الدراسات أن المستوى المصلي للبروتين الارتكاسي التفاعلي يزود بمعلومات إنذارية لخطر حدوث الأمراض القلبية الوعائية أكثر مما تقدمه مستويات الشحوم وأكثر من عوامل الخطورة الأخرى 0[49]

وفي دراسة Minna Soinio والتي أجريت في فلندا عام 2006 بعنوان (البروتين الارتكاسي عالي الحساسية ونسبة الوفيات بالأمراض القلبية الإكليلية لدى مرضى الداء السكري نمط 2) تبين أن المرضى مع hS- CRP>3mglL لديهم نسبة الخطورة الأعلى للوفاة بالأمراض القلبية الإكليلية مقارنة مع المرضى الذين كان لديهم hS-CRP ≤3mglL

وقد أجريت هذه الدراسة على 1095 مريض داء سكري نمط2 أعمارهم بين 45-65 سنة والمدة الوسطية للإصابة بالسكري لديهم 8 سنوات وقد تمت متابعة هؤلاء المرضى لسبع سنوات للتحقق من نسبة الوفيات بالأمراض القلبية الإكليلية ونسبة حدوث احتشاءات العضلة القلبية الحادة لديهم خلال هذه الفترة وعلاقة ذلك بالhS-CRP.

وقد استنتجت هذه الدراسة أن الhS-CRP عامل خطورة مستقل للوفاة بمرض القلب الإكليلي عند المرضى السكريين من النمط 2 .[54]

وقد جرت المصادقة على استخدام hs-CRP في المجموعات متوسطة الاختطار من قبل رابطة القلب الاميركية AHA و CDC

وبمراجعة شاملة أخيرة لعلامات الاختطار الحديثة من الأكاديمية الوطنية للكيمياء الحيوية السريرية نجد أن hsCRPهو علامة الاختطار الصاعدة الوحيدة ذات الخصائص الملائمة جداً للاستعمال السريري .ولكن يبقى الأكثر أهمية ما ظهر في:JUPITER
(Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)
(تبرير استعمال الستاتينات في الوقاية الأولية: تجارب تقيِّم عقار الروزوفاستاتين)

والتي قيمت عشوائياً الأشخاص الذين بدوا أصحاء وكان تركيز ال hS-CRP لديهم على الأقل 2mglL و كان تركيز LDL لديهم لا يُرشِّحُهم للمعالجة بالستاتينات (أقل من 130 ملغ/ دل) ؛ لقد أدرج الباحثون في جوبيتر JUPITER 17802 شخصاً من الرجال والنساء حيث تمت مقارنة النتائج بين إعطاء مركب الروزوفاستاتين20 مغ /يوم مقابل الدواء الغفل

وقد تم إيقاف الدراسة بعد فترة متابعة 1.9 سنةلأن مركب الروزوفاستاتين قد استطاع إنقاص المستوى المصلي لليبوبروتين منخفض الكثافة بمقدار 50% وأنقص المستوى المصلي للبروتين الارتكاسي بمقدار 37% الأمر الذي انعكس بتناقص الاحتشاء بنسبة 55%؛ وتناقص السكتة الدماغية بنسبة 48 %؛ وتناقصت الحاجة إلى جراحة المجازات أو تقويم الأوعية جراحياً angioplasty بنسبة 46%؛ ولقد تناقصت مجمل أسباب الوفاة بنسبة 20%؛ وكان تناقص اختطار الحوادث القلبية الوعائية متماثلا في الرجال والنساء. كذلك لوحظ تناقص بنسبة 43% في خثرة الوريد العميق العرضية وفي الصمة الرئوية . كما ارتبط استخدام الروزوفاستاتين بتراجع

الحوادث القلبية الوعائية في كل المجموعات الفرعية التي جرى تقييمها .استفاد السكان السود واللاتينيون من المشاركة بشكل خاص بالإضافة إلى المشاركين من البيض.[62]

كذلك كان للمستوى المصلي للبروتين الارتكاسي أهمية كبيرة في تصنيف الخطورة عند مرضى المتلازمة الاستقلابية [51-50]

فقد أظهرت دراسة Mohamed Abu-Farha وآخرين والتي أجريت في الكويت عام 2104على 379 شخص بالغ من العرب الذين يعيشون في الكويت وجود علاقة إيجابية قوية بين ارتفاع مستو يات البروتين الارتكاسي التفاعلي عالي الحساسية hS-CRP ووزيادة مكونات المتلازمة الاستقلابية وارتفاع احتمال وجودها لدى الشخص وقد أكدت نتائج هذه الدراسة على تعزيز استخدام ال hS-CRP كواسم جيد للدرجات المنخفضة من الالتهاب كما أكدت على ارتباطه القوي بالمتلازمة الاستقلابية لدى العرب .[52]

وفي دراسةChei CL وآخرين والتي أجريت عام 2011 في اليابان على 261 حالة سكتة دماغية كان هناك علاقة إيجابية بين ارتفاع مستويات hS-CRP وحدوث حالات السكتة الدماغية وقد اعتبرت هذه الدراسة وجود قيمة كبيرة للhS-CRP كمؤشر توقعي لحدوث حالات السكتة الدماغية لدى الرجال والنساء اليابانيين في منتصف العمر كانت هذه العلاقة الإيجابية بين الhS-CRP والسكتة الدماغية الإقفارية ولم يكن هناك علاقة بين الhS-CRP والسكتة الدماغية النزفية .[53]

وفي دراسة David AMorrow وآخرين 1998 والتي أجريت على 437 مريض مقبولين بحالة خناق صدر غير مستقر أواحتشاء عضلة قلبية حاد بدون موجة Q في 45 مركز معالجة بأمريكا

كان هناك قيمة إنذارية كبيرة لCRP على المدى القصير وذلك بالنسبة لمعدل الوفيات على المدى القصيرلدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة وهذه الدراسة تدعم استخدام معايرة الCRP مع التروبونين T لتقييم أكثر شمولية لدرجة خطورة الوفاة المبكرة على المدى القصير لدى هؤلاء المرضى . حيث كانت نسبة الوفيات الأقل للمرضى مع تروبونين سلبي و CRP ≥15.5mglL[59]

الدراسة العملية

هدف الدراسة :

دراسة مستويات hS-CRP عند مرضى خناق الصدر غير المستقر ودراسة العلاقة بين مستويات ال hS-CRP والإنذار لدى هؤلاء المرضى .

المواد و الطرق :

الجمهرة المدروسة:

معايير الإدخال :

شملت الدراسة 75 مريض خناق صدر غير مستقرمقبولين في الشعبة القلبية في مشفى الأسد الجامعي والمواساة الجامعي وقد تم وضع التشخيص بناءً على ما يلي :

- القصة المرضية :

الألم الصدري الضاغط الذي يصفه المريض برباط حول الصدر أو ثقل على مركز الصدر ويتخذ شكل الألم الحقيقي أكثر من كونه مجرد إنزعاج في الصدر (وضع قبضة اليد على جدار الصدر تشير الى نقص التروية القلبية كمنشأ للألم)،ينتشر الألم إلى الكتفين والطرفين العلويين والعنق والفك و يحدث أثناء الراحة أو النوم ويستمر لأكثر من 10 دقائق (يشاهد الألم الصدري الذي يستمر لساعات في احتشاء العضلة القلبية الحاد).

- تخطيط القلب الكهربائي ECG : أجري ECG لجميع المرضى عند الدخول إلى قسم الإسعاف ويومياً خلال فترة الاستشفاء لكشف أي تبدلات تخطيطية جديدة
- الواسمات القلبية الحيوية المصلية (CK-LDH-CKMB-Troponin)
- تم اعتبار المرضى مصابين بفرط ضغط الدم في حال وجود ضغط انقباضي ≤139 مم زئبقي و ضغط انبساطي ≤89 مم زئبقي أو تناول خافضات ضغط الدم وفيما يلي تصنيف للضغط الدموي عند البالغين

حسب توصيات الجمعية الأوربية لأمراض القلب لتدبيرارتفاع الضغط الشرياني 2003[1]

التصنيف	الضغط الانقباضي	الضغط الانبساطي
الضغط المثالي Optimal	١٢٠	٨٠
الضغط الطبيعي Normal	١٣٠ أو أقل	٨٥ أو أقل
الضغط فوق الطبيعي H. Normal	١٣٠-١٣٩	٨٥-٨٩
ضغط مرتفع من الدرجة الأولى Grade-1	١٤٠-١٥٩	٩٠-٩٩
ضغط مرتفع من الدرجة الثانية Grade-2	١٦٠-١٧٩	١٠٠-١٠٩
ضغط مرتفع من الدرجة الثالثة Grade-3	١٨٠ أو أعلى	١١٠ أو أعلى

جدول رقم 3 : تصنيف الضغط الدموي عند البالغين

معايير الاستبعاد :

1- احتشاء قلب خلال الأشهر الثلاثة السابقة للدراسة .

2- قصور كلوي حاد أو مزمن (كرياتينيين >1,5)

3- التهابات الكبد (WBC-AST-ALT أعلى من الحدود السوية بالإضافة للقصة المرضية والفحص السريري)

4-جراحة حديثة خلال الشهرين السابقين للدراسة .

5- استخدام خافضات الشحوم من زمرة الستاتينات خلال الشهر السابق للدراسة .

6-تناول مثبطات المناعة أو الستيروئيدات القشرية لمدة زمنية طويلة .

7- المرضى السكريين .

8- المرضى الذين لديهم البروتين الارتكاسي CRP>10ملغ / ل .

9- مرضى احتشاء العضلة القبية الحاد تم استبعادهم سريرياً ومخبرياً (troponin -CKMB--LDH-CK مرتفعة فوق الحدود السوية لديهم).

المخطط الزمني للبحث :عام ميلادي كامل من آذار 2013 حتى آذار 2014 .

مكان الدراسة :

الشعبة القلبية في مشفى الأسد الجامعي والمواساة الجامعي والمخبرالمركزي في مشفى المواساة الجامعي .

المتثابتات المدروسة :

1- البروتين الارتكاسي CRP

2- البروتين الارتكاسي عالي الحساسية hS-CRP

3- الكولسترول الكلي Total Cholesterol

4-الشحوم الثلاثية TG

5- البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL

6- البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL

7- تعداد الكريات البيض WBC

8- سكر الدم Glucose

9- البولة Urea

10- الكرياتينين Cr

11- ناقلة أمين الألانين ALT

12- ناقلة أمين الأسبارتاتAST

13-- CKMB

14- CK

15- LDH

16– التروبونين-T

العينات المدروسة والطرق المخبرية:

تم العمل على عينات من الدم الوريدي حيث استخدمت تقنية الانابيب المخلاة من الهواء واستعملت أنابيب جافة (لاتحتوي على مانع تخثر) حيث تم فصل المصل بعد التثفيل وتوزيعه في أنابيب إبيندروف وحفظه في الدرجة (20C-)إلى حين إجراء المقايسات .

أخذت عينة الدم قبل البدء بالمعالجة عند دخول المريض إلى قسم الإسعاف وذلك بعد استجواب المريض وفحصه ووضع التشخيص المبدئي وذلك من أجل معايرة البروتين الارتكاسي عالي الحساسية والبروتين الارتكاسي العادي

وتم إجراء التحاليل التالية (CKMB-TroponinT-CK-LDH) على هذه العينة

أخذت عينة دم أخرى على أنبوب يحتوي على مانع تخثر EDTA عند دخول المريض لقسم الإسعاف من أجل إجراء تعداد الكريات البيض WBC

كما أخذت عينة دم أخرى على الريق بعد صيام (12-14) ساعة من أجل معايرة السكر والكولسترول الكلي والشحوم الثلاثية وLDL وHDL كما تم إجراء باقي المعايرات على هذه العينة (Urea-Cr-ALT-AST)

قيست المستويات المصلية لتراكيز الكوليستيرول وثلاثي الغليسريد باستخدام عتائد جاهزة kits ، تعتمد الطرق الأنزيمية الكاملة ، مهيأة من قبل شركة روش Roche تم القياس على جهاز التحليل الآلي Hitachi (912) لقياس مستويات الـ HDL استخدمنا عتائد جاهزة تعتمد الطرق الأنزيمية اللونية المتجانسة (HDL plus) Homogeneous Enzymatic Colorimetric Test مهيأة من قبل شركة روش، وتم القياس على جهاز التحليل الآلي Hitachi (912) تم حساب تراكيز الـ LDL بالاعتماد على معادلة Friedwald :

$$LDL=TC-(HDL+TGl5)$$

على ألا تزيد قيمة الـ TG في العينة عن 400 مغ /دل.

تمت باقي المقايسات على جهاز تحليل كيمياء آلي HITASHI 704

وذلك باستخدام كيتا ت جاهزة لشركة روش وشركة أوديت وشركة SMC .

مقايسة البروتين الارتكاسي CRP :

جمع الدم على أنبوب جاف، وبعد حوالي ربع ساعة نبّذت الأنابيب، وعزل المصل الطافي وحفظ بالدرجة

-20°م، إلى أن أجري عليه اختبار الCRPالعادي وعالي الحساسية .

تم الكشف عن الـCRP في مصول المرضى باستخدام المقايسة المناعية العكرية Turbidimetric Immunoassay باستخدام عتيدة لشركة Roche (تم استبعاد المرضى الذين كان لديهم CRP العادي > 10 ملغ/ ل)
يعتمد مبدأ الكشف حسب هذا العتيدة على تفاعل أضداد الـ CRP المقترنة مع الجزيئات الدقيقة للاتكس مع مستضد الـ CRP الموجود في العينة المصلية المفحوصة فيتشكل معقد مستضد- ضد، يقاس العكر التالي لتشكل المعقد السابق بواسطة مقياس العكر، وباستخدام المحلل الآلي Hitachi

مقايسة البروتين الارتكاسي عالي الحساسية hS-CRP:

تمت المقايسة بطريقة الفلورة المناعية Immunofluorescence assay وذلك على جهاز الفلورة-I Chroma باستخدام كيتات جاهزة من شركة المجموعة الطبية للتجهيزات الطبية والمخبرية MGC

وقد تم ضبط جودة الاختبار باستخدام كونترول داخلي .

يعتمد الاختبار طريقة الساندويش حيث يمزج المصل مع الوقاء الحاوي على الأضداد المفلورة (أضداد فأرية) فترتبط هذه بدورها مع مستضدات ال CRP الموجودة في المصل ومن ثم يوضع المزيج في البئر الموجود على

الأداة الخاصة بالاختبار ويرحل على شريط من النتروسيللوز بالخاصية الشعرية ليرتبط المعقد ضد – مستضد مع ضد الCRP المثبت على الشريط الخاص بالاختبار (أضداد مأخوذة من مصل الأرنب).

كثافة الأضداد المفلورة تعكس كمية ال CRP في العينة وتقرأ على جهاز الأيكروما الذي يعطينا تركيز ال CRP في العينة مقدرا بالملغ / ل .

مجال القياس :L l mg 10 – 0.1

شكل رقم 12: جهازأيكروما المستخدم للمقايسة بطريقة الفلورة المناعية والأداة والوقاء المستخدم في المقايسة.

موجودات الكيت :

الشريط الخاص بالاختبار : العدد 25 ويحفظ بدرجة حرارة من (4 – 30) درجة مئوية .

شريحة الكترونية يوجد عليها منحني المعايرة الخاص بالكيت .

علبة تحتوي على 25 كبسولة وقاء وهي عبارة عن مادة الفلورة + الاضداد النوعية تحفظ بدرجة حرارة البراد من (2-8) درجة مئوية بعيداً عن الضوء المباشر من أجل الحفاظ على فعالية مادة الفلورة .

طريقة العمل :

1- نخرج كبسولات الوقاء بعدد التحاليل من البراد ونضعها بدرجة حرارة الغرفة من (20-30) درجة مئوية لمدة 20 دقيقة أيضاً الشريط في حال كان داخل البراد نتركه بدرجة حرارة الغرفة لمدة 20 دقيقة .

2- نثقب غطاء كبسولة الوقاء .

3- نأخذ 10 ميكروليتر من عينة المريض ونضعها في كبسولة الوقاء الخاصة للتحليل .

4- نمزج بشكل جيد لمدة لاتتجاوز 30 ثانية .

5- نأخذ من مزيج العينة 75 ميكروليتر ونضعها في الحفرة الصغيرة الموجودة على الشريط الخاص بالاختبار

6- ثم تتم القراءة مباشرة في الجهاز لتظهر النتيجة بعد 3 دقائق لأن الحضن مبرمج من الشركة داخل الجهاز .

الدراسة الإحصائية : نمط الدراسة دراسة حشدية مستقبلية وقد تمت الدراسة الإحصائية باستخدام الحاسوب وفق برنامج Microsoft Exel حيث تم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمتثابتات المدروسة وتمت المقارنة بين المتثابتات باستخدام اختبار T-test من أجل $P \leq 0.05$

تم استخدام الاستبيان التالي للحصول على المعلومات السابقة :

استمارة الاستبيان

المشفى :.....رقم الاضبارة .....العنوان.....

اسم المريض :.....رقم الهاتف.....

الجنس :..... العمر :.....

التدخين :

مدخن : نعم ☐ لا ☐

إيقاف التدخين لأقل من 6 أسابيع : نعم ☐ لا ☐

التشخيص:.....

القصة المرضية :.....

السوابق الشخصية :.....

السوابق الدوائية :.....

<u>الفحوص المخبرية :</u>

hS-CRP.....CRP.....

TC..... TG.....

HDL ..... LDl.....

Glucose..... WBC.....

ALT..... AST.....

Urea..... Cr.....

CK..... LDH.....

troponin..... CK-MB.....

الحالة عند التخريج.....

الحالة خلال فترة المتابعة.....

معلومات أخرى .....

استمارة الموافقة المستنيرة

رقم الإضبارة: .....

التاريخ: .....

عنوان الدراسة:عيار البروتين الإرتكاسي التفاعلي عالي الحساسية hS-CRP ودراسة أهميته عند مرضى خناق الصدر غير المستقر

- أؤكد أني قرأت (أو قُرئ علي) وفهمت المعلومات الخاصة بالدراسة، وأُتيحت لي الفرصة لطرح أي أسئلة خاصة بالدراسة واشتراكي فيها.
- أفهم أن لي مطلق الحرية في الإشتراك أو عدم الإشتراك في الدراسة، وأن من حقي الانسحاب من الدراسة في أي وقت أريده دون إبداء أية أسباب، وبدون أن يؤثر قراري هذا على الرعاية الطبية التي أتلقاها، ودون أي مؤاخذة قانونية لانسحابي من الدراسة.
- أفهم أن أجزاء من ملفي الطبي قد يتم الاطلاع عليها بواسطة بعض الباحثين في الدراسة، وإني أسمح لأعضاء الفريق الطبي بالاطلاع على هذا الملف.
- أعطي موافقتي على أن تتاح نسخة من مستندات موافقتي على الاشتراك في الدراسة والتي تحتوي معلومات خاصة بي إلى أي فريق طبي أو بحثي قد يساهم بالدراسة أو بنشرها وذلك لأجل متابعة الدراسة فقط.
- أوافق على اطلاع طبيبي الخاص عن اشتراكي في هذه الدراسة.
- أوافق على الاشتراك في هذه الدراسة.
- توفير تفاصيل سير الدراسة لي بعد تماثلي للشفاء.

اسم االمريض : **توقيع المريض:**

اسم الطبيب الطالب للموافقة: **توقيعه:**

النتائج

الجمهرة المدروسة:

شملت الدراسة 75 مريض قسمت من ناحية الجنس إلى مجموعتين :

1- مجموعة الذكور المرضى :

ضمت 47 مريض المتوسط الحسابي لأعمارهم (7.4 ± 57.25) سنة .

2-مجموعة الإناث المرضى :

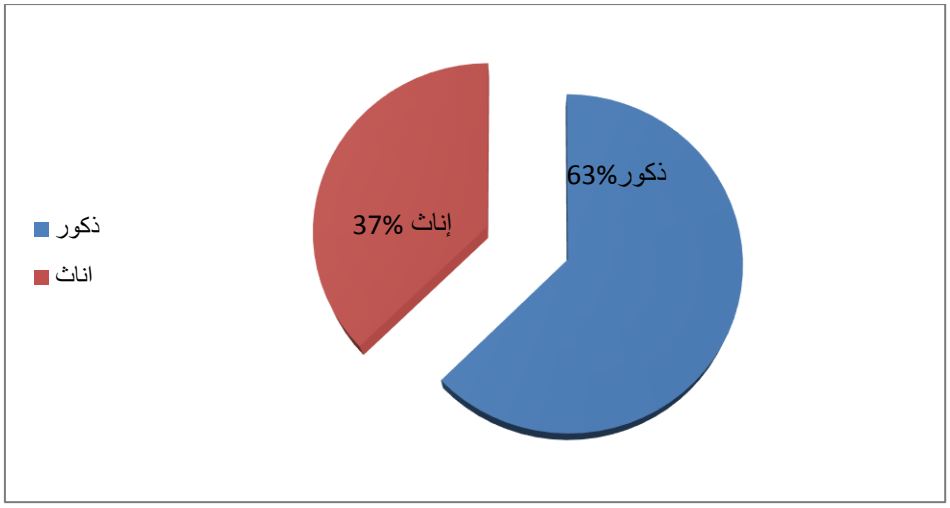
ضمت 28 مريضة المتوسط الحسابي لأعمارهم (8.83± 60.11) سنة .

وقسمت بحسب المشفى إلى :

50 مريض مقبولين في مشفى الأسد الجامعي .

25مريض مقبولين في مشفى المواساة الجامعي .

والمخطط التالي يظهر عدد الإناث والذكور في الجمهرة المدروسة :



شكل رقم 13: توزع المرضى حسب الجنس في الجمهرة المدروسة

وقد تم إجراء التحاليل التالية على العينات المدروسة لتحقيق معايير الاستبعاد :

	n	المتوسط الحسابي لدى أفراد الجمهرة المدروسة	القيم المرجعية [60]
Urea	75	35.45±8.28 mg/dL	10-50(mg/dL)
Cr	75	0.81±0.32(mg/dL)	0.9–1.3(mg/dL)
Glucose	75	97.87±7.14(mg/dL)	74–100(mg/dL)
AST	75	22.85±7.22(U/L)	15–40 (U/L)
ALT	75	21.90±7.00(U/L)	11–40(U/L)
WBC	75	7.68±1.67(× 10^3/mL)	3-10(× 10^3/mL)
CK	75	79.49±26(U/L)	أقل من 144(U/L)
LDH	75	329.79±68.72(U/L)	240-480(U/L)
CKMB	22	15.18±5.92 U/L	7-25(U/L)
Troponin-T	19	0.02±0.04nglL	0-0.1nglmL
CRP العادي	75	2.98±1.83 mglL	0-10 mg l L

جدول رقم 4: التحاليل المجراة على العينات المدروسة لتحقيق معايير الاستبعاد

بالنسبة للواسمات القلبية الحيوية المصلية (CK-LDH-CKMB-Troponin) فقد تمت معايرة CK-LDH عند دخول المريض إلى قسم الإسعاف وأعيدت هذه المعايرات بعد 12-24 ساعة وكانت تجرى يوميا خلال فترة الاستشفاء .

وقد تمت معايرة CKMB لـ22 مريض من مرضى الأسد وأعيدت بعد 12-24 ساعة لهؤلاء المرضى

كما تمت معايرة التروبونين -T لـ19 مريض من مرضى الأسد وذلك لمرة واحدة عند القبول في المشفى

يفترض إعادة معايرة التروبونين بعد 6-12ساعة من بدء الألم الخناقي ولكنه أجري لمرة واحدة عند دخول المريض لقسم الإسعاف وهذا عائد لأسباب مادية

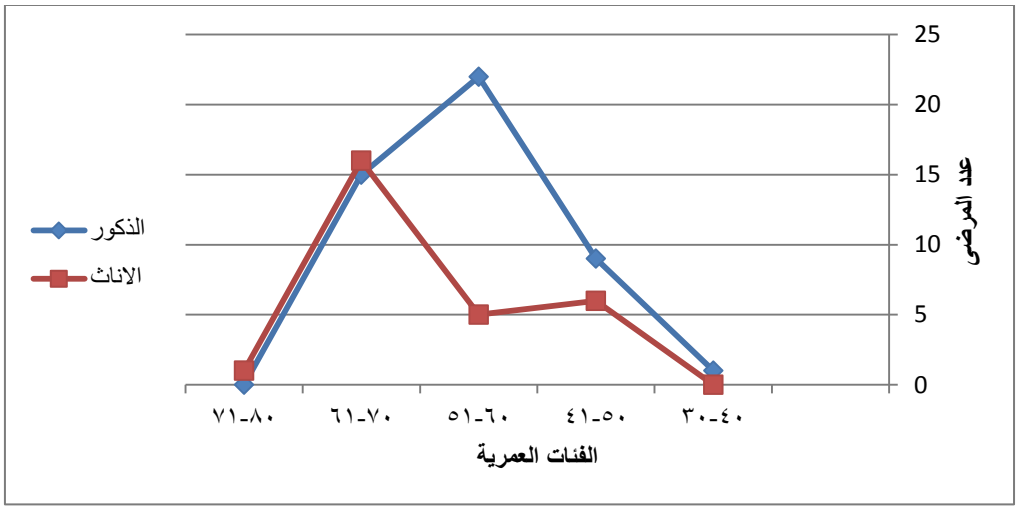
بالنسبة لمرضى المواساة الجامعي لم تتم معايرة الTroponin والCKMB لأي مريض من الجمهرة المدروسة وذلك لأسباب مادية (وقد تم استبعاد حالات احتشاء العضلة القلبية الحاد بالنسبة لهؤلاء المرضى اعتماداً على القصة المرضية وتخطيط القلب الكهربائي و ارتفاع قيم CK-LDH)

وقد تم تصنيف المرضى الذكور والاناث ضمن الفئات العمرية التالية حسب الجدول التالي :

	الذكور	الاناث
المجموعات العمرية	العدد	العدد
30-40	1	0
41-50	9	6
51-60	22	5
61-70	15	16
71-80	0	1

جدول رقم 5 : توزع المرضى بحسب الفئات العمرية

نلاحظ أن الفئة العمرية من 30-40 تضم مريض ذكرواحد ، والفئة العمرية من 41-50 سنة تضم 9 مرضى ذكور و6 مريضات إناث ، والفئة العمرية من 51-60 سنة تضم 22 مريض ذكر و5 مريضات إناث وهي الفئة التي تضم العدد الأكبر من المرضى الذكور ، والفئة العمرية من 61-70 سنة تضم 15 مريض ذكر و16 مريضة أنثى وهي الفئة التي تضم العدد الأكبر من المريضات الإناث ، والفئة العمرية من 71-80 سنة تضم مريضة واحدة . والشكل التالي يوضح ذلك :



شكل رقم 14 : توزع المرضى الإناث والذكور حسب الفئات العمرية

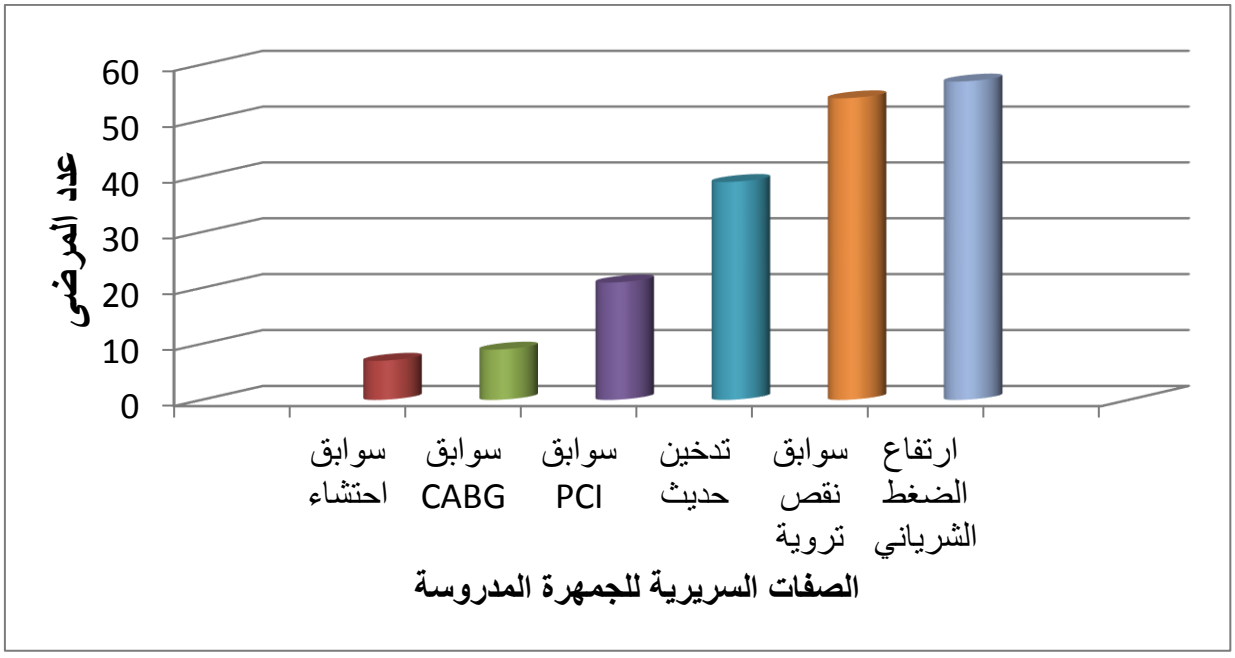
وقد كان عدد المرضى المدخنين في الجمهرة المدروسة 39 مريض وكان عدد المرضى المصابين بارتفاع الضغط الشرياني 57 مريض وعدد المرضى الذين لديهم سوابق احتشاء عضلة قلبية حاد(منذ أكثر من ثلاثة

أشهر) 7 مرضى ، وعدد المرضى الذين كان لديهم سوابق نقص تروية إكليلية 54 مريض ، وعدد المرضى الذين خضعوا سابقاً لتداخل إكليلي عبر الجلد 21 مريض ، وعدد المرضى الذين خضعوا سابقاً لعملية مجازات إكليلية 9 مرضى ، والجدول التالي يظهر ذلك :

	النسبة المئوية	العدد
التدخين الحديث	52%	39
ارتفاع الضغط الشرياني	76%	57
سوابق احتشاء عضلة قلبية (منذ أكثر من ثلاثة أشهر)	9.33%	7
سوابق نقص تروية إكليلية	72%	54
سوابق PCI	28%	21
سوابق CABG	12%	9

جدول رقم 6: صفات الجمهرة المدروسة (n=75)

والشكل التالي يوضح ذلك :



شكل رقم 15: صفات الجمهرة المدروسة

نتائج معايرة الكولسترول والشحوم الثلاثية والبروتين الشحمي منخفض الكثافة والبروتين الشحمي مرتفع الكثافة :

حيث تمت هذه المعايرات لجميع المرضى المشمولين بالدراسة بعد صيام 12-14 ساعة وكانت النتائج كالتالي

- **نتائج معايرة الكولسترول :**

مجموعة المرضى الذكور: بلغ متوسط قيم الكولسترول لدى أفراد هذه المجموعة 41.45 mgldL ± 201.

مجموعة المرضى الإناث: بلغ متوسط قيم الكولسترول لدى أفراد هذه المجموعة 33.22 mgldL ± 203.

كانت قيم الكولسترول عند مجموعة المرضى سواء الذكور أو الإناث ضمن المجال الحدي أي كان هناك ارتفاع بسيط بقيم الكولسترول لدى مجموعة المرضى

وبمقارنة قيم الكولسترول بين مجموعة المرضى الإناث والمرضى الذكور لم نجد فرق إحصائي من أجل

$P \geq 0.05$

- **نتائج معايرة الشحوم الثلاثية :**

مجموعة المرضى الذكور: بلغ متوسط قيم الشحوم الثلاثية لدى أفراد هذه المجموعة206.08 ± 79.17 mgldL

مجموعة المرضى الإناث : بلغ متوسط قيم الشحوم الثلاثية لدى أفراد هذه المجموعة 211.9 ±58.41 mgldL

كانت قيم الشحوم الثلاثية مرتفعة عند مجموعتي المرضى الذكور والإناث

وعند مقارنة المتوسط الحسابي للشحوم الثلاثية بين الذكور والإناث المرضى لم نجد فرق إحصائي

من أجل $P \geq 0.05$

- **نتائج معايرة HDL :**

مجموعة المرضى الذكور : بلغ متوسط قيم HDL لدى افراد هذه المجموعة 37.55 ±9.03 mgldL .

مجموعة المرضى الإناث : بلغ متوسط قيم HDL لدى أفرادهذه المجموعة 39.03 ±7.08 mgldL.

كانت قيم ال**HDL** أقل من الحدود السوية عند مجموعتي المرضى الذكور والإناث

ولدى مقارنة قيم HDL بين المجموعتين لم يكن هناك فرق إحصائي من أجل $P \geq 0.05$

- **نتائج معايرة LDL:**

مجموعة المرضى الذكور: بلغ متوسط قيم LDL لدى افرادهذه المجموعة 129.64 ±38.61 mgldL

مجموعة المرضى الإناث : بلغ متوسط قيم LDL لدى أفراد هذه المجموعة 134.89 ±35.30 mgldL.

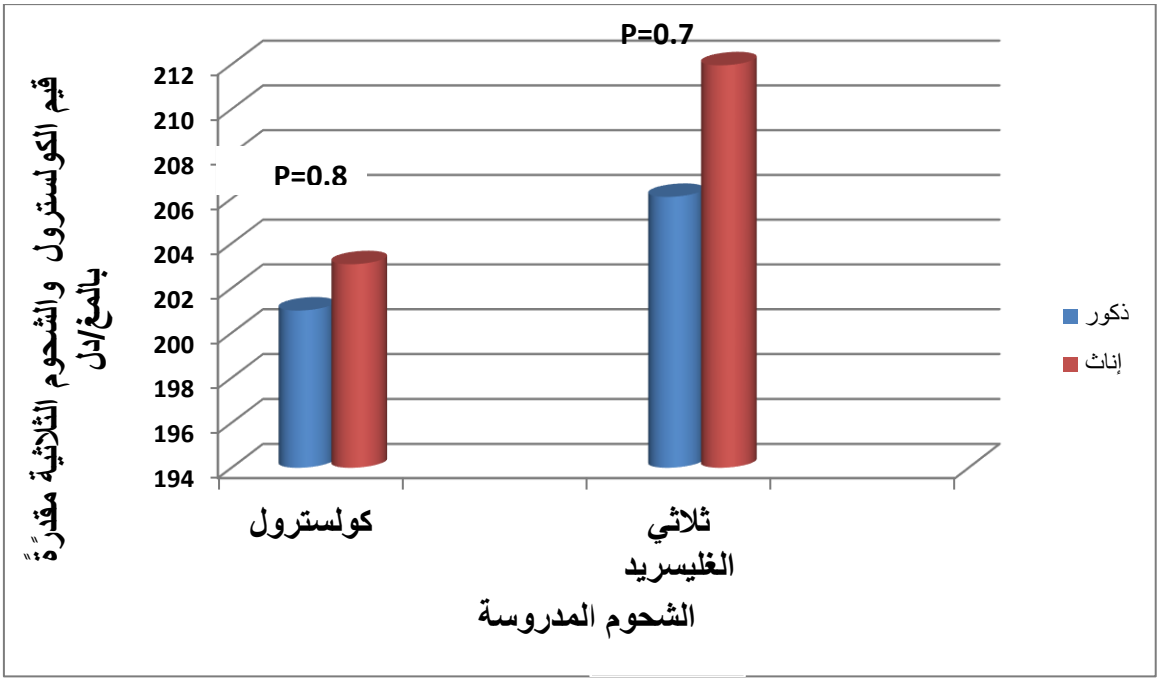
كانت قيم ال **LDL** مرتفعة بشكل بسيط لدى مجموعة المريضات وكانت ضمن الحدود السوية لدى مجموعة المرضى الذكور ولدى مقارنة قيم **LDL** بين المجموعتين لم يكن هناك فرق إحصائي من أجل $P \geq 0.05$

والجدول التالي يظهر النتائج السابقة مع (القيم المرجعية للشحوم في المصل [61]) :

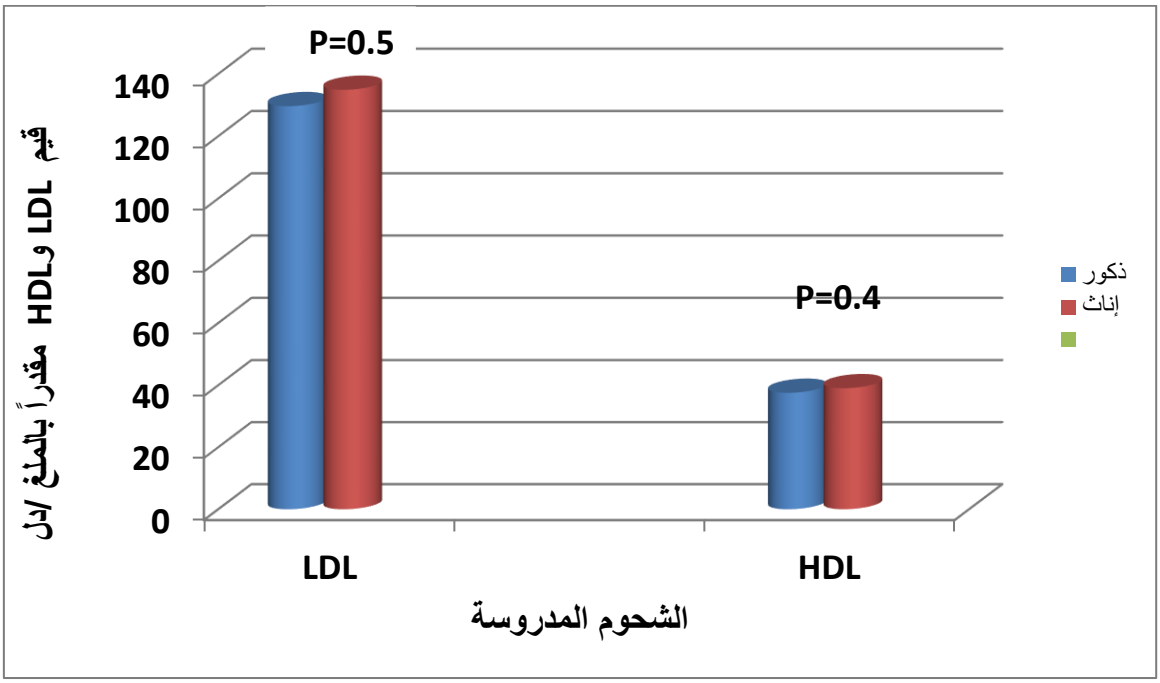
	القيم المرجعية للشحوم في المصل [61]					المتوسطات لدى المرضى الذكور	المتوسطات لدى المرضى الإناث
الكولسترول بالملغ/دل	Desirable 200 >	200–239 Borderline high	240≤ High			201± 41.45mgldL	203.07± 33.22mgldL
الشحوم الثلاثية بالملغ/دل	Normal 150 >	150–199 Borderline high	200–499 High	500≤ Very high		206.08± 79.17mgldl	211.96± 58.41mgldL
البروتين الشحمي منخفض الكثافة بالملغ/دل	Optimal 100> 100–129 Near optimal/above optimal	130–159 Borderline high	160–189 High	190≤ Very high		129.64 ±38.61mgldL	134.89 ±35.30mgldL
البروتين الشحمي مرتفع الكثافة بالملغ/دل	Low 40 >		60≤ High			37.55± 9.03mgldL	39.03± 7.08mgldL

جدول رقم7: نتائج معايرة الشحوم في المصل لأفراد الجمهرة المدروسة مع القيم المرجعية

والمخططات التالية توضح ذلك :



شكل رقم 16: قيم الكولسترول والشحوم الثلاثية لأفراد الجمهرة المدروسة



شكل رقم 17: قيم الLDL وHDL لأفراد الجمهرة المدروسة

تمت دراسة العلاقة بين نتائج تحاليل الشحوم وبين نتائج مقايسة البروتين الارتكاسي عالي الحساسية ووجدنا مايلي :

	مجموعة المرضى الذين كان لديهم hS-CRP <1mglL	مجموعة المرضى الذين كان لديهم hS-CRP(1-3)	مجموعة المرضى الذين كان لديهم hS-CRP>3	
متوسط قيم الHDL ملغ/دل	40.66±3.29	38.06±8.77	38.37±8.07	
متوسط قيم الTG ملغ/دل	195.33±39.83	216.93±84.03	200.48±56.62	
متوسط قيم الLDL ملغ/دل	159.33±29.78	123.58±34.27	135.06±38.57	
عدد المرضى	3	29	43	75

جدول رقم 8 : العلاقة بين نتائج تحاليل الشحوم وبين نتائج مقايسة البروتين الارتكاسي عالي الحساسية

نلاحظ انخفاض متوسط قيم الHDL عند مجموعتي المرضى الذين كان البروتين الارتكاسي عالي الحساسية لديهم ضمن المجال من (1-3)ملغ /ل و (> 3) ملغ /ل

بينما كان متوسط قيم الHDL ضمن الحدود السوية عند مجموعة المرضى الذين كان البروتين الارتكاسي عالي الحساسية لديهم (< 1 ملغ / ل)

ونلاحظ ارتفاع متوسط قيم الTG عند مجموعتي المرضى الذين كان البروتين الارتكاسي عالي الحساسية لديهم ضمن المجال من (1-3)ملغ / ل و (> 3) ملغ /ل

بينما كان متوسط قيم الTG ضمن المجال الحدي للارتفاع عند مجموعة المرضى الذين كان البروتين الارتكاسي عالي الحساسية لديهم (< 1 ملغ / ل)

بالنسبة لمتوسط قيم الLDL فقد كانت مرتفعة عند مجموعة المرضى الذين كان البروتين الارتكاسي عالي الحساسية لديهم (< 1 ملغ / ل)

بينما كانت ضمن المجال الحدي للارتفاع عند مجموعة المرضى الذين كان البروتين الارتكاسي عالي الحساسية لديهم (> 3) ملغ / ل

وكانت فوق الحدود السوية بشكل طفيف عند مجموعة المرضى الذين كان البروتين الارتكاسي عالي الحساسية لديهم ضمن المجال من (1-3)ملغ / ل

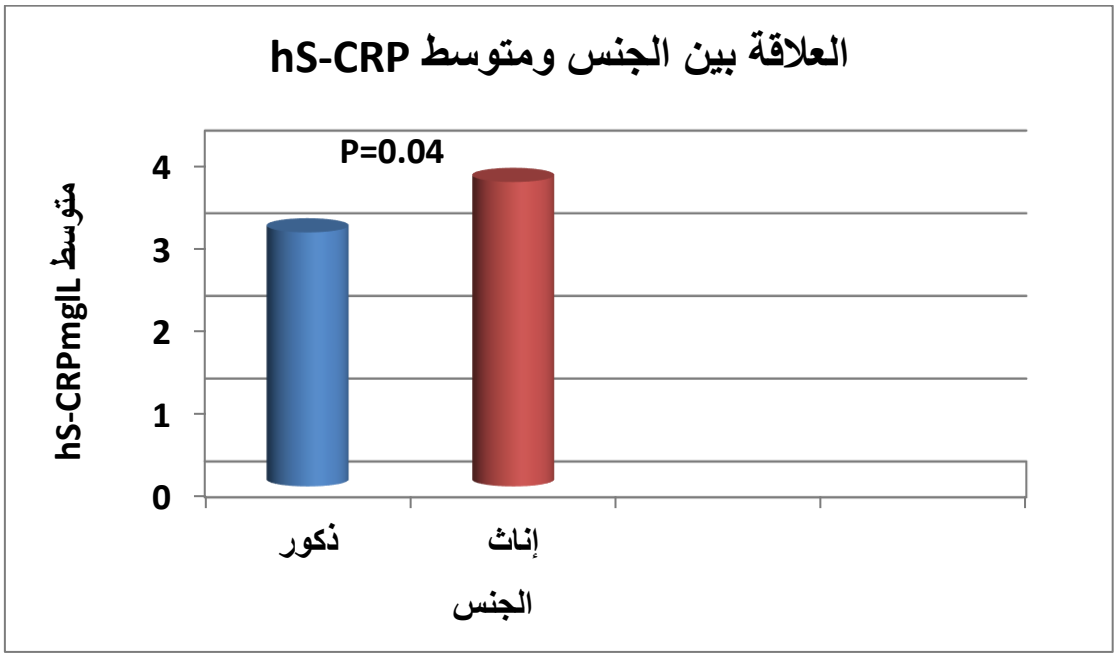
نتائج مقايسة hS-CRP :

بلغ متوسط قيم ال hs-CRP لدى أفراد الجمهرة المدروسة 3.36±1.67 mgIL

بلغ متوسط قيم ال hs-CRP لدى مجموعة المرضى الذكور 3.07 ±1.68 mgIL

وبلغ متوسط قيم ال hs-CRP لدى مجموعة المريضات 3.86 ±1.5 mgll

ولدى المقارنة بين قيم ال hs-CRP بين الذكور والإناث كان هناك فارق إحصائي من أجل P≤ 0.05:



شكل رقم 18: متوسط قيم الhS-CRP لدى الذكور والإناث المرضى

وقد تمت متابعة هؤلاء المرضى خلال فترة الاستشفاء والتي كانت وسطيا من 2-6 أيام كما تمت متابعتهم خلال 6-9 أشهر التالية لتخرجهم من المشفى وقد سجلت النتائج التالية :

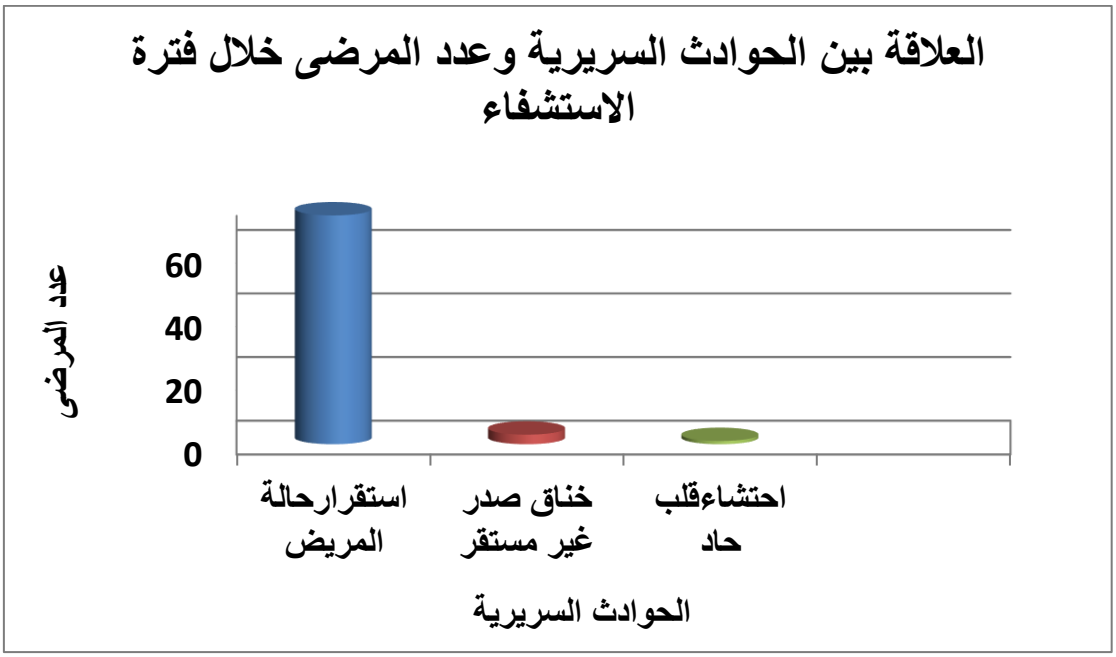
الحوادث السريرية خلال فترة الاستشفاء :

لم تسجل أية حالة وفاة خلال فترة الاستشفاء ، 3 مرضى أصيبوا بأزمة خناق صدر غير مستقر خلال فترة الاستشفاء وكان متوسط قيم الhS-CRP لديهم 2.85±0. 67 mgIL ومريض واحد أصيب باحتشاء عضلة قلبية حاد خلال فترة الاستشفاء وكانت قيمة الhS-CRP لديه 2.34 mgIL ، باقي المرضى تخرجوا بعد استقرار حالتهم خلال فترة الاستشفاء وكان متوسط ال ال hS-CRP لديهم 3.40±1.70 mgIL ونوضح ذلك بالجدول التالي :

الحوادث السريرية خلال فترة الاستشفاء	متوسط hS-CRP مقدراً بالملغ/ل	النسبة المئوية	عددالمرضى
استقرار حالة المريض	3.40±1.70	94.67%	71
خناق صدر غير مستقر	2.85±0.67	4%	3
احتشاء عضلة قلبية حاد	2.34±0	1.33%	1
المجموع		100%	75

جدول رقم 9: العلاقة بين الحوادث السريرية ومتوسط قيم الhS-CRP خلال فترة الاستشفاء

ويوضح المخطط التالي العلاقة بين عدد المرضى والحوادث السريرية خلال فترة الاستشفاء :

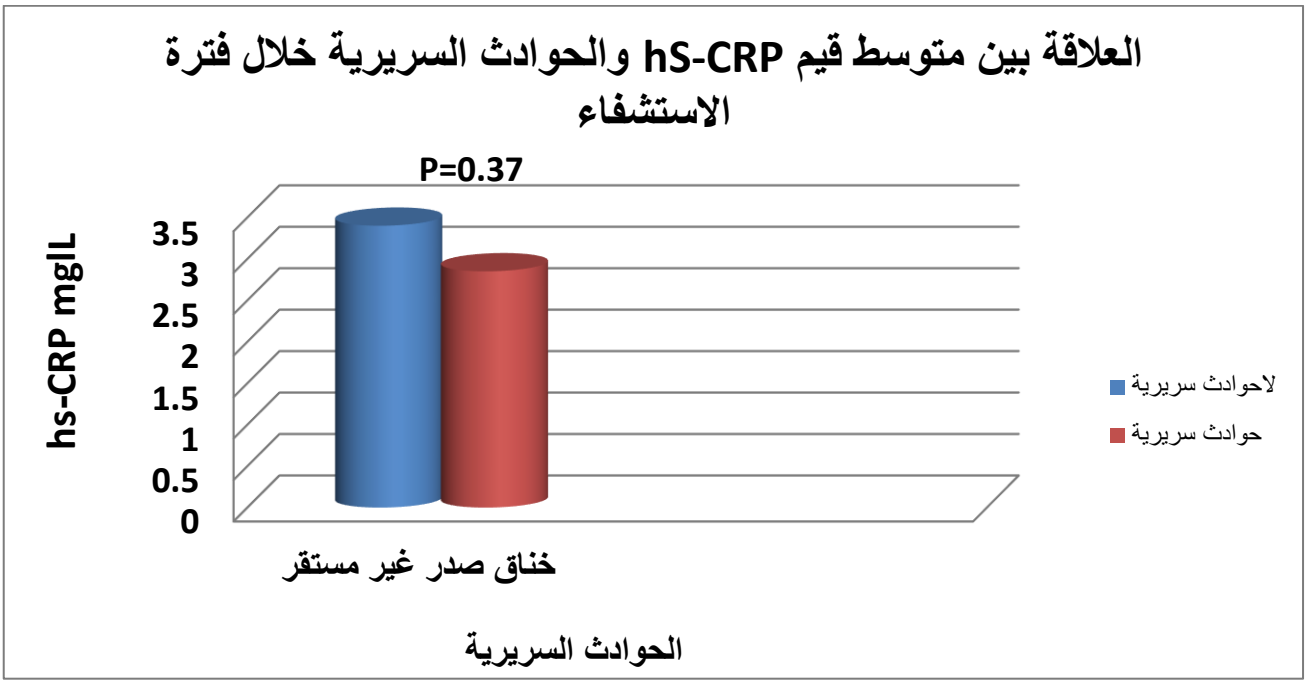


شكل رقم 19: العلاقة بين الحوادث السريرية وعدد المرضى خلال فترة الاستشفاء

العلاقة ما بين متوسط قيم الhS-CRP والحوادث السريرية التي رافقت فترة الاستشفاء :

تم البحث عن العلاقة ما بين متوسط قيم الhS-CRP والحوادث السريرية التي رافقت فترة الاستشفاء وبالمقارنة بين قيم الhS-CRP لدى المرضى الذين لم يسجلوا حوادث سريرية (استقرار الحالة)وبين المرضى الذين أصيبوا بالخناق خلال فترة الاستشفاء لم نجد فارق يعتد به إحصائيا من أجل $P \geq 0.05$

والمخطط التالي يوضح ذلك :



شكل رقم 20: العلاقة بين متوسط قيم الhS-CRP والحوادث السريرية خلال فترة الاستشفاء

الحوادث السريرية خلال فترة المتابعة والعلاقة مع قيم الhS-CRP :

الحوادث السريرية التي رافقت فترة المتابعة و العلاقة مع قيم الhS-CRP كانت على النحو التالي :

7مرضى سجلوا دخول للمشفى بحالة احتشاء عضلة قلبية منهم مريضة واحدة سجلت دخول للمشفى بحالة خناق صدر غير مستقر قبل إصابتها بالإحتشاء بشهرين وقد كان متوسط قيم الhS-CRP لدى هؤلاء المرضى 2.35±1.60 mgIL

29 مرضى دخلوا للمشفى بحالة خناق صدر غير مستقر وكان متوسط قيم الhS-CRP لديهم

4.19±1.73 mgIL

39 مريض لم يسجلوا أي إصابة جديدة ولم يسجلوا أي دخول للمشفى وكان متوسط قيم الhS-CRP لديهم 3.00±1.35mglL

والجدول التالي يوضح ذلك :

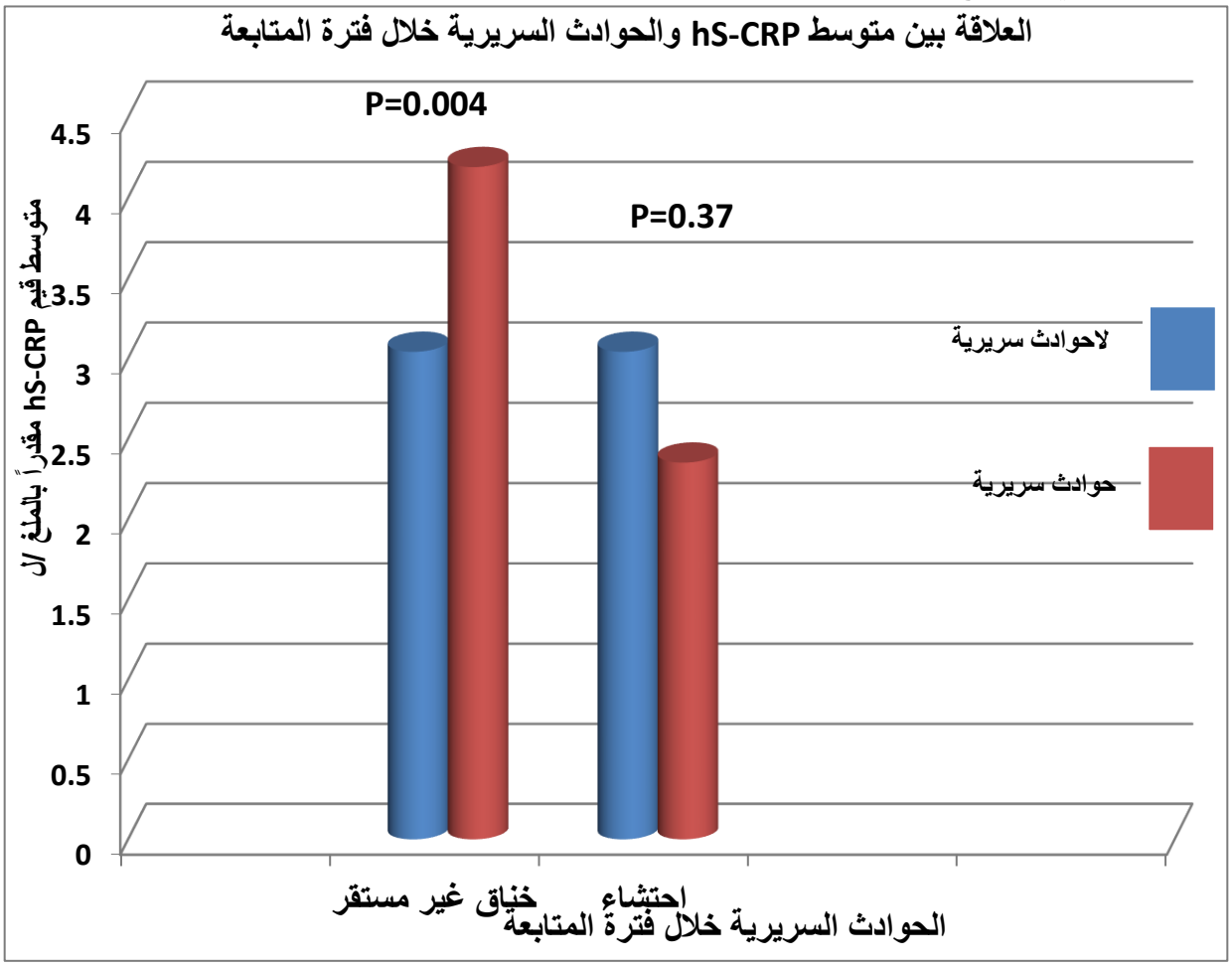
الحوادث السريرية خلال فترة المتابعة	متوسط-hS- CRP مقدراً بالملغ/ل	النسبة المئوية	عددالمرضى
استقرار حالة المريض	3.00±1.35	**52%**	39
خناق صدر غير مستقر	4.19±1.73	38.66 %	**29**
احتشاء عضلة قلبية حاد	2.35±1.60	9.34 %	**7**
المجموع		100%	**75**

جدول رقم 10: العلاقة بين الحوادث السريرية ومتوسط قيم الhS-CRP خلال فترة المتابعة

وبالمقارنة بين قيم الhS-CRP لدى المرضى الذين لم يسجلوا حوادث سريرية (استقرار الحالة) وبين المرضى الذين أصيبوا بالخناق خلال فترة المتابعة (6-9 أشهر) كان هناك فارق يعتد به إحصائيا من أجل P ≤ 0.05

وبالمقارنة بين قيم الhS-CRP لدى المرضى الذين لم يسجلوا حوادث سريرية (استقرار الحالة) وبين المرضى الذين أصيبوا باحتشاء عضلة قلبية حاد خلال فترة المتابعة (6-9 أشهر) لم نجد فارق يعتد به إحصائيا من أجل P ≤ 0.05

والمخطط التالي يوضح ذلك :



شكل رقم 21: العلاقة بين متوسط قيم الhS-CRP والحوادث السريرية خلال فترة المتابعة

وقد تمت دراسة توزع الحوادث السريرية حسب الجنس خلال فترة المتابعة والعلاقة مع متوسط قيم الhS-CRP

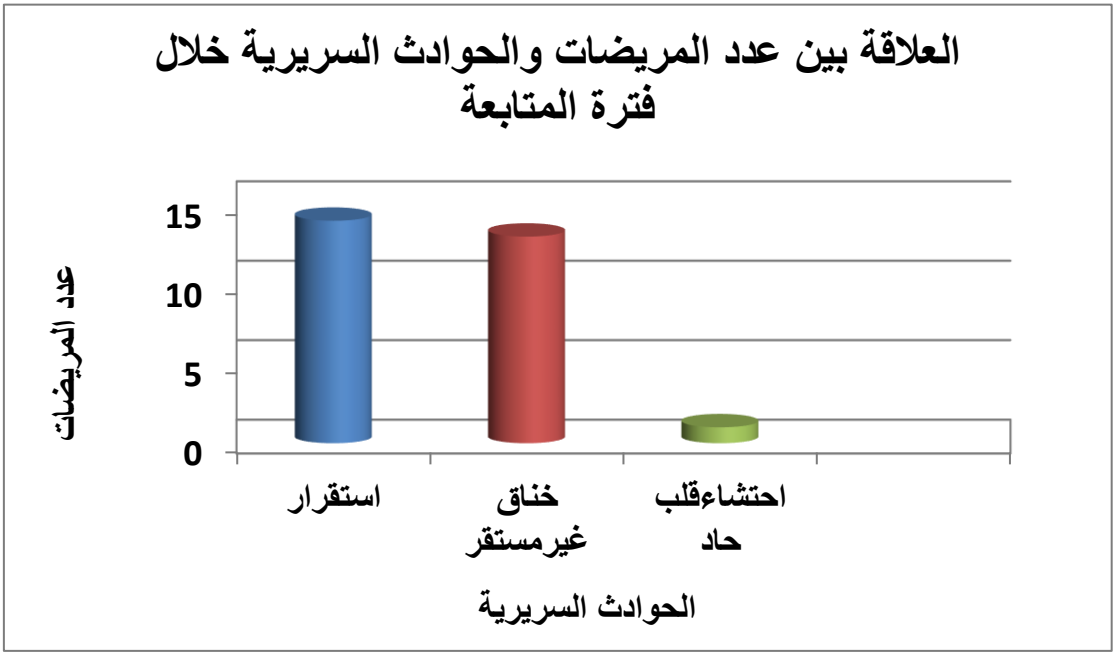
نلاحظ حدوث 6 حالات احتشاء عضلة قلبية حاد خلال فترة المتابعة عند الذكور مقابل حالة واحدة عند الإناث وبالنسبة لحالات خناق الصدر غير المستقر فقد كان هناك 13حالة إناث مقابل 16حالة ذكور .

والجدول التالي يوضح ذلك :

الحوادث السريرية خلال فترةالمتابعة	إناث			ذكور		
	العدد	النسبة المئوية	متوسط hS- CRPmglL	العدد	النسبة المئوية	متوسط hS- CRPmglL
لاحوادث سريرية	14	18.67%	3.29±1.53	25	33.33%	2.84±1.26
خناق صدر غير مستقر	13	17.34%	4.32±1.49	16	21.33%	4.08±1.99
احتشاء عضلة قلبية حاد	1	1.33%	5.75±0	6	8 %	1.78±0.94
المجموع	28	37.34%		47	62.66%	

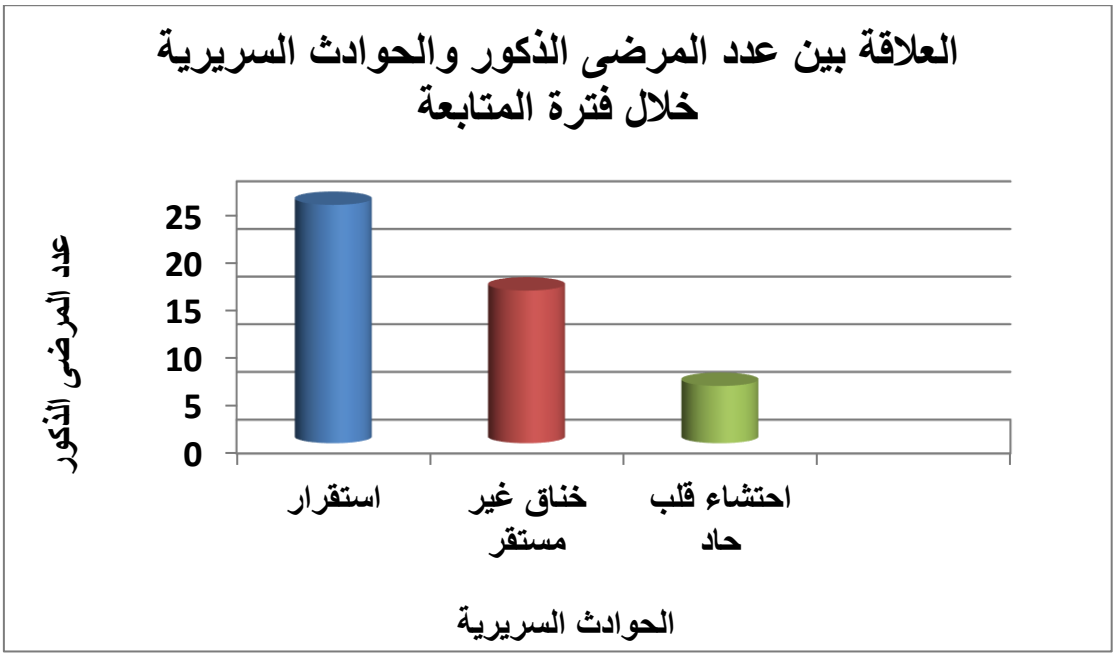
جدول رقم 11: توزع الحوادث السريرية حسب الجنس خلال فترة المتابعة والعلاقة مع متوسط قيم ال hS-CRP

والمخطط التالي يوضح العلاقة بين عدد المريضات والحوادث السريرية خلال فترة المتابعة :



شكل رقم 22: العلاقة بين عددالمريضات والحوادث السريرية خلال فترةالمتابعة

كما يوضح المخطط التالي العلاقة بين الحوادث السريرية خلال فترة المتابعة وعدد المرضى الذكور:



شكل رقم 23: العلاقة بين عدد المرضى الذكورو الحوادث السريرية خلال فترة المتابعة

وبالنسبة للمرضى الذين تعرضوا لنوب خناقية خلال فترة المتابعة فقد توزعوا على الشكل التالي :

19 مريض تعرضوا لنوبة خناقية واحدة وهؤلاء كان متوسط قيم ال hS-CRP لديهم 3.95±1.72mgIL

و9 مرضى تعرضوا لنوبتين خناقيتين وهؤلاء كان متوسط قيم الhS-CRP لديهم

4.49±1.69 mgIL

بينما مريضة واحدة تعرضت لثلاث نوب خناقية خلال فترة المتابعة وكانت قيمة الhS-CRP لديها

5.93±0 mgIL

وبالمقارنة بين قيم الhS-CRP لدى المرضى الذين أصيبوا بنوبة خناق صدر واحدة وبين المرضى الذين أصيبوا بنوبتين خناقيتين خلال فترة المتابعة (6-9 أشهر) لم نجد فارق يعتد به إحصائيا من

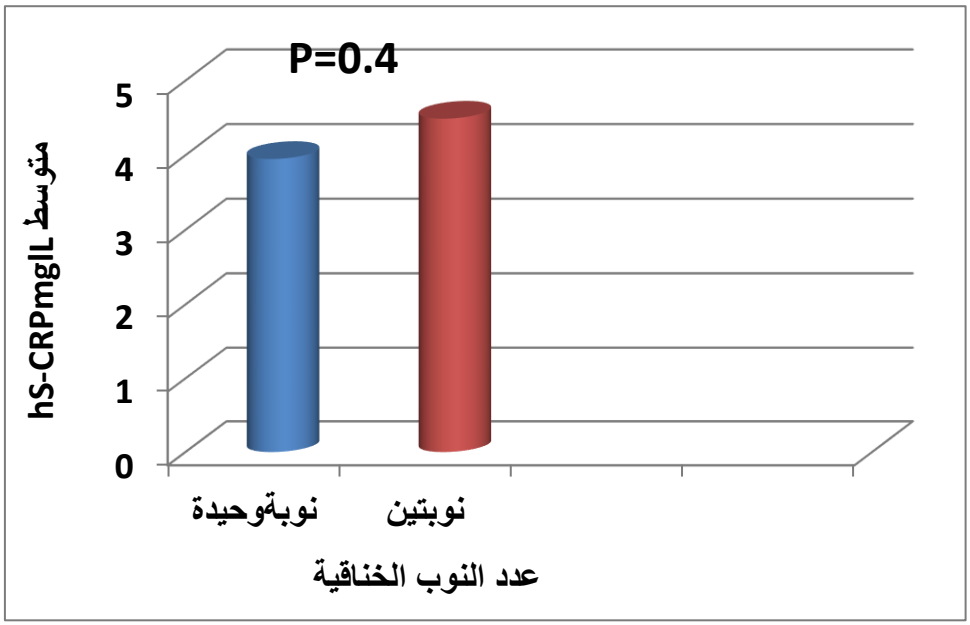
أجل P ≥ 0.05

والجدول التالي يوضح ذلك :

	متوسطhs- CRP mgIL	المجموع
نوبةخناق واحدة	3.95±1.72	19
نوبتين	4.49±1.69	9
ثلاث نوب	5.93±0	1
المجموع		29

جدول رقم 12: علاقة متوسط قيم الhS-CRP مع تكرر النوب الخناقية خلال فترة المتابعة

والمخطط التالي يوضح ذلك :



شكل رقم 24: علاقة متوسط قيم الhS-CRP مع تكررالنوب الخناقية خلال فترة المتابعة

التوصيات العلاجية والعلاقة مع قيم البروتين الارتكاسي عالي الحساسية hS-CRP لدى أفراد الجمهرة المدروسة:

بالنسبة للمرضى الذين تعرضوا لنوب خناقية خلال فترة المتابعة نلاحظ أن غالبيتهم لم يلتزموا بالتوصيات العلاجية حيث أن

26 مريض لم يخضعوا للتداخلات العلاجية الغازية الموصى بها (PCI- CABG) ومتوسط hS-CRP لديهم mgIL 4.22±1.81 وكان السبب لعدم الالتزام بالتوصيات هو مادي غالباً.

و3 مرضى كانت التوصية التي نصحوا بهاهي العلاج الدوائي ومتوسط hS-CRP لديهم mgIL 3.89±0.67

ويوضح الجدول التالي التوصيات العلاجية مع متوسط قيم ال hS-CRP بالنسبة لهؤلاء المرضى:

التوصيات	متوسط hS-CRP بالملغ/ل	المجموع
تداخلات علاجية غازية ولم تجرى لأسباب مادية	4.22±1.81	26
علاج دوائي	3.89±0.67	3
المجموع		29

جدول رقم 13 : التوصيات العلاجية مع متوسط قيم ال hS-CRP لدى المرضى الذين تعرضوا لنوب خناقية خلال فترة المتابعة

وبالنسبة للمرضى الذين استقرت حالتهم ولم يسجلوا دخول للمشفى خلال فترة المتابعة كانت التوصيات العلاجية على الشكل التالي :

9 مرضى كانت التوصيات التي وصفت لهم هي العلاج الدوائي

و30 مرضى كانت التوصية بالنسبة لهم هي التداخلات العلاجية الغازية

ونلاحظ في هذه المجموعة من المرضى التزام غالبيتهم بالتوصيات العلاجية الموصوفة لهم .

والجدول التالي يوضح ذلك :

التوصيات	متوسط hS-CRP بالملغ/ل	المجموع
تداخلات علاجية غازية	2.91±1.32	30
علاج دوائي	3.32±1.41	9
المجموع		39

جدول رقم 14: :التوصيات العلاجية مع متوسط قيم ال hS-CRP لدى المرضى الذين لم يسجلوا حوادث سريرية خلال فترة المتابعة

وبالنسبة للمرضى الذين أصيبوا باحتشاء عضلة قلبية حاد خلال فترة المتابعة فقد توزعوا على الشكل التالي:

5 مرضى كانت التوصيات لديهم الخضوع لعملية CABG ولم يلتزموا بذلك ومريض واحد كان قد خضع للتوسيع مع تركيب شبكات وحدث لديه احتشاء عضلة قلبية حاد بعد سنة من هذا الإجراء ومريض واحد كانت توصيته علاج دوائي مكثف ونلاحظ أن غالبية حالات الاحتشاء كانت التوصية التي نصحوا بها هي الخضوع لCABGولم يلتزموا بالتوصية والأسباب مادية

والجدول التالي يوضح ذلك :

التوصيات	متوسط hS-CRPبالملغ/ل	المجموع
تداخلات علاجية غازية	2.43±1.71	6
علاج دوائي	1.88±0	1
المجموع		7

جدول رقم 15 : التوصيات العلاجية مع متوسط قيم ال hS-CRP لدى المرضى الذين تعرضوا لاحتشاء عضلة قلبية حاد خلال فترة المتابعة

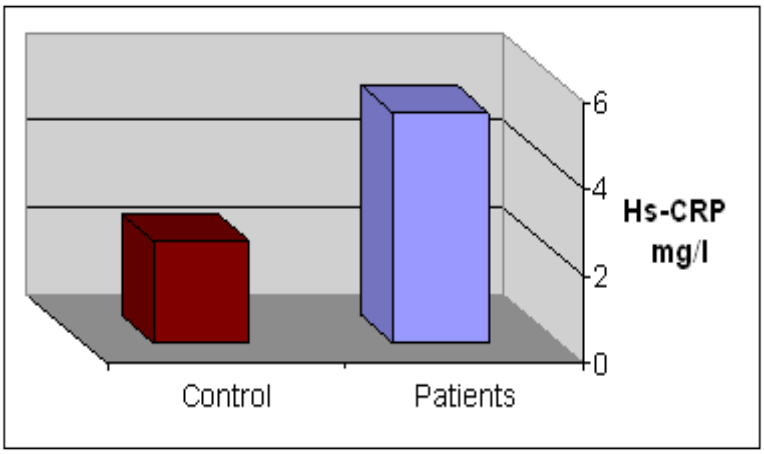
المقارنة مع دراسات أخرى

1- دراسة د جمعة وحبش2005[56]

عنوان الدراسة : القيمة التشخيصية للواسمات الالتهابية في مرض القلب التاجي (hs-CRP والفيريتين)

اسم المؤلف : دعمرحبش، د محيي الدين جمعة
كلية الصيدلة جامعة دمشق 2005
المرضى والطرق
شملت الدراسة 233 شخصاً من المراجعين لقسم القثطرة القلبية في مستشفى الأسد الجامعي بدمشق، وتراوحت أسباب المراجعة بين خناق الصدر المستقر وخناق الصدر غير المستقر إلى احتشاء سابق لعضل القلب أو نتائج إيجابية لاختبار الجهد.

الطرق المستخدمة
تمت معايرة الـ hs-CRP على طريقة مقايسة العكر المناعي Immunoturbidimetric assay (حساسية هذه الطريقة 0.1 mglL) باستخدام عتائد جاهزة لشركة روش Roche وتم القياس على جهاز التحليل الآلي Hitachi 912
نتيجة الدراسة :
كان الفرق في مستويات الـhs-CRP بين مجموعة مرضى القلب التاجي والمجموعة الشاهدة، معتداً به إحصائياً والمخطط التالي يوضح ذلك:

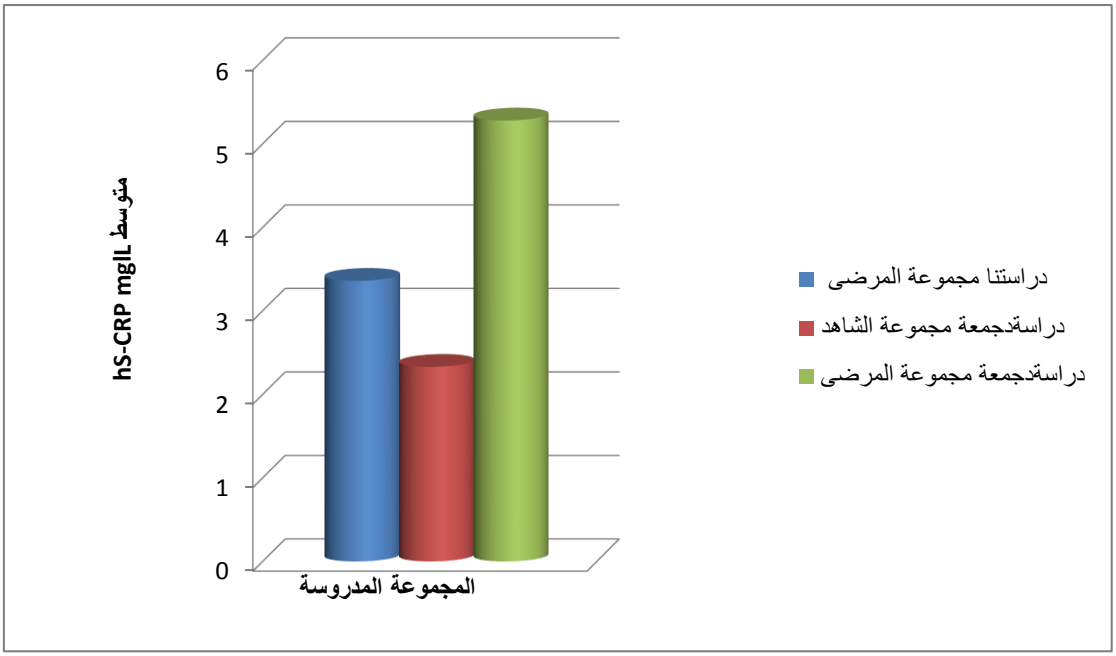


شكل رقم 25: متوسط قيمhS-CRP لدى مجموعة مرضى القلب التاجي والمجموعة الشاهدة في دراسة د جمعة وحبش

وتمت المقارنة بين متوسط قيم hS-CRP في دراستنا hs-CRP=3.36±1.67 mg/l ودراسة د جمعة وحبش hs-CRP=5.23±2.9 mg/ :

دراستنا	دراسة د جمعة ود حبش		
مجموعة المرضى	المجموعة الشاهدة	مجموعة المرضى	المتثابتة
3.36	2.33	5.23	hs-CRP mg/l

جدول رقم 16: مقارنة متوسط قيم ال hS-CRP بين دراستنا ودراسة د جمعة وحبش



شكل رقم 26 : المقارنة بين متوسط قيم hS-CRP في دراستنا ودراسة د جمعة وحبش

وبمقارنة نتيجة دراستنا مع نتيجة دراسة د جمعة وحبش نلاحظ أن القيم في الدراستين تقع في مجال الخطورة المتوسطة والعالية للإصابة بالأمراض القلبية الإكليلية حسب توصيات رابطة القلب الأمريكية ولكن الفرق في القيم عائد للفرق في الجمهرة المدروسة حيث اشتملت دراسة د.جمعة وحبش على مرضى الخناق المستقر وغير المستقر واحتشاء العضلة القلبية الحاد بينما اشتملت دراستنا على مرضى خناق الصدر غير المستقر فقط

2- دراسة Hon-Kan YIP وآخرين 2003[58]

عنوان الدراسة : مستويات وأهمية الواسمات الالتهابية لدى مرضى خناق الصدر .

أجريت هذه الدراسة في تايوان

الجمهرة المدروسة : عدد المرضى الداخلين في الدراسة (128) مريض توزعوا على الشكل التالي :

53 مريض خناق صدر مستقر
75 مريض خناق صدر غير مستقر
متطوعين أصحاء (حالات شاهد)
استبعدت الدراسة المرضى الذين خضعوا لجراحة حديثة خلال الشهرين الماضيين – مرضى القصور الكلوي (كرياتينيين >1,5)- مرضى القصور الكبدي – تشمع الكبد- الخباثات - الأمراض الالتهابية الحادة والمزمنة – المرضى الذين ليهم احتشاء قلب حاد خلال الأشهر الثلاثة السابقة للدراسة – والمرضى المعالجين بالستاتينات خلال الأشهر الثلاثة السابقة للدراسة ولم تستبعد الدراسة المرضى السكريين .
متوسط أعمار مرضى الخناق غير المستقر المشمولين في الدراسة (62.2±10.4) ، نسبة المرضى الذكور 77.3% ، 25.3% سكريين ، 46.7 % مدخنيين ، 57.3 % لديهم سوابق ارتفاع ضغط شرياني ،24% منهم لديهم احتشاء قلب سابق .
المواد والطرق :
تمت معايرة الhS-CRP بطريقة عالية الحساسية (الimmunonephelometry) بحساسية تبلغ 0.15mgIL وقد أخذت عينات الدم قبل التداخل العلاجي على المرضى وتمت المقارنة بين المتثابتات المدروسة من أجل
$P \geq 0.05$
أيضاً تمت معايرة كريات الدم البيضاء WBC لدى المرضى والمتطوعين الاصحاء
نتيجة دراسة Hon-Kan YIP:
كانت قيم الhS-CRP مرتفعة بشكل يعتد به إحصائيا لدى مجموعة مرضى خناق الصدر غير المستقرمقارنة مع الأشخاص الأصحاء من أجل $P \geq 0.05$
وكانت قيم الWBC مرتفعة بشكل يعتد به إحصائيا لدى مجموعة المرضى مقارنة مع مجموعة المتطوعين الأصحاء من أجل $P \geq 0.05$
والجدول التالي يوضح ذلك :

	خناق صدر غير مستقر	خناق صدر مستقر	حالات شاهد	P
hS-CRPmgIL	3.40±2.93	1.48±1.26	1.08±0.74	0.0001>
WBC	7.07±2.02	6.63±1.57	5.11±0.88	0.0001>

جدول رقم 17 : نتيجة دراسة Hon-Kan YIP

بالنسبة لدراسة **Hon-Kan YIP** فقد كان حجم الجمهرة المدروسة في هذه الدراسة 128 مريض وقد كان متوسط قيم الhS-CRP في هذه الدراسة 3.40±2.93 mglL (في دراستنا 3.36±1.67 mglL) ونلاحظ عدم وجود فرق بين القيم في الدراستين فقد تشابهت صفات الجمهرة المدروسة بين الدراستين حيث اشتملت على مرضى خناق صدر غير مستقر في كلتا الدراستين كما لم يكن هناك فارق بين قيم WBC بين الدراستين وذلك بالنسبة لمرضى خناق الصدر غير المستقر

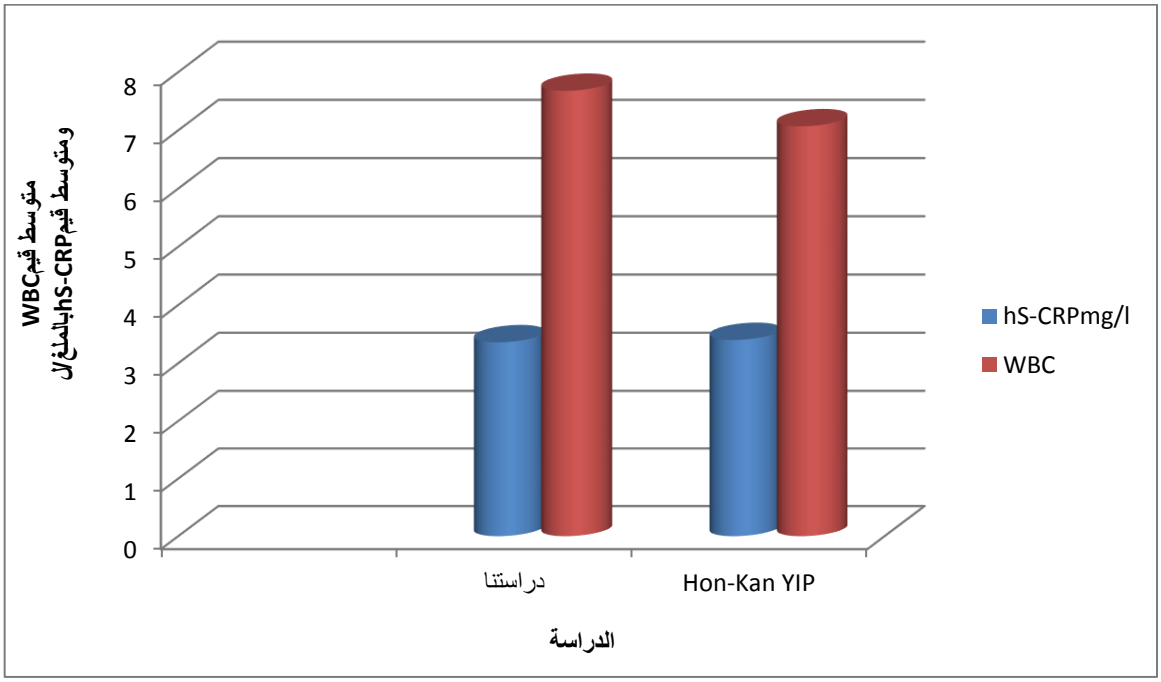
لكن هذه الدراسة لم تستبعد المرضى السكريين وكان نمط الدراسة دراسة حالة شاهد حيث قارنت بين قيم الhS-CRP بين مرضى خناق صدر غير مستقر ومتطوعين أصحاء دون أن تدرس العلاقة مع الإنذار على المدى القريب أو المدى البعيد .

والجدول التالي يوضح ذلك :

	دراستنا	دراسة **Hon-Kan YIP**
	خناق صدر غير مستقر	خناق صدر غير مستقر
hS-CRP mglL	3.36±1.67	3.40±2.93
WBC	7.68±1.67	7.07±2.02

جدول رقم 18: مقارنة نتيجة دراستنا مع نتيجة دراسة Hon-Kan YIP

والمخطط التالي يوضح ذلك :



شكل رقم 27 : مقارنة نتيجة دراستنا مع نتيجة دراسة Hon-Kan YIP

3- دراسة Juan-Antonio Fournie وآخرين 2008 [55]: وقد أجريت في إسبانيا على 68 مريض (12مريض خناق صدر مستقر و56 مريض متلازمة إكليلية حادة بدون تزحل ST) جميع هؤلاء المرضى خضعوا ل PCI مع تركيب دعامة معدنية واحدة على الأقل ثم تمت متابعة هؤلاء المرضى لمدة سنة لاحقة وقد تم قياس الhS-CRP لديهم بعد إجراء ال PCI والحوادث السريرية التي سجلت لديهم كانت احتشاء عضلة قلبية حاد- وفاة قلبية – الحاجة لإعادة التوعية مجدداً

وقد وجدت هذه الدراسة ارتفاع نسبة الحوادث السريرية على المدى البعيد لدى المرضى الذين كان لديهم

الhS-CRP>2.5mglL

وبمقارنة هذه النتيجة مع دراستنا نلاحظ التوافق بين الدراستين من ناحية الإنذار على المدى البعيد حيث كان متوسط قيم الhS-CRP في دراستنا 4.19±1.67mglL أي أكثر من 2.5mglL لدى المرضى الذين أصيبوا بنوب خناق صدر غير مستقرخلال فترة المتابعة .

4 - دراسة AWAN Z.A وزملاؤه 2001 : **(57)**

عنوان الدراسة : قيمة البروتين الارتكاسي C والإنترلوكين -6 في الأمراض القلبية الإكليلية

الجمهرة المدروسة : 30 حالة شاهد و50 مريض مصابين بتضيقات بالأوعية الإكليلية وقد شملت مجموعة المرضى على مرضى خناق صدر مستقر وخناق صدر غير مستقر واحتشاء عضلة قلبية حاد

وقد تمت مقايسة البروتين الارتكاسي بطريقة عالية الحساسية وقد كانت قيمة ال hS-CRP عند مجموعة الحالات الشاهد 0.13mglL ±2.14 وكانت قيمة ال hS-CRP عند مجموعة المرضى 7.07±0.81mglL

ونلاحظ فرق في القيم بين دراستنا وهذه الدراسة وهذا عائد للفرق في الجمهرة المدروسة حيث اشتملت هذه الدراسة على مرضى الخناق المستقر وغير المستقر واحتشاء العضلة القلبية الحاد بينما اشتملت دراستنا على مرضى خناق الصدر غير المستقر فقط وبالتالي فقد ارتفع متوسط قيم الhS- CRP في هذه الدراسة عن قيمته في دراستنا .

المناقشة :

- أظهرت هذه الدراسة بالنسبة لتوزع المرضى ضمن الفئات العمرية أنه بالنسبة للمرضى الذكور كانت الفئة العمرية (51- 60 سنة) هي الفئة ذات التكرار الأكبر

و بالنسبة للإناث الفئة العمرية (61- 70 سنة) كانت ذات التكرار الأكبر وهذا عائد لأن الذكورالأكبر من 45 سنة والإناث الأكبر من 55 سنة هم الأكثر عرضة للإصابة

كان عدد المرضى الذكور أكبر من الإناث ضمن الجمهرة المدروسة (63%ذكور-37%إناث)فهناك خطورة إكليلية زائدة عند الرجال مقارنة مع النساء وبالمقابل الخطورة الإكليلية تزداد بشكل متسارع بعد سن الضهي عند النساء

- ولاحظنا أن نسبة المرضى الذين لديهم ارتفاع ضغط شرياني كانت 76% من المرضى وهذا يدعم المعطيات الوبائية التي تقول بوجود علاقة إيجابية بين فرط ضغط الدم وحدوث الداء التصلبي العصيدي

- بالنسبة لنتائج تحاليل الشحوم كانت قيم الشحوم الثلاثية **TG** مرتفعة عند مجموعتي المرضى الذكور والإناث
- كانت قيم ال **LDL** مرتفعة بشكل بسيط لدى مجموعة المريضات وكانت ضمن الحدود السوية لدى مجموعة المرضى الذكور

- كانت قيم الكوليستيرول عند مجموعة المرضى سواء الذكور أو الإناث ضمن المجال الحدي للارتفاع أي كان هناك ارتفاع بسيط بقيم الكولسترول لدى مجموعة المرضى

- كانت قيم ال**HDL** أقل من الحدود السوية عند مجموعتي المرضى الذكور والإناث

وهذه النتائج تشكل عامل خطورة إضافي لدى أفراد الجمهرة المدروسة بالنسبة لتطور المرض القلبي الإكليلي

- وعند مقارنة المتوسط الحسابي لقيم الشحوم بين الذكور والإناث المرضى لم نجد فرق إحصائي

من أجل $P \geq 0.05$

- وبدراسة العلاقة بين نتائج تحاليل الشحوم وبين نتائج مقايسة البروتين الارتكاسي عالي الحساسية وجدنا

انخفاض متوسط قيم الHDL عند مجموعتي المرضى الذين كان البروتين الارتكاسي عالي الحساسية لديهم ضمن المجال من (1-3) ملغ /ل و (> 3) ملغ / ل

بينما كان متوسط قيم الHDL ضمن الحدود السوية عند مجموعة المرضى الذين كان البروتين الارتكاسي عالي الحساسية لديهم (< 1 ملغ / ل)

كما لاحظنا ارتفاع متوسط قيم الTG عند مجموعتي المرضى الذين كان البروتين الارتكاسي عالي الحساسية لديهم ضمن المجال من (1-3) ملغ /ل و (> 3) ملغ / ل

بينما كان متوسط قيم الTG ضمن المجال الحدي للارتفاع عند مجموعة المرضى الذين كان البروتين الارتكاسي عالي الحساسية لديهم (< 1 ملغ / ل)

بالتالي شكلت قيم الTG و الHDL عامل خطورة إضافي لدى مجموعتي المرضى (الذين كان البروتين الارتكاسي عالي الحساسية لديهم ضمن المجال من (1-3) ملغ / ل و (> 3) ملغ / ل)

واللتان تقعان في مجال الخطورة المتوسطة والمرتفعة لتطوير المرض القلبي الإكليلي (وذلك حسب تصنيف الجمعية الأمريكية لامراض القلب)

- وقد أردنا أن نتوجه في هذه الدراسة فيما إذا كان هناك فائدة سريرية أوتشخيصية أوقيمة إنذارية للhS-CRP لدى مرضى خناق الصدر غير المستقر

أظهرت نتائجنا ارتفاع المستويات المصلية للـ hS- CRP عند مرضى خناق الصدر غير المستقر (وذلك بحسب القيم التي حددتها الجمعية الأميركية لامراض القلب) فقد كانت القيمة الوسطية للhS- CRP في دراستنا 3.36±1.67 mglL وهذه القيمة تقع في مجال الخطورة المتوسطة و العالية للإصابة بالأمراض القلبية الإكليلية

حيث حددت الجمعية الأميركية لأمراض القلب ومركز مكافحة الأمراض الخطورة القلبية الوعائية على أساس القيم

المصلية للبروتين الالتهابي عالي الحساسية hs-CRPعلى النحو التالي :

< 1 ملغ / ل يدل على خطورة منخفضة

1-3 ملغ / ل يدل على خطورة متوسطة

> 3 ملغ / ل يدل على خطورة عالية

- بالنسبة للعلاقة بين مستويات الhS-CRP والإنذار على المدى القصير

بالمقارنة بين قيم الhS-CRP لدى المرضى الذين لم يسجلوا حوادث سريرية (استقرار الحالة) وبين المرضى الذين أصيبوا بنوب خناق صدر غير مستقرجديدة خلال فترة الاستشفاء (2 - 6 أيام) لم نجد فارق يعتد به إحصائيا من أجل P ≥ 0.05

- بالمقارنة بين قيم الhS-CRP بين المرضى الذين لم يسجلوا حوادث سريرية (استقرار الحالة)

وبين المرضى الذين أصيبوا بالخناق خلال فترة المتابعة (6-9 أشهر) كان هناك فارق يعتد به إحصائيا من أجل P ≥ 0.05 وقد وجدنا أن هؤلاء المرضى الذين تعرضوا لنوب خناقية متكررة في فترة المتابعة لم يلتزموا بالتوصيات العلاجية وكان السبب لعدم الالتزام بالتوصيات هو مادي غالبا .

وبالتالي كان لارتفاع قيم الhS-CRP (4.19mglL)عند القبول مع عدم الالتزام بالتوصيات العلاجية علاقة بالإنذار على المدى الطويل (من حيث نكس الحالة) لدى مرضى خناق الصدر غير المستقر

إذاً هذه العوامل مجتمعة لها علاقة بالإنذار على المدى الطويل لدى هؤلاء المرضى .

وبالمقارنة بين قيم الhS-CRP لدى المرضى الذين لم يسجلوا حوادث سريرية (استقرار الحالة) وبين المرضى الذين أصيبوا باحتشاء عضلة قلبية حاد خلال فترة المتابعة (6-9 أشهر) لم نجد فارق يعتد به إحصائيا من أجل P ≥ 0.05 وقد كان متوسط قيم الhS-CRP لدى هؤلاء المرضى 2.35 mglL عند القبول

ونلاحظ أن غالبية حالات الاحتشاء كانت التوصية التي نصحوا بها هي الخضوع لعملية مجازات إكليلية CABGولم يلتزموا بالتوصية والأسباب مادية .

وبالتالي لم نجد علاقة لمستويات الhS-CRP مع حدوث احتشاء العضلة القلبية الحاد خلال فترة المتابعة في دراستنا وكان حدوث حالات احتشاء القلب الحاد لدى هؤلاء المرضى عائد لعدم التزامهم بالتوصية العلاجية الجراحية .

بالمقارنة بين قيم الhS-CRP بين الذكور والإناث وجدنا أن متوسطات هذه القيم كانت أعلى عند الإناث منها عند الذكور بفارق إحصائي من أجل P≤ 0.05 وهذا يتوافق مع دراسة Mohamed Abu-Farha (2014)والتي وجدت فارق إحصائي بين قيم الhS-CRP بين الذكور والإناث [52] ولا يتوافق مع دراسة دجمعة وحبش والتي لم تجد فارق إحصائي بين هذه القيم لدى مجموعتي المرضى الذكور والإناث [56]

الاستنتاج:

نستنتج من الدراسة أن مستويات الـ hs-CRP ترتفع عند مرضى خناق الصدر غير المستقر مما يسمح بإمكانية الاستفادة منه كعامل اختطار للأذية القلبية .

وارتفاع مستويات الhS-CRP تترافق مع زيادة خطورة تكرار حدوث نوب خناق صدر غير مستقرلدى هؤلاء المرضى على المدى الطويل

إن قياس الhS-CRP يحسن من تقييم الخطورة القلبية الوعائية مقارنة مع التقييم التقليدي ويمثل طريقة عملية وبسيطة لتقييم الخطورة القلبية الوعائية في الممارسة السريرية

التوصيات

- اعتماد ال CRP كواسم لتقييم الخطورة القلبية الإكليلية المستقبلية لدى مرضى خناق الصدر غير المستقر .

المقترحات:

- إجراء عدة معايرات للhS-CRP لدى مرضى خناق الصدر غير المستقرعند القبول والتخريج من المشفى وبعد مدة من التخريج بهدف وضع تقييم إنداري أدق لدى هؤلاء المرضى وتقييم الاستجابة للتداخلات العلاجية .

المراجع :

1-- Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J.Harrison's Principles of Internal Medicine.New York: Mc Graw Hill,2008.

2-Alla F , Zannad F ,Filippatos G.Etiology of ischemic heart disease .Heart Fail Rev 2007; 12:91 -95.

3-Dickstein K , Cohen-Solal A, Filippatos G, et al.ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of coronary disease 2008:ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine(ESICM).Eur Heart J 2008; 29:2388-2442.

4-Walker BR, Ralston SH, Penman I, Davidson's Principles and Practice of Medicine, 2005.

5-Stewart S, Jenkins A, Buchan S,Guire A,Capewell S,Murray J,The current cost of stable angina to the National Health Service in the UK.Eur J Heart Fail 2002; 4:361-371.

6-Wollert KC, Drexler H,Geork W,et al .Diagnosis Of Heart Infarction.Die Innere Medizin .Stuttgart:Schattauer,2007;101-116.

7-Pepys MB,Hirschfield GM.C-reactive protein:a critical update. J. Clin. Invest 2003. 111:1805–1812 .

8-Peter J , Robert F , Victor W, Kathleen M . Harper's illustrated biochemistry. McGraw-Hill Medical.2009.

9-Matthew R , Pincus , M Pherson , Richard A , John Bernard . Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. Saunders Elsevier 2011 .

10-Luca Sgarra , Francesco Addabbo , Maria Assunta Potenza , Monica Montagnani. Determinants of evolving metabolic andcardiovascular benefit/risk profiles of rosiglitazone therapy during the natural history of diabetes: molecular mechanisms in the context of integrated pathophysiology . American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism .Published 15May 2012 Vol. 302 no. 10, E1171-E1182 .

11-John J , Ratey , Gary A , Ralph Braun , Edward N, Hanley Jr , Iain B, Shaun Ruddy . Kelley's Textbook of Rheumatology . 2008 .ISBN 1-4160-3285-1.

12- Cormack JP, Allan GM .Measuring hs-CRP An Important Part of a Comprehensive Risk Profile or a Clinically Redundant Practice . PLoS Med 7(2): Published: February 2, 2010

13-Gershov D , Kim S , Brot N , and Elkon K . C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an anti-inflammatory innateimmune response: implications for systemic autoimmunity.2000. J. Exp. Med.192:1353–1363.
14-Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-26. (Review)
15-Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002; 420: 868-74. (Review)
16-Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a prospective for the 1990s. Nature 1993; 362: 802-9. (Review)
17-Hansson GK. Immune and inflammatory mechanisms in the development of atherosclerosis. Br Heart J 1993;
69: 38-41. (Review)
18-Wall AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. Circulation 1994; 89: 36-44.
19-Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. Circulation2003; 108: 2054-9. (Review).
20-Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. Circulation 2003; 108: 1917-23. (Review)
21-Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation 2000; 102; 2165-8.
22-Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk ofcoronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Lancet 1997; 349: 462-6.
23-Liuzzo G, Biascucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid aprotein in severe unstable angina. N Eng J Med 1994; 331: 417-24.

24-. Yip HK, Wu CJ, Chang HW, et al. Levels and values of serum high-sensitivity C-reactive protein within sixhours after the onset of an acute myocardial infarction Chest 2004; 126: 1414-22.

25-Joan M.. The Role of C-Reactive Protein in the Evaluation and Management of Infants With Suspected Sepsis . Adv Neonatal Care. 2003.

26-Sanja Dacic, PhD and Mohamed A Virji , PhDProfiles of Total CK, CK-MB and Troponin I in Acute Myocardial Infarction (AMI).2009

27- Gabay C, Kushner L . Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation . N Engl J Med NEJM 1999; 340:448-454

28- Steffen U , HabersbergerJ , MurphyA , Chen Y, Kevin J. Molecular Medicine Dissociation of Pentameric to Monomeric C-Reactive Protein on Activated Platelets Localizes Inflammation to Atherosclerotic Plaques. *Circulation Research AHA July 2009 vol. 105 no. 2 128-137*

29-Ridker P.M , Hennekens C.H , Buring J, and Rifai N. 2000. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N. Engl. J. Med. 342:836–843.

30- Peisajovich A, Marnell L , MoldC , Terry W. C-reactive Protein at the Interface Between Innate Immunity and Inflammation . Expert Rev Clin Immunol. 2008;4(3):379-390.

31-Koenig W, Sund M, Frohlich M .et al . C-reactive protein , a sensitive marker of inflammation, predictis future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA(Monitoring Trends and Determinants in cardiovascular disease) Augsburg Cohort Study ,1948 to 1992.Circulation 1999;99:237-242.

32-JoelleReizes. Life Line Screening Provides hs-CRP screenings . February 2012 .

33-Lippy P.Inflamation in atherosclerosis.Nature 2002 ;420:868-478.

34-Berk BC, Weintraup WS, Alexander RW,Elevation Of C-reactive protein in active coronary disease.Am JCardial 1990;65:168-172.

35-Liuzzo G,Biasucci LM, Galimore GR,et al.The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid aprotein in severe unstable angina.*N ENGL J Med* 1994;331:417-424.

36-Kuller LH,Tracy RP,Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study.Multiple risk factor InterventionTrial.AM JEpidemiol 1996;144:537-547.

37-Ridker PM, Cushman M,Stampfer MJ ,et al .Inflamation,Aspirin,and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men.*N ENGL J Med* 1997;336:973-979.

38-Cushman M, Arnold AM,Psaty BM, et al .C-reactive protein and 10-year incidence ofcoronary heart disease in men and women:the cardiovascular health study .Circulation 2005;112:25-31.

39-Ford ES,Giles WH.Serum C-reactive protein and fibrinogen concentrations and selfreported angina pectoris and meocardial infarction :findings from National Health and Nutrition Examination Survey .J CLIN Epidemiol 2000;53:95-102.

40-Rost NS, Wolf PA, Kase CS , et al . Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischeme stroke and transient ischeme attack :the Framingham study . Stroke 2001;32:2575-2579.

41-Sakkinen P , Abbott RD , Curb JD , et al . C- reactive protein and meocardial infarction .J CLIN Epidemiol 2002;55:445-451.

42-Ford ES, Giles WH. Serum C- reactive protein and self-reported stroke : findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey .Artetioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1052-1056.

43-Laaksonen DE, Niskanen L,Nyssonen ,et al . Salonen protein in the predication of cardiovascular and overall mortality in middleaged men : abased cohort study . Eur Heart J 2005;26: 1783-1789.

44-Ridker PM, Stampfer MJ,Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis :acomparison of C-reactive protein ,fibrinogen ,homocysteine,lipoprotein(a).and standard cholesta as predicators of peripheral arterial disease.Jama 2001;285:2481-2485.

45-Albert CM, Rifai N,Stampfer MJ, et al .Prospective study onhomocysteine and plasma lipid levelsas predicators of sudden cardiac death . Circulation U.S. National Library of Medicine. 2002 Jun 4;105(22):2595-2599.

46-Ridker PM ,Hennekens CH,Buring JE ,et al . C-reactive protein and other mark inflammation in the predication of cardiovasculardisease in women .N Engel J Med 2000;342: 836-843.

47-Ridker PM,Cannon CP,Morrow D,et al.C-reactive protein levels and outcumes after statin therapy .N Engel J Med 2005;352:20-25.

48-Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al .Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention acute coronary events . *N Engl J Med* 2001;344:1959-1965.

49-Ridker PM,Rifai N,Cook NR,et al .Non-HDL cholesterol,apolipoprteins A-I and B100,standard lipid measures, lipid ratios,and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women.Jama 2005;294:326-333.

50-Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al .C-reactive protein,the metabolic syndrome, and risk of incidentcardiovascular event :an 8-year follow-up of 14.719 initially healthy American women .Circulation U.S. National Library of Medicine 2003;107:391-397.

51-Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM ,et al .C-reactive protein,the metabolic syndrome, and predication of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. Circulation U.S. National Library of Medicine 2004 ;110:380-385.

52-Abu-Farha M, Behbehani K, Elkum N **.**Comprehensive analysis of circulating adipokines and hsCRP association with cardiovascular disease risk factors and metabolic syndrome in Arabs .*Cardiovascular Diabetology* 2014, 13:76 .

53-Chei CL[1], Yamagishi K, Kitamura A, Kiyama M, Imano H, Ohira T, Cui R, Tanigawa T, Sankai T, Ishikawa Y, Sato S . C-reactive protein levels and risk of stroke and its subtype in Japanese: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Atherosclerosis. 2011 Jul ; 217(1):187-93.

54-Soinio M , , MarniemJ, LaaksoM,LehtoS, RönnemaaT. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Coronary Heart Disease Mortality in Patients With Type 2 Diabetes . *Diabetes Care February 2006 vol. 29 no. 2: 329-333*

55-Juan-Antonio Fournier, Carmen Delgado-Pecellín, Aurelio Cayuela, Soledad Cabezón, María-Dolores Mendoza·The High-Sensitivity C-Reactive Protein Level One Month After Bare-Metal Coronary Stenting May Predict Late Adverse Events.Rev Esp Cardiol. 2008; Vol. 61 Num.03 : 313-6.

56-Habash O, Jouma MD. Comparison of diagnostic values of the inflammatory (Hs-CRP and Ferritin) in coronary heart disease .Circulation in SCALA 2006;*vol*.10.

57- AWAN Z.A , NAVEED A.K , MALIK M.M , AND NAVEED A. Correspondence**:** Brig Abdul Khaliq Naveed Prof & Head Department of Biochemistry and Molecular Biology, *Army Medical College, Rawalpindi* 2001.

58- Hon-Kan YIP, Chiung-Jen WU, Chi-Ling HANG,Hsueh-Wen CHANG, Cheng-Hsu YANG, Yuan-Kai HSIEH, Chih-Yuan FANG, Morgan FU, Kuo-Ho YEH,Mien-Cheng CHEN . Levels and Values of Inflammatory Markers in PatientsWith Angina Pectoris. Int Heart JJuly 2005: Vol. 46.No 4.

59-David A Morrow, Nader Rifai, Elliott M Antman, Debra L Weiner, Carolyn H ,Christopher P Cannon, Eugene Braunwald .Clinical Studies: Myocardial Infarction . *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(7):1460-1465.

60-Arneson W,Brickell J,Clinical Chemistry A Laboratory Perspective .2007 .

61-Cleeman JI, Merz CN, et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National CholesterolEducation Program Adult Treatment Panel III Guidelines. J Am Coll Cardiol 2004;4:44(3):720–732.

62-Catherine Y. Campbell, MD; Roger S. Blumenthal, MD . JUPITER trial results: Using hsCRP to identify primary prevention patients who may benefit from statin therapy .Cardiology Today, December 2008 .

63-Jisun Oh, Hwee T, Lawrence A Leiter . Should C-Reactive Protein Be a Target of Therapy . Diabetes Care *May 2011 vol. 34 no. 2 : 55-60 .*

64- Peisajovich A , Marnell L , Mold C, WDu Clos T .Creactive Protein at the Interface

Between Innate Immunity and Inflammation . Expert Rev Clin Immunol. 2008;4(3):379-390.

65- Kathleen Hutchinson . C-Reactive Protein inSerumBy Nephelometry.University of Washington Medical Center Department of Laboratory Medicine Immunology Division (ASCP)February 18, 2000.

66-Pai C. Kao, Shu-Chu Shiesh , Ta-Jen Wu . Serum C-Reactive Protein as a Marker for Wellness Assessment . Medical College, National Cheng Kung University, Tainan. *Annals of Clinical & Laboratory Science 2006, vol 36, no. 2*:163-169.