



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الطب المخبري

القيمة الإنذارية لـ CD40L المنحل عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة دون ارتفاع ST

Prognostic Value of Soluble CD40L in Patients with Acute Coronary Syndrome without ST Elevation

رسالة مقدمة لنيل درجة الدكتوراه في تخصص
المناعة والمخبرات الدموية

إعداد

رهام علي نوفل

المشرف المشارك

أ.م.د. أحمد رشيد السعدي

أستاذ مساعد في أمراض القلب والأوعية

إشراف

أ.د. تهاني علي

أستاذة في الدمويات ونقل الدم

1446 هـ - 2024 م

قرار لجنة الحكم، وتوقعات لجنة المناقشة

Approval Page

شكر وتقدير

Acknowledgement

في هذه اللحظة المهمة من مسيرتي الأكاديمية، وبعد أن أتممت بحثي لنيل درجة الدكتوراه في الطب المخبري في جامعة دمشق العريقة، لا يسعني إلا أن أعبر عن خالص امتناني وتقديري لهذه الجامعة التي منحتني الفرصة الثمينة لتحقيق هذا الإنجاز العلمي الكبير.

أتوجه بالشكر الجزيل إلى الأستاذة **تهاني علي**، التي تفضلت مشكورة بالإشراف على هذا البحث، فقدمت لي من خبرتها وحكمتها الكثير فضلاً عن مساعدتها ودعماً الدائم خلال سنوات الاختصاص من علمتي أن للنجاح قيمة ومعنى.. كما أود أن أعبر عن بالغ امتناني للأستاذ **أحمد رشيد السعدي** على مشاركته القيمة في الإشراف في مجال القلب، حيث كان لإرشاداته الأثر العميق في تعزيز جودة البحث.

ولا يسعني إلا أن أخص بالشكر والتقدير لجنة الحكم الموقرة التي ضمت أ.د. **أمل عساف**، أ.د. **عبير الكفري**، أ.د. **سوزان الشمالي**، أ.د. **علي خدام**، لتشرفهم بالتحكيم على هذا البحث والاستفادة من إرشاداتهم العلمية وملاحظاتهم البناءة التي أثرت هذا العمل.

كما أتوجه بالشكر لإدارة كلية الطب البشري في جامعة دمشق ممثلة بالعميد، والنائب العلمي لكلية الطب، ولكافة أعضاء الكادر الإداري في الجامعة، على دعمهم وتسهيلهم كل الإجراءات التي ساعدتني في إتمام هذا البحث بنجاح.

ولا أنسى أن أعبر عن امتناني للكوادر الطبية والإدارية في مستشفى المواساة الجامعي، مستشفى الأسد الجامعي، ومركز الباسل لأمراض وجراحة القلب ومستشفى التوليد الجامعي على تعاونهم الصادق في جمع البيانات وتسهيل إجراءات البحث.

أود أن أشكر من أعماق قلبي جميع الأساتذة في قسم الطب المخبري كلية الطب البشري، جامعة دمشق وزملاء الذين قدموا لي الدعم والمساندة خلال هذه الرحلة الطويلة. لقد كنتم جميعاً شركاء في هذا الإنجاز، وأتمنى لكم جميعاً دوام النجاح والتوفيق.

أخيراً، أتقدم بعميق الشكر والعرفان لكل من ساهم وقدم الدعم في إنجاز هذا العمل العلمي.

تصريح

لم يتم تقديم العمل الوارد في هذه الأطروحة من قبل لتلبية متطلبات الحصول على جائزة في هذه المؤسسة أو أي مؤسسة أخرى للتعليم العالي. وعلى حد علمي واعتقادي، لا تحتوي الأطروحة على أي مواد سبق نشرها أو كتابتها من قبل شخص آخر إلا إذا تمت الإشارة إليها بشكل مناسب.

التوقيع: _____

التاريخ: _____

Statement of Original Authorship

The work contained in this thesis has not been previously submitted to meet requirements for an award at this or any other higher education institution. To the best of my knowledge and belief, the thesis contains no materials previously published or written by another person except where due reference is made.

Signature: _____

Date: _____

قائمة المحتويات:

Table of Contents

15	قائمة الأشكال:
17	قائمة الجداول:.
20	قائمة المخططات البيانية:
21	قائمة الاختصارات
23	الملخص:
24	الجزء التمهيدي (الإطار العام)
25	مقدمة:
27	أولاً: إشكالية البحث وتساؤلاته:
29	ثانياً: فرضيات البحث:
30	ثالثاً: مسلمات البحث:
31	رابعاً: هدف البحث:
32	خامساً: أهمية البحث:
33	أ. الأهمية النظرية:
33	ب. الأهمية التطبيقية:
35	خامساً: مبررات البحث:
35	سادساً: محددات الدراسة study limitation
36	سابعاً: منهج البحث وأدواته:

أ. تصميم الدراسة:	36
ب. مجتمع الدراسة:	36
ت. مكان إجراء الاختبارات	36
ث. حجم العينة:	36
ج. معايير الاشتغال:	37
ح. معايير الاستبعاد:	38
خ. منهج البحث:	38
الباب الأول	40
الفصل الأول: المتلازمة الإكليلية الحادة	41
مقدمة:	41
1.1 تعريف المتلازمة الإكليلية الحادة (ACS)	42
1.2 وبائيات المتلازمة الإكليلية الحادة:	43
1.3 أسباب المتلازمة الإكليلية الحادة	44
1.4 الفيزيولوجيا المرضية للمتلازمة الإكليلية الحادة	45
1.4.1 تشكل وتطور اللويحة العصيدية	45
1.4.2 عدم استقرار اللويحة وتمزقها	46
1.4.3 تشكل الخثرة وانسداد الشريان	47
1.5 نقص تروية عضلة القلب والاحتشاء	47
1.6 دور الالتهاب في المتلازمة الإكليلية الحادة	48

49	عوامل الخطورة للمتلازمة الإكليلية الحادة.....	1.7
49	عوامل الخطورة غير القابلة للتعديل.....	1.7.1
50	عوامل الخطورة القابلة للتعديل.....	1.7.2
50	التظاهرات السريرية:.....	1.8
50	الألم الصدر:.....	1.8.1
51	العلامات السريرية:.....	1.8.2
52	تشخيص المتلازمة الإكليلية الحادة.....	1.9
52	التقييم السريري.....	1.9.1
52	تخطيط كهربية القلب.....	1.9.2
54	الواسمات القلبية.....	1.9.3
56	تصوير الأوعية الإكليلية باستخدام القثطرة الإكليلية.....	1.9.4
56	الفحوصات التصويرية.....	1.9.5
57	الخوارزمية التشخيصية:.....	1.9.6
58	تصنيف المتلازمة الإكليلية الحادة:.....	1.10
61	أهمية التصنيف في التشخيص والعلاج:.....	1.10.1
61	التحديات في التصنيف:.....	1.10.2
62	التدبير العلاجي للمتلازمة الإكليلية الحادة.....	1.11
62	التدبير العلاجي للمتلازمة الإكليلية الحادة مع ارتفاع القطعة ST.....	1.11.1

1.11.2	التدبير العلاجي للمتلازمة الإكليلية الحادة بدون ارتفاع القطعة ST	63
1.12	التدبير العلاجي طويل الأمد	65
1.13	التحديات في المعالجة	66
1.14	المضاعفات والإنذار	66
1.14.1	مضاعفات قلبية	66
1.14.2	المضاعفات غير القلبية	67
1.15	العوامل المؤثرة على الإنذار	67
1.16	أنظمة تقييم المخاطر	68
1.17	معدلات البقاء على قيد الحياة والنتائج طويلة الأمد	69
1.18	الوقاية من المتلازمة الإكليلية الحادة	69
1.18.1	الوقاية الأولية:	70
1.18.2	الوقاية الثانوية	70
1.19	التوجهات المستقبلية في تشخيص وعلاج المتلازمة الإكليلية الحادة	70
2	الفصل الثاني: مقدمة عن CD40L	72
2.1	التعريف الجيني والجزيئي لـ CD40/CD40L:	72
2.2	أشكال CD40L المختلفة:	74
2.3	التفاعلات الجزيئية لـ CD40L:	75
2.4	التعبير الخلوي لـ CD40L:	76
2.5	تأثير CD40L على مختلف أنواع الخلايا:	76

77	2.6	CD40L المنحل في الدوران:.....
78	2.6.1	آليات إفراز CD40L المنحل: (sCD40L)
79	2.6.2	العوامل المؤثرة على إفراز sCD40L الصفيحي
80	2.7	الدور الفيزيولوجي لـ CD40L في الجهاز المناعي والتخثر
80	2.7.1	دور CD40L في تنظيم الاستجابة المناعية التكيفية adaptive
80	2.7.2	دور CD40L في تنظيم الاستجابة المناعية الفطرية.....
80	2.7.3	دور CD40L في تنظيم عملية التخثر
82	2.7.4	التكامل بين وظائف CD40L المناعية والتخثرية.....
82	2.8	دور CD40L في تطور وتفاقم تصلب العصيدي
83	2.8.1	دور CD40L في بدء تكوين اللويحة العصيدية
83	2.8.2	دور CD40L في نمو وتطور اللويحة العصيدية
84	2.8.3	دور CD40L في عدم استقرار وتمزق اللويحة
84	2.8.4	تأثير CD40L على تطور اللويحة العصيدية عبر مراحل مختلفة.....
85	2.9	الآثار المترتبة على فهم دور CD40L في المتلازمة الإكليلية الحادة
86	2.10	القيمة التشخيصية والتنبؤية لـ sCD40L
86	2.10.1	القيمة التشخيصية لـ: sCD40L
86	2.10.2	القيمة التنبؤية لـ: sCD40L
86	2.10.3	العمر النصف لـ sCD40L:

87	2.1.1 مقارنة CD40L مع الواسمات القلبية الأخرى:.....
87	2.1.2 طرق معايرة sCD40L
88	2.1.3 دور CD40L في الأمراض الأخرى غير القلبية.....
90	2.1.4 التحديات والقيود في استخدام CD40L كعلامة حيوية
91	2.1.5 الاستخدامات المحتملة لـ CD40L في الممارسة السريرية
92	الباب الثاني: القسم العملي منهجية البحث وإجراءاته
93	3 الفصل الثالث: منهج البحث
93	3.1 السؤال البحثي:.....
94	3.2 الفرضية البحثية:
95	3.3 تصميم البحث:.....
95	3.4 المواد والطرائق:
95	3.4.1 مكان جمع عينات الدراسة:.....
96	3.4.2 مدة الدراسة:.....
96	3.4.3 حجم العينة:
97	3.4.4 معايير الاشتمال:
97	3.4.5 معايير الاستبعاد:
98	3.4.6 أدوات ومواد البحث:
98	3.4.7 الأجهزة المستعملة في البحث:
100	3.4.8 المنهجية المتبعة (خطة البحث):.....

3.4.9	الأساليب الإحصائية المتبعة:	104.....
4	الفصل الرابع: نتائج الدراسة.....	106.....
4.1	تحليل نتائج دراسة المتغيرات الخاصة بالمتلازمة الإكليلية الحادة.....	106.....
4.1.1	توصيف عينة الدراسة:	106.....
4.1.2	توصيف عينة الدراسة (مرضى ACS والأشخاص الأصحاء ظاهرياً) وفقاً للجنس.....	107.....
4.1.3	تحليل عينة الدراسة (مرضى ACS والأشخاص الأصحاء ظاهرياً) وفقاً للعمر.....	108.....
4.1.4	نتائج الدراسة الوصفية والتحليلية لدى مرضى ACS وفقاً لعوامل الخطورة للإصابة القلبية.....	108.....
4.1.5	توصيف عينة مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة وفقاً لنتائج مخطط كهربائية القلب:	112.....
4.1.6	توصيف عينة مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة وفقاً لنتائج قيم الواسمات القلبية:	113.....
4.1.7	تحليل نتائج تعداد الصفيحات الدموية ومشعراتها بين أنواع ACS:	114.....
4.1.8	نتائج تحليل المشعرات الصفيحية لدى مجموعة الدراسة.....	115.....
4.1.9	تحليل نتائج تعداد الكريات البيضاء WBC بين مجموعة ACS والأصحاء ظاهرياً:	116.....
4.1.10	تحليل نتائج تعداد الكريات البيضاء بين مجموعتي STEMI,NSTEMI:	117.....
4.1.11	نتائج الحساسية والنوعية لتعداد الكريات البيضاء لدى ACS والأصحاء ظاهرياً.....	118.....
4.1.12	نتائج الحساسية والنوعية لتعداد الكريات البيضاء لدى مجموعات STEMI,NSTEMI.....	120.....
4.2	دراسة نتائج sCD40L.....	123.....
4.2.1	نتائج sCD40L وفقاً للجنس لدى عينة الأشخاص الأصحاء ظاهرياً:	123.....
4.2.2	نتائج sCD40L وفقاً للجنس لدى عينة مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة:	123.....
4.2.3	نتائج sCD40L وفقاً للعمر لدى عينة مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة:	124.....

- 4.2.4 نتائج sCD40L لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة والأشخاص الأصحاء ظاهرياً 124
- 4.2.5 نتائج sCD40L لدى نوعي ACS: NSTEMI,STEMI 125
- 4.2.6 نتائج تحديد القيمة التنبؤية ل sCD40L للإصابة ب ACS: 126
- 4.2.7 نتائج تحديد القيمة التنبؤية ل sCD40L بين نوعي المتلازمة الإكليلية NSTEMI و STEMI. 128
- 4.2.8 نتائج sCD40L وفقاً لعوامل الخطورة لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة: 130
- 4.2.9 نتائج sCD40L وفقاً للتغيرات التخطيطية لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة: 130
- 4.2.10 نتائج مقارنة للأهمية التنبؤية ل sCD40L للإصابة STEMI-ACS مقابل العمر والتدخين كعوامل خطورة هامة: 131
- 4.2.11 نتائج مقارنة أهمية SCD40L مع الواسمات القلبية CK-MB, TROPONIN: 132
- 4.2.12 نتائج مقارنة أهمية SCD40L مع السوابق الدوائية للمريض من المميعات: 133
- 4.2.13 نتائج علاقة sCD40L مع نتائج تعداد الكريات البيضاء: 134
- 4.2.14 نتائج علاقة sCD40L مع نتائج تعداد الصفيحات الدموية ومشعراتها: 135
- 4.2.15 الاختبار متعدد العوامل للمشعرات التنبؤية بنوع المتلازمة الإكليلية الحادة. 136
- 4.2.16 الاختبار متعدد العوامل للمشعرات التنبؤية بمستوى CD40L 138
- 4.2.17 بناء مقياس مقترح على أساس القيم التنبؤية المحسوبة للمشعرات الهامة إحصائياً حسب الدراسة المجموعية: 141
- 4.3 نتائج الدراسة وفقاً لنتائج تصوير الأوعية الإكليلية باستخدام القثطرة الإكليلية 145
- 4.3.1 نتائج علاقة نوع المتلازمة الإكليلية الحادة مع التدبير المتخذ بعد تصوير الأوعية الإكليلية 145
- 4.3.2 نتائج مقياس GINSINI عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة 147

4.3.3	مقارنة نتائج Ginsini Score مع التدبير العلاجي المتخذ وفقاً لنتيجة تصوير الأوعية الإكليلية:....	148
4.3.4	نتائج أهمية sCD40L مع التدابير المتخذة وفقاً لنتائج تصوير الأوعية:	150
4.3.5	نتائج ارتباط SCD40L مع مقياس Ginsini score:	151
4.3.6	نتائج الحساسية والنوعية لقيمة Ginsini score في تحديد التدبير والعلاج المناسب للمرضى:	152
5	الفصل الخامس: مناقشة النتائج.....	155
5.1	دلالات المشعرات الصفحية والالتهابية عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة.....	157
5.2	دلالات مستويات sCD40L في تشخيص وتصنيف المتلازمة الإكليلية الحادة.....	158
5.3	العلاقة بين sCD40L و WBC,PLT	160
5.4	ارتباط sCD40L والخصائص الديموغرافية وعوامل الخطورة لمرضى ACS.....	161
5.5	مناقشة نتائج sCD40L مع الواسمات القلبية.....	161
5.6	الأهمية التنبؤية ل sCD40L في تطور الإصابة نحو STEMI.....	162
5.7	sCD40L وشدة إصابة الشرايين الإكليلية وفقاً لتصوير الأوعية الإكليلية.....	164
6	المقارنة مع الدراسات العالمية.....	167
6.1	المقارنة مع دراسة Heeschen وزملائه 2003[6].....	167
6.2	المقارنة مع دراسة Yan وزملائه (2004)[103].....	169
6.3	المقارنة مع دراسة Tousoulis وزملائه[98](2007).....	171
6.4	المقارنة مع دراسة Gururajan وزملائه:(2009)[117].....	173
6.5	المقارنة مع دراسة Núñez وزملائه:(2005)[128].....	174
6.6	المقارنة مع دراسة Verma وزملائه:(2005).....	175

176.....	6.7 المقارنة مع دراسة Kayrak وزملائه [136]:(2011)
178.....	6.8 محددات الدراسة study limitation
179.....	7 الفصل: الخاتمة
179.....	7.1 الاستنتاجات:
180.....	7.2 التوصيات:
181.....	7.3 المقترحات:
183.....	المراجع
191.....	الملحقات
191.....	استمارة البحث
204.....	Abstract

قائمة الأشكال التوضيحية:

- الشكل 1: مراحل تطور التصلب العصيدي وانعكاسه على تضيق الشرايين [40] 49
- الشكل 2: مخطط كهربائية القلب يوضح ارتفاع ST على المساري V4-V6، II,II,AVF 53
- الشكل 3: مبادئ تشخيص المتلازمة الإكليلية الحادة [45] 58
- الشكل 4: مبدأ تصنيف المتلازمة الإكليلية الحادة [45] 60
- الشكل 5: مبادئ تشخيص وتدمير المتلازمة الإكليلية الحادة [45] 65
- الشكل 6: بنية جين CD40L وأشكاله المختلفة (مجال داخل خلوي IC، مجال غشائي TM، مجال خارج الخلية EC 73
- الشكل 7: أشكال بروتين CD40,CD40L,sCD40L [81] 74
- الشكل 8: sCD40L,CD40 على سطح الخلايا والإشارات الخلوية بين الخلايا [3] 77
- الشكل 9: آلية عملية قطع sCD40L عبر MMP من الحبيبات في الصفائح وتحرره وارتباطه [76] 79
- الشكل 10: دور CD40-CD40L في التصلب العصيدي. 1: جذب الكريات البيض عبر جزيئات الالتصاق. 2: تشكيل قسيمات vWF وتكدس الصفائح. 3: إنتاج MMP يساهم في تمزق اللويحة وعدم استقرارها. [96] 81
- الشكل 11: CD40L وكيفية إفرازه وارتباطه لتشكل الخثرة [8] 82
- الشكل 12: يوضح ارتفاع مستويات sCD40L في مراحل التصلب العصيدي لتصل ذروتها عند تمزق العصيد [8] 85
- الشكل 13: الأمراض التي يساهم CD40L بآليتها عند ارتباطه بكل من مستقبلاته المختلفة [116] 90
- الشكل 14: جهاز تعداد الدمويات من شركة Mindray 6200 99
- الشكل 15: الأجهزة المستعملة في البحث مثقلة، قارئ إيزا، غاسل إيزا 99
- الشكل 16: بعض من خطوات مراحل العمل بتقنية ELISA 102
- الشكل 17: المنحني المعياري لمستويات sCD40L 102
- الشكل 18: طريقة حساب Ginsini score وفقاً لمعامل كل شريان إكليلي [121] 104
- الشكل 19: منحنى Roc لأهمية الكريات البيضاء عند مرضى ACS 119
- الشكل 20: منحنى Roc لقيم WBC لدى مجموعات STEMI,NSTEMI 121
- الشكل 21: منحنى Roc لقيم sCD40L التي تعطي تنبؤ بACS 126
- الشكل 22: منحنى Roc لمستويات sCD40L عند مجموعتي STEMI,NSTEMI 128
- الشكل 23: منحنى Roc لمقارنة مستويات sCD40L والعمر والتدخين في القدرة التنبؤية ل STEMI 131
- الشكل 24: منحنى Roc لمقارنة sCD40L مع الواسمات القلبية الأخرى. 132
- الشكل 25: يوضح ارتفاع القدرة التنبؤية نحو STEMI مع ارتفاع مستويات sCD40L 138
- الشكل 26: منحنى الانحدار الخطي للمتغيرات المدروسة. 140
- الشكل 27: التوزيع الطبيعي ل residual 140
- الشكل 28: منحنى Roc للقيمة التنبؤية للمقياس للمتلازمة الحادة 144

الشكل 29: منحنى ROC للمقارنة بين Ginsini,sCD40L للتنبؤ بنوع التدبير المتخذ 152

قائمة الجداول:

جدول 1: معدلات الوفيات المعيارية حسب العمر لأمراض القلب الإقفارية في مناطق مختارة (لكل 100,000 شخص).....	44
جدول 2: مراحل تطور اللويحة العصيدية.....	46
جدول 3: التسلسل الزمني للتغيرات الخلوية أثناء نقص تروية عضلة القلب.....	48
جدول 4: نسبة خطر الإصابة بالمتلازمة الإكليلية الحادة المرتبطة بعوامل الخطر الرئيسية.....	50
جدول 5: العلاقة بين الأعراض والاحتمالية التشخيصية للمتلازمة الإكليلية الحادة.....	51
جدول 6: مقارنة بين الواسمات الحيوية القلبية الرئيسية.....	55
جدول 7: تصنيف المتلازمة الإكليلية الحادة.....	60
جدول 8: مقارنة بين PPCI والعلاج الحال للخثرة.....	63
جدول 9: توقيت التداخل الإكليلي في NSTEMI/UA بناءً على تقييم المخاطر.....	64
جدول 10: مقارنة بين أنظمة تقييم المخاطر الرئيسية في المتلازمة الإكليلية الحادة.....	68
جدول 11: مقارنة بين أشكال CD40L المختلفة.....	75
جدول 12: التفاعلات الرئيسية لـ CD40L ونتائجها الوظيفية.....	75
جدول 13 : تعبيرية CD40/CD40L في الخلايا وأشكال توضعها.....	76
جدول 14: مقارنة آليات إفراز sCD40L من مختلف أنواع الخلايا.....	78
جدول 15: أدوار CD40L في تنظيم التخثر.....	81
جدول 16: دور CD40L في بدء تكوين اللويحة العصيدية.....	83
جدول 17: دور CD40L في نمو وتطور اللويحة العصيدية.....	83
جدول 18: دور CD40L في عدم استقرار وتمزق اللويحة.....	84
جدول 19: دور CD40L في مراحل تطور اللويحة العصيدية.....	84
جدول 20: مقارنة CD40L مع العلامات الحيوية الأخرى في المتلازمة الإكليلية الحادة.....	88
جدول 21: دور CD40L في الحالات المرضية المختلفة.....	89
جدول 22: نتائج أولية من الدراسات على استهداف CD40L علاجياً.....	91
جدول 23 : توزيع عينة مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة.....	106
جدول 24 : توصيف عينة البحث بأنواعها وفقاً لمتغير الجنس.....	107
جدول 25 : تحليل عينة الدراسة وفقاً للعمر.....	108
جدول 26 : نسب ارتفاع الضغط الشرياني في مجموعات الدراسة.....	109
جدول 27 : نسبة وجود سوابق الداء السكري لدى مجموعة الدراسة.....	110
جدول 28 : نسبة التدخين لدى مجموعة الدراسة.....	111
جدول 29: نسبة تواجد السوابق العائلية والقلبية لدى مجموعة الدراسة.....	112

112	جدول 30 : نتائج مخطط كهربائية القلب لدى عينة الدراسة.....
113	جدول 31 : نتائج دراسة الواسمات القلبية لدى عينة الدراسة.....
114	جدول 32 : نتائج تعداد الصفائح لدى مجموعة الأشخاص الأصحاء ومجموعة مرضى ACS.....
114	جدول 33 : نتائج تعداد الصفائح لدى مجموعة STEMI,NSTEMI.....
115	جدول 34 : حجم وتوزع والصفائح الشبكية لدى مجموعة الدراسة.....
116	جدول 35 : نتائج الكريات البيض وأهميتها لدى المجموعة الكلية للدراسة.....
117	جدول 36 : نتائج تعداد الكريات البيضاء لدى STEMI,NSTEMI وأهميتها الإحصائية.....
118	جدول 37 : تحليل LSD لدراسة الفرق بين كل مجموعتين على حدى.....
118	جدول 38 : المساحة تحت منحنى ROC لقيم الكريات البيضاء.....
119	جدول 39 : اختيار القيمة الحدية الأفضل لقيمة الكريات البيضاء.....
120	جدول 40 : المساحة تحت المنحنى لقيم الكريات البيضاء لدى مجموعات STEMI,NSTEMI.....
121	جدول 41 : اختيار القيمة الحدية للكريات البيضاء بين مجموعة STEMI,NSTEMI.....
122	جدول 42 : جميع القيم الحدية للكريات البيضاء مع الحساسية والنوعية.....
123	جدول 43 : مستويات sCD40L وفقاً للجنس لدى مجموعة الأصحاء ظاهرياً.....
123	جدول 44 : مستويات SCD40L وفقاً للجنس لدى مجموعة مرضى ACS.....
124	جدول 45 : علاقة الارتباط بين مستويات sCD40L والعمر.....
124	جدول 46 : مستويات sCD40L لدى مجموعة الدراسة.....
125	جدول 47 : مقارنة مستويات sCD40L بين مجموعتي STEMI و NSTEMI.....
127	جدول 48 : نتائج تحليل ROC لـ sCD40L في تشخيص ACS.....
127	جدول 49 : جدول لاختيار القيمة الحدية لقيمة sCD40L بين ACS والأصحاء ظاهرياً.....
128	جدول 50 : نتائج تحليل ROC لـ sCD40L في التمييز بين STEMI و NSTEMI.....
129	جدول 51 : ملخص للقيم الحدية لـ sCD40L التي تفصل بين أنواع المتلازمة الإكليلية الحادة.....
130	جدول 52 : نتائج مستويات sCD40L مع عوامل الخطورة.....
130	جدول 53 : أهمية مستويات sCD40L مع التغيرات على مخطط كهربائية القلب.....
131	جدول 54 : مقارنة القدرة التنبؤية لـ sCD40L مع عوامل الخطورة الأخرى.....
133	جدول 55 : مقارنة القدرة التنبؤية لـ sCD40L مع الواسمات القلبية الأخرى.....
133	جدول 56 : مستويات sCD40L وفقاً للعلاج بمضادات التخثر.....
134	جدول 57 : ارتباط sCD40L مع الكريات البيضاء وصيغتها.....
135	جدول 58 : ارتباط sCD40L مع الصفائح ومشعراتها.....
136	جدول 59 : نتائج تحليل الانحدار اللوجستي للتنبؤ بنوع المتلازمة الإكليلية الحادة.....
139	جدول 60 : نتائج تحليل الانحدار الخطي للتنبؤ بمستوى CD40L.....

- جدول 61 : توزيع مرضى الدراسة وفقاً لشرائح حسب مستويات sCD40L و WBC 141
- جدول 62 : أهمية الارتباط بين مستويات sCD40L و WBC مع درجة الخطورة..... 143
- جدول 63 : توزيع التدابير العلاجية بعد تصوير الأوعية في مجموعات الدراسة 145
- جدول 64 : نتائج مقياس Gensini Score في مجموعات الدراسة 147
- جدول 65 : يوضح نسبة Gensini عند كل نوع من التدابير المتخذة وأهمية هذا الاختلاف 148
- جدول 66 : علاقة مستويات sCD40L مع التدابير المتخذة بعد التصوير الوعائي..... 150
- جدول 67 : علاقة الارتباط بين sCD40L و Gensini Score 151
- جدول 68 : مقارنة القدرة التنبؤية لـ Gensini Score و SCD40L في تحديد التدبير العلاجي..... 152
- جدول 69 : اختيار القيمة الحدية لـ Ginsini التي تعطي احتمالية الحاجة لإجراء عمل جراحي 153
- جدول 70 : مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة Heeschen..... 168
- جدول 71 : مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة Yan 170
- جدول 72 : مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة Tousoulis..... 172

قائمة المخططات البيانية:

106	 مخطط بياني 1: توزيع عينة الدراسة
107	 مخطط بياني 2: توزيع عينة الدراسة وفقاً للجنس
109	 مخطط بياني 3: نسبة تواجد سوابق ارتفاع ضغط شرياني لدى عينة الدراسة
110	 مخطط بياني 4: نسبة الداء السكري لدى عينة الدراسة
111	 مخطط بياني 5: نسبة المدخنين لدى عينة الدراسة
126	 مخطط بياني 6: نسبة مستوى SCD40L لدى مجموعة الدراسة
142	 مخطط بياني 7: توزيع عينات الدراسة وفق عدة مستويات من شرائح الخطورة
143	 مخطط بياني 8: نسبة الخطورة المنخفضة والعالية في أنواع المتلازمة الإكليلية الحادة
146	 مخطط بياني 9: نسبة توزيع التدابير العلاجية لنوعي المتلازمة STEMI, NSTEMI

قائمة الاختصارات:

- ACS: Acute coronary Syndrome
- AHA: American Heart Association
- APC: Antigen presenting cells
- ATT, antithrombotic therapy
- CABG: Coronary artery bypass grafting
- CBC: Complete blood count
- CCS: Chronic coronary syndrome
- CK-MB: Creatine kinase-MB
- CPB: Cardiopulmonary bypass
- CRP: C-reactive protein
- CVD: Cardiovascular disease
- DC: Dendritic cell
- EC: epithelial cell
- ECG: electrocardiogram
- ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay
- GPaII β 3: Glycoprotein aII β 3
- GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events
- hs-cTn: high-sensitivity cardiac troponin
- IL: interleukin
- IMI Risk: Thrombolysis in Myocardial Infarction
- IPF: Immature platelets fraction
- K Da: kilo Dalton
- LBBB: Left bundle branch block
- LDL: low density lipoprotein
- MI: Myocardial Ischemia
- MMP: matrix metalloproteinases

- MPV: Mean platelet volume
- Ng/ml: nanogram
- NSTEMI: Non-ST-elevation myocardial infarction
- PCI: percutaneous coronary intervention
- Plt:: platelets
- sCD40L: soluble CD40Ligand
- SMC: smooth muscles cell
- STEMI: ST-elevation myocardial infarction
- Tn: troponin
- TNF: Tumor necrosis factor
- TP: Transmembrane protein
- UA: Unstable Angina
- VCAM: Vascular cell adhesion molecule 1
- vWF: von Willebrand factor
- WBC: white blood cell

الملخص:

CD40Ligand بروتين من عائلة العوامل المنخرة للورم، تم وصف تعبيريته بشكل أساسي على الصفائح والخلايا المناعية. تم التعرف على الجزء المنحل soluble CD40L في الدوران المحيطي بعد إفرازه من الصفائح المفعلة وهذا ما أكسبه فعالية بيولوجية لمشاركته في العملية الخثارية والالتهابية والتي هي إحدى الأسباب الأساسية للمتلازمة الإكليلية الحادة Acute coronary Syndrome عند تمزق البطانة.

هدفت هذه الدراسة إلى تقييم دور CD40 ligand المنحل (sCD40L) كعلامة حيوية في تشخيص وإنذار المتلازمة الإكليلية الحادة (ACS). أجريت دراسة حشدية مستقبلية على 128 مريضاً ب ACS (70: NSTEMI) و(58 STEMI) و30 من الأشخاص الأصحاء ظاهرياً، تم قياس مستويات sCD40L بتقنية ELISA وتحليل علاقتها بالمتغيرات السريرية والمخبرية، أظهرت النتائج ارتفاعاً معنوياً في مستويات sCD40L لدى مرضى ACS مقارنة بالأصحاء 45.75 مقابل 17.14 نانوغرام/مل، ($p < 0.001$)، مع مستويات أعلى في STEMI مقارنة بـ 68.5 مقابل NSTEMI 26.9 نانوغرام/مل، ($p < 0.0001$)، تم تحديد القيمة الحدية 8 نانوغرام/مل للتمييز بين ACS والحالة الطبيعية، و32 نانوغرام/مل للتمييز بين STEMI وNSTEMI، أظهر sCD40L ارتباطاً إيجابياً مع تعداد الكريات البيض ($r = 0.351$, $p < 0.001$) والصفائح ($r = 0.307$, $p < 0.001$)، في تحليل الانحدار المتعدد، كان sCD40L أقوى متنبئ مستقل ب-STEMI، تم تطوير نموذج تنبؤي يجمع بين sCD40L وتعداد الكريات البيض، مع دقة تنبؤية 76.7%، لم يظهر ارتباط بين sCD40L ومؤشر Gensini لشدة تضيق الشرايين الإكليلية، أظهر sCD40L قدرة تنبؤية أعلى من التروبونين و CK-MB في تشخيص ACS، خلصت الدراسة إلى أن sCD40L يمثل علامة حيوية وأداة للتشخيص المبكر والتنبؤ بشدة ACS، مع إمكانية استخدامه في التمييز بين STEMI و NSTEMI وتوجيه القرارات العلاجية.

الكلمات المفتاحية: CD40L المنحل، المتلازمة الإكليلية الحادة، المتلازمة الإكليلية الحادة مع ارتفاع ST، المتلازمة الإكليلية الحادة بدون ارتفاع ST، الخثار، التصلب العصيدي، الالتهاب

الجزء التمهيدي (الإطار العام)

مقدمة:

تعد المتلازمة الإكليلية الحادة (Acute Coronary Syndrome - ACS) من أكثر الحالات الطبية الطارئة خطورة وانتشاراً على مستوى العالم، حيث تشكل تحدياً كبيراً للأنظمة الصحية بسبب ارتفاع معدلات الإصابة والوفيات المرتبطة بها. تتضمن ACS مجموعة من الحالات السريرية الناتجة عن نقص التروية الحاد في عضلة القلب، وتشمل احتشاء عضلة القلب بارتفاع وصلة ST (ST-Elevation Myocardial Infarction - STEMI)، واحتشاء

عضلة القلب دون ارتفاع ST (Non-ST-Elevation Myocardial Infarction- NSTEMI) [1]

وفي العقود الأخيرة، تطور فهمنا للآليات الفيزيولوجية المرضية الكامنة وراء ACS بشكل كبير، فبعد أن كان يُنظر إليها على أنها مجرد اضطراب في تدفق الدم ناتج عن انسداد الشرايين التاجية، أصبح من الواضح أن ACS هي نتيجة لتفاعل معقد بين عوامل متعددة تشمل تصلب العسدي، والالتهاب، وتفعيل الصفائح الدموية، واختلال وظيفة البطانة الوعائية [2].

يلعب التهاب بطانة الأوعية دوراً محورياً في إمراضية وتطور ACS نحو الخثار والاحتشاء الكامل. فقد برز CD40 Ligand (CD40L) كعامل رئيسي في هذه الحديثة الخثارية CD40L. هو بروتين عبر غشائي ينتمي إلى عائلة عوامل نخر الورم (Tumor Necrosis Factor - TNF)، ويتم التعبير عنه بشكل أساسي على سطح الخلايا اللمفاوية T المفعلة والصفائح الدموية. عند تفعيل الصفائح، يتم إطلاق الشكل القابل للذوبان (soluble CD40L) في الدورة الدموية [3, 4].

ويرتبط sCD40L بمستقبله CD40 على سطح الخلايا المختلفة، بما في ذلك الخلايا البطانية وخلايا العضلات الملساء الوعائية والخلايا المناعية. يحفز هذا الارتباط سلسلة من التفاعلات الالتهابية التي تساهم في تطور وعدم استقرار اللويحة العسدية. يعزز sCD40L إنتاج السيتوكينات الالتهابية، ويحفز تعبير جزيئات الالتصاق الخلوي، ويزيد من إنتاج البروتينات التي تحل المطرق خارج الخلوي، مما يؤدي إلى زيادة قابلية اللويحة للتمزق [5]

إضافة إلى ذلك، يلعب sCD40L دوراً مهماً في تفعيل الصفائح الدموية وتعزيز تكوين الخثرات. فهو يرتبط بمستقبلات الغليكوبروتين IIb/IIIa على سطح الصفائح، مما يؤدي إلى تفعيلها وتكدسها. هذه العملية تساهم في تكوين الخثرات داخل الأوعية الدموية، وهي عنصر أساسي في تطور ACS .

ونظراً لدوره المحوري في الآلية الخثرية المسببة ل ACS [3] ، فقد اقترح sCD40L كعلامة حيوية محتملة لتشخيص وتقييم شدة ACS وقد أظهرت العديد من الدراسات ارتفاع مستويات sCD40L في مصل المرضى المصابين ب ACS مقارنة بالأشخاص الأصحاء ظاهرياً. كما ارتبطت المستويات المرتفعة من sCD40L بزيادة خطر حدوث المضاعفات القلبية الوعائية والوفيات [6].

أُجريت عدة دراسات على تقييم دوره في الآلية المرضية للآفات القلبية ومعايرة مستوياته عند مرضى الآفات القلبية المستقرة ومرضى خناق الصدر غير المستقر وكذلك مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة. فتم إثبات أن المرضى الذين يعانون من مستويات مرتفعة من sCD40L كانوا أكثر عرضة لتطور مضاعفات خطيرة، مثل احتشاء عضلة القلب المتكرر والوفاة القلبية المفاجئة [5].

في دراسة نشرت عام 2020 في المجلة الأمريكية لأمراض القلب والأوعية بأن sCD40L مرتبط بوجود وشدة المتلازمة الإكليلية المزمنة Chronic coronary syndrome من خلال مساهمته الالتهابية حيث يعكس شدة ودرجة الأذية سريرياً. حيث تمت مقارنة مستوياته بين 68 مريض خناق صدر مستقر مع 26 من الأشخاص الأصحاء ظاهرياً، لوحظ ارتفاع مستوياته مع زيادة شدة التضيق، وإمكانية استخدامه كأداة تشخيصية مكملية غير باضعة لدى مرضى خناق الصدر المستقر [7].

نشرت دراسة في جامعة Freiburg في ألمانيا عام 2017 عن تعبيرية CD40L في جميع مراحل التصلب العصيدي بدءاً من العصيدة المستقرة نحو مراحل مختلفة من تمزق هذه العصيدة وحدث المتلازمة الإكليلية الحادة، فوجدت أن مستوياته أعلى عند مرضى المتلازمة الحادة ذو الخطورة الأعلى من مرضى الخناق المستقر، فإن هذه النتائج السريرية وتطور المتلازمة الإكليلية الحادة لم تكن نتيجة التصلب بحد ذاته إنما نتيجة تحرر sCD40L من الصفائح [8].

واستمرت الأبحاث بدراسة تعبيرية CD40L على الخلايا المناعية المشاركة في التصلب العصيدي ففي دراسة Michel lucy,et عام 2021 الذي أكد على دور sCD40L في الآلية المناعية للتصلب العصيدي ويتم التعبير عنه بشكل أساسي على الصفائح حيث يساهم بتكدسها بارتباطه مع GPaIIb3 ثم إفرازه بعد تفعيلها[9]. وفي سياق الدراسة الحالية، تم قياس مستويات sCD40L في عينة من المرضى المصابين بـ ACS ، بما في ذلك STEMI و NSTEMI، بالإضافة إلى مجموعة ضابطة من الأشخاص الأصحاء ظاهرياً. تم استخدام تقنية ELISA لقياس مستويات sCD40L في المصل، وتم جمع بيانات إضافية حول العوامل السريرية والمخبرية الأخرى. إن نتائج هذه الدراسة تسلط الضوء على الدور المحتمل لـ sCD40L كعلامة حيوية في تشخيص وتقييم شدة ACS . وجدنا ارتفاعاً ملحوظاً في مستويات sCD40L لدى مرضى ACS مقارنة بالأشخاص الأصحاء ظاهرياً، مع وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين مرضى STEMI و NSTEMI، كما وجدنا ارتباطاً بين مستويات sCD40L وبعض المؤشرات السريرية والمخبرية الأخرى، مما يشير إلى إمكانية استخدامه كعامل إنذاري في تقييم المخاطر. هذه النتائج قد تفتح آفاقاً جديدة في مجال التشخيص المبكر وتقييم المخاطر في ACS ، وتسلط الضوء على الحاجة إلى مزيد من البحث لتحديد الدور الدقيق لـ sCD40L في الممارسة السريرية.

أولاً: إشكالية البحث وتساؤلاته:

تكمن مشكلة البحث في الحاجة الملحة لتحسين التشخيص والتنبؤ بالمتلازمة الإكليلية الحادة (ACS) . على الرغم من التقدم الكبير في مجال التشخيص والعلاج، لا تزال ACS تشكل تحدياً كبيراً للنظام الصحي، مع ارتفاع معدلات الوفيات والمرض المرتبطة بها. هناك حاجة ماسة لتطوير أدوات تشخيصية وإنذارية أكثر دقة وفعالية لتحسين رعاية المرضى وتوجيه القرارات العلاجية. تتفاقم هذه المشكلة بسبب التحديات الفريدة التي يواجهها النظام الصحي، بما في ذلك محدودية الموارد والضغط المتزايد على الخدمات الصحية. في مثل هذه الظروف، يصبح تطوير أدوات تشخيصية فعالة وذات تكلفة معقولة أمراً بالغ الأهمية لتحسين رعاية المرضى وتخصيص الموارد بشكل أكثر كفاءة.

وفي هذا السياق، برز CD40 Ligand القابل للذوبان (sCD40L) كعلامة حيوية واعدة محتملة لتشخيص أو التنبؤ ب ACS. حيث يلعب sCD40L دوراً محورياً في الآليات الالتهابية والخثرانية المرتبطة بـ ACS، مما يجعله مرشحاً قوياً كأداة تشخيصية وإنذارية. ومع ذلك، فإن القيمة السريرية لـ sCD40L في سياق ACS لا تزال غير واضحة تماماً.

بالإضافة إلى ذلك، هناك حاجة لدراسة العلاقة بين مستويات sCD40L وأنواع ACS المختلفة (STEMI vs NSTEMI)، وكذلك العلاقة بين sCD40L وعوامل الخطر التقليدية لأمراض القلب والأوعية الدموية. كما أن هناك حاجة لتقييم القيمة المضافة لـ sCD40L مقارنة بالعلامات الحيوية القلبية التقليدية مثل Troponin.

وبهذا نستطيع صياغة السؤال البحثي الرئيسي لهذا البحث وفق ما يلي:

ما هي القيمة التشخيصية والإنذارية لـ sCD40L في المرضى المصابين بالمتلازمة الإكليلية الحادة (ACS)،

وكيف يمكن استخدامه لتحسين التشخيص والتنبؤ بالمتلازمة الإكليلية الحادة؟

وتتفرع منه الأسئلة الفرعية التالية:

- هل توجد فروق ذات دلالة إحصائية في مستويات sCD40L بين مرضى STEMI، NSTEMI، والأشخاص الأصحاء ظاهرياً؟ وفي حال تواجد فرق إحصائي ما هي القيم الحدية التي تعطي تنبؤاً بالإصابة القلبية أو تطورها نحو الإقفار الحاد؟
- ما هي العلاقة بين مستويات sCD40L وعوامل الخطر التقليدية لـ ACS؟
- هل يوفر sCD40L قيمة تشخيصية إضافية مقارنة بالواسمات القلبية التقليدية مثل Troponin و CK-MB في تشخيص ACS؟
- هل يوجد علاقة بين مستويات sCD40L والمشعرات الالتهابية والخثرانية كالكريات البيضاء والصفائح، ليشكلوا أداة إنذارية لمرضى ACS؟
- هل يوجد ارتباط لمستويات sCD40L مع التدبير العلاجي المتخذ بعد إجراء القثطرة القلبية؟

- هل يوفر CD40L قيمة مضافة مع Gensini score في تحديد شدة الإصابة القلبية وبالتالي أخذ القرار العلاجي الدقيق؟

ثانياً: فرضيات البحث:

الفرضية العلمية الرئيسية: يرتبط المستوى المرتفع من CD40 Ligand المنحل (sCD40L) في مصل المرضى المصابين بالمتلازمة الإكليلية الحادة (ACS) بشدة المرض وزيادة خطر حدوث المضاعفات القلبية الوعائية، مما يجعله علامة مخبرية قيمة للتشخيص المبكر وتقييم المخاطر في هذه الفئة من المرضى.

1. الفرضية الصفرية (H_0): لا يوجد فرق إحصائي ذو دلالة بين مستويات CD40L في مرضى (ACS) والأصحاء ظاهرياً. $H_0: \mu_{ACS} = \mu_{healthy}$. كذلك لا يوجد فرق ذو دلالة بين مستويات sCD40L بين مرضى NSTEMI وSTEMI وبالتالي sCD40L ليس عامل خطورة لتطور الأذية القلبية.

الفرضية البديلة (H_1): يوجد فرق إحصائي ذو دلالة بين مستويات CD40L في مرضى ACS والأصحاء ظاهرياً. $H_1: \mu_{ACS} \neq \mu_{Healthy}$. كذلك يوجد فرق ذو دلالة بين مستويات sCD40L بين مرضى NSTEMI وSTEMI وبالتالي sCD40L هو عامل خطورة مرتبط بالأذية القلبية وتطورها نحو الاحتشاء الكامل STEMI.

2. الفرضية الصفرية (H_0) لا توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين مستويات sCD40L وعوامل الخطر التقليدية لأمراض القلب والأوعية الدموية (مثل العمر، ارتفاع ضغط الدم، السكري، التدخين).
الفرضية البديلة (H_1): توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين مستويات sCD40L وعوامل الخطر التقليدية لأمراض القلب والأوعية الدموية.

3. الفرضية الصفرية (H_0): إضافة sCD40L إلى نموذج التنبؤ المتضمن الواسمات القلبية التقليدية مثل التروبونين و CK-MB لا يضيف أهمية لدقة التشخيص والتنبؤ بالمخاطر في مرضى ACS
الفرضية البديلة (H_1): إضافة sCD40L إلى نموذج التنبؤ المتضمن الواسمات القلبية التقليدية يحسن بشكل كبير من دقة التشخيص والتنبؤ بالمخاطر.

4. **الفرضية الصفرية (H0)** لا توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين مستويات sCD40L والمشعرات

الخثارية والالتهابية كالكريات البيضاء والصفائح.

الفرضية البديلة (H1): توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين مستويات sCD40L والمشعرات

الخثارية والالتهابية كالكريات البيضاء والصفائح.

5. **الفرضية الصفرية (H0)** لا توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين مستويات sCD40L ومقياس

Ginsini للانسداد الشرياني ولا يوجد ارتباط مع التدابير العلاجية المتخذة بعد إجراء القثطرة القلبية.

الفرضية البديلة (H1): توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين مستويات sCD40L ومقياس

Ginsini للانسداد الشرياني ولا يوجد ارتباط مع التدابير العلاجية المتخذة بعد إجراء القثطرة القلبية.

ثالثاً: مسلمات البحث:

– **الدور المحوري لالتهاب بطانة الأوعية الدموية في التصلب العصيدي:** تعتبر الالتهابات المزمنة من

العوامل الرئيسية التي تساهم في تطور وتفاقم التصلب العصيدي، مما يؤدي إلى زيادة خطر حدوث

المتلازمة الإكليلية الحادة.

– **CD40L كعامل مهم في الخثار والالتهاب:** هو بروتين مرتبط بالصفائح الدموية، يلعب دوراً محورياً

في الاستجابة الالتهابية المرتبطة بـ ACS. يُفرز sCD40L بنسبة أكبر من 95% من الصفائح الدموية

بعد تفعيلها وله تأثير مباشر على الخلايا البطانية والخلايا المناعية.

– **الأهمية السريرية للمؤشرات الحيوية:** استخدام المؤشرات الحيوية مثل sCD40L في الطب السريري أصبح

أداة هامة في التشخيص المبكر والتنبيه بمسار الأمراض توفر المؤشرات الحيوية مثل sCD40L معلومات

قيمة حول الحالة الالتهابية والمخاطر القلبية الوعائية المحتملة.

- **تعقيد الفيزيولوجيا المرضية للمتلازمة الإكليلية الحادة:** تتطوي ACS على تفاعلات معقدة بين عوامل متعددة، بما في ذلك تصلب العصيدي، والالتهاب، وتفعيل الصفائح الدموية، واختلال وظيفة البطانة الوعائية.
- **أهمية التشخيص والتدخل المبكر:** نفترض في هذا البحث أن التشخيص المبكر والتدخل السريع في حالات ACS يمكن أن يحسن بشكل كبير من نتائج المرضى ويقلل من معدلات الوفيات.
- **الترابط بين الالتهاب والتخثر:** نعتبر في هذا البحث أن هناك علاقة وثيقة بين العمليات الالتهابية وتفعيل نظام التخثر في سياق ACS ، وأن sCD40L قد يكون عاملاً رابطاً مهماً بين هذين المسارين.
- **المتلازمة الإكليلية من الحالات الطبية الطارئة التي تتطلب تشخيصاً دقيقاً وتدخلًا سريعاً** يمكن أن يحسن بشكل كبير من نتائج المرضى ويقلل من معدلات الوفيات.

رابعاً: هدف البحث:

الهدف الرئيسي:

تقييم القيمة التشخيصية والإنذارية لـ sCD40L في المرضى المصابين بالمتلازمة الإكليلية الحادة (ACS) ، وذلك يتضمن ما يلي:

- 1 قياس مستويات sCD40L في مصل المرضى المصابين بـ STEMI ، NSTEMI ، والأشخاص الأصحاء ظاهرياً، ومقارنة مستوياته بين المجموعات.
- 2 تقييم قدرة sCD40L على التنبؤ بتطور المتلازمة الإكليلية الحادة NSTEMI نحو STEMI
- 3 تحديد القيمة الحدية المثلى لـ sCD40L للتمييز بين مرضى ACS والأشخاص الأصحاء ظاهرياً، وكذلك القيم التي تعطي تنبؤاً بتطور الإصابة من NSTEMI إلى STEMI.
- 4 تقييم الفروق المحتملة في مستويات sCD40L بين الجنسين في المرضى المصابين بـ ACS ، وتحديد ما إذا كانت هناك اختلافات في القيمة التشخيصية أو الإنذارية بين الرجال والنساء.

- 5 دراسة العلاقة بين مستويات sCD40L والتاريخ المرضي السابق، بما في ذلك وجود أمراض القلب الإكليلية ومع عوامل الخطر التقليدية لأمراض القلب والأوعية الدموية في المجتمع، بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم، السكري، التدخين.
- 6 دراسة العلاقة بين مستويات sCD40L والمؤشرات الالتهابية والختارية، مثل عدد كريات الدم البيضاء والصفائح.
- 7 تقييم العلاقة بين مستويات sCD40L والواسمات القلبية الأخرى المستخدمة حالياً في التشخيص مثل Troponin و CK-MB، لتحديد القيمة المضافة المحتملة لـ sCD40L في التشخيص والتقييم الإنذاري.
- 8 تقييم إمكانية استخدام sCD40L كجزء من نموذج تنبؤي متعدد المتغيرات لتقييم المخاطر عند الأشخاص الأصحاء ظاهرياً وكذلك مرضى NSTEMI.
- 9 تحليل العلاقة بين مستويات sCD40L ودرجة الانسداد في الشرايين الإكليلية بالاعتماد على مقياس Gensini score.
- 10 استكشاف العلاقة بين مستويات sCD40L والقرار العلاجي المتخذ بعد إجراء التداخل عبر القثطرة عبر الجلد PCI مثل العلاج الدوائي أو العلاج عبر الحاجة لتركيب شبكات.

خامساً: أهمية البحث:

يكتسب هذا البحث في مجال العلامات الحيوية للمتلازمة الإكليلية الحادة (ACS) أهمية بالغة في مجال طب القلب والأوعية الدموية، خاصة في ظل التحديات الصحية العالمية والمحلية الراهنة. في هذا السياق، تبرز أهمية دراستنا حول القيمة التشخيصية والإنذارية لـ sCD40L لدى المرضى المصابين بـ ACS على المستويين النظري والتطبيقي.

أ. الأهمية النظرية:

1. **تعميق الفهم الفيزيولوجي المرضي:** تساهم هذه الدراسة في توسيع فهمنا للدور الذي يلعبه sCD40L في الآليات الالتهابية والخلطية المرتبطة بـ ACS من خلال دراسة العلاقة بين مستويات sCD40L وشدة المرض، نكتسب رؤية جديدة حول كيفية مساهمة هذا البروتين في تطور وتقدم ACS .
2. **سد الفجوة المعرفية:** تعد هذه الدراسة من أوائل الدراسات التي تقيم دور sCD40L في ACS وبالتالي، فهي تسد فجوة هامة في المعرفة حول أهمية هذه العلامة الحيوية في مجتمعنا المحلي.
3. **تقييم الاختلافات الإقليمية:** من خلال مقارنة نتائجنا مع الدراسات العالمية، يمكننا تقييم ما إذا كانت هناك اختلافات إقليمية في دور sCD40L في ACS هذا قد يسلط الضوء على العوامل الجينية أو البيئية المحتملة التي قد تؤثر على مستويات sCD40L .
4. **تطوير نماذج تنبؤية محلية:** يمكن أن تساهم نتائج هذه الدراسة في تطوير نماذج تنبؤية أكثر دقة لـ ACS. هذا يعزز فهمنا للعوامل التي تؤثر على تطور وتقدم المرض في سياقنا المحلي.
5. **دراسة الارتباط بين الواسمات الحيوية:** من خلال تقييم العلاقة بين sCD40L والواسمات القلبية الأخرى مثل التروبونين و CK-MB، نكتسب فهماً أعمق للتفاعلات المعقدة بين مختلف المسارات الفيزيولوجية المرضية في ACS.

ب. الأهمية التطبيقية:

1. **تحسين التشخيص المبكر:** إذا أثبتت الدراسة القيمة التشخيصية لـ sCD40L ، فقد يؤدي ذلك إلى تطوير اختبارات تشخيصية أكثر دقة وحساسية لـ ACS . هذا يمكن أن يسمح بالتدخل المبكر وتحسين نتائج المرضى.

2. **تحسين تقييم المخاطر:** إذا أظهرت الدراسة قيمة إنذارية لـ sCD40L ، فيمكن استخدامه لتحسين تقييم المخاطر في مرضى ACS . هذا يساعد في توجيه القرارات العلاجية وتخصيص الموارد بشكل أكثر فعالية، وهو أمر بالغ الأهمية في ظل محدودية الموارد الصحية في سورية.
3. **توجيه العلاج:** يمكن أن يساعد فهم العلاقة بين مستويات sCD40L وشدة ACS في توجيه استراتيجيات العلاج. على سبيل المثال، قد يساعد في تحديد المرضى الذين قد يستفيدون من علاجات معينة أو من المراقبة الأكثر كثافة.
4. **تطوير علاجات جديدة:** فهم دور sCD40L في ACS قد يفتح الباب لتطوير علاجات جديدة.
5. **تحسين الرعاية الصحية المحلية:** يمكن لهذه الدراسة أن تساعد في تحسين بروتوكولات التشخيص والعلاج المحلية لـ ACS ، وبالتالي تحسين جودة الرعاية وتقليل معدلات الوفيات والمرضاة المرتبطة بـ ACS .
6. **الاستخدام الأمثل للموارد:** في ظل محدودية الموارد الصحية في سورية، يمكن أن يساعد استخدام علامات حيوية فعالة مثل sCD40L في تحسين كفاءة تخصيص الموارد وتقليل التكاليف الإجمالية للرعاية الصحية.
7. **تعزيز البحث العلمي المحلي:** تساهم هذه الدراسة في تعزيز القدرات البحثية المحلية في مجال أمراض القلب والأوعية الدموية. يمكن أن يحفز هذا المزيد من البحوث في هذا المجال، مما يعزز مكانة سورية في مجال البحث الطبي الحيوي.
8. **تحسين الوعي الصحي:** يمكن أن تساهم نتائج هذه الدراسة في زيادة الوعي بأهمية التشخيص المبكر والتدخل السريع في حالات ACS بين الأطباء والمرضى على حد سواء.
9. **دعم صنع السياسات الصحية:** يمكن أن توفر نتائج هذه الدراسة أدلة علمية قيمة لصانعي السياسات الصحية في سورية، مما يساعد في توجيه القرارات المتعلقة بتخصيص الموارد وتطوير استراتيجيات وطنية لمعالجة أمراض القلب والأوعية الدموية.

خامساً: مبررات البحث:

تحتل الأمراض القلبية وخاصة المتلازمة الإكليلية الحادة النسبة الأكبر من الوفيات على مستوى العالم. قد يعود ذلك إلى التشخيص المتأخر لحين حدوث الإصابة الحادة. على الرغم من التقدم في طرق التشخيص والعلاج، لا تزال هناك حاجة لتحسين الدقة والسرعة في التشخيص والتقييم الدقيق للمخاطر لتوجيه القرارات العلاجية، من هنا كانت الحاجة إلى مؤشرات حيوية جديدة يمكن أن تحسن من قدرة الأطباء على التنبؤ بمخاطر المتلازمة الإكليلية الحادة. إضافة لضرورة إيجاد أدوات تشخيصية ذات تكلفة منخفضة لتكون متاحة على نطاق واسع .

نتيجة الدراسات المتزايدة عن دور العوامل الالتهابية في التصلب العصيدي والختارية في الاحتشاء الكامل، عزز البحث عن واسم قد يكون له أهمية إنذارية لتطور الأذية من عسيمة مستقرة نحو عسيمة متمزقة مسببة لمتلازمة حادة. أظهرت الدراسات السابقة إمكانات إعادة لـ sCD40L كعلامة حيوية في ACS ومع ذلك، لم يتم تقييم دوره بشكل كافٍ، مما يبرر الحاجة إلى هذا البحث لتوضيح أهميته في مجتمعنا المحلي.

سادساً: محددات الدراسة STUDY LIMITATION

1. جم العينة الصغير :حجم العينة في هذه الدراسة كان صغيراً نسبياً مقارنة بعدد مرضى متلازمة الشريان الإكليلي الحادة (ACS) هذه المحدودية تنعكس على قوة النتائج الإحصائية وإمكانية تعميمها.
2. انسحاب بعض المرضى :خروج بعض المرضى من الدراسة لأسباب شخصية أو لعدم توافر الإجراء العلاجي كالقسطرة الإسعافية، مما قلل من تكامل البيانات.
3. المتابعة الزمنية للتحاليل: نظراً لأن البحث يتناول واسم التهابي، كان من الأفضل إجراء التحاليل بشكل دوري لمتابعة التغيرات على مدار الزمن وربطها مع المضاعفات.

سابعاً: منهج البحث وأدواته:

أ. تصميم الدراسة:

دراسة حشدية مستقبلية Prospective study، شملت الدراسة مجموعتين رئيسيتين: مجموعة المرضى المصابين بـ ACS ومجموعة ضابطة من الأشخاص الأصحاء ظاهرياً. تم تقسيم مجموعة ACS إلى مجموعتين فرعيتين المتلازمة الإكليلية دون ارتفاع ST (NSTEMI) والمتلازمة الإكليلية الحادة مع ارتفاع ST (STEMI) لتقييم الاختلافات المحتملة في مستويات sCD40L بين هذين النوعين من ACS.

ب. مجتمع الدراسة:

تكون مجتمع الدراسة من المرضى البالغين (18 عاماً فما فوق) الذين تم تشخيصهم حديثاً بـ ACS وتم قبولهم في أقسام الطوارئ ووحدات العناية القلبية في ثلاثة مستشفيات رئيسية في دمشق، سورية: مستشفى المواساة الجامعي، مستشفى الأسد الجامعي، ومركز الباسل لأمراض وجراحة القلب. حيث تمثل مراكز رعاية رئيسية في دمشق وتستقبل عدداً كبيراً من حالات ACS من مختلف أنحاء سورية.

ت. مكان إجراء الاختبارات

تم إجراء معايرة متغير الدراسة الأساسي sCD40 L في المختبر المركزي لمستشفى الولادة وأمراض النساء وذلك خلال الفترة الواقعة بين شهر حزيران 2022 - حتى شهر أيلول 2023.

ث. حجم العينة:

تم تحديد حجم العينة باستخدام معادلة Cochran لحساب حجم العينة الإحصائي:

$$N = Z^2 * P * (1 - P) / e^2$$

– n = حجم العينة المطلوب

– Z = قيمة Z المقابلة لمستوى الثقة المطلوب (1.96 لمستوى ثقة 95%)

- P = نسبة الظاهرة المدروسة في المجتمع (تم تقديرها بـ 0.5 لتحقيق أقصى حجم للعينة)

- E = هامش الخطأ المسموح به (0.1 أو 10%)

بتطبيق المعادلة:

$$N = (1.96)^2 * 0.5 * (1 - 0.5) / (0.1)^2 = 96.04$$

تم تقريب الرقم إلى 100 وزيادته بنسبة 20% لتعويض أي فقدان محتمل في المتابعة، مما أدى إلى حجم عينة مستهدف قدره 120 مريضاً.

تم تضمين 128 مريضاً ACS في الدراسة خضعوا لكافة المعايير التشخيصية للمتلازمة الإكليلية من مخطط كهربائية القلب ECG ومعايرة الخمائر القلبية (Troponin، CK-MB) إضافة لتصوير الأوعية الإكليلية PCI وذلك لضمان قوة إحصائية كافية.

بالإضافة إلى ذلك، تم اختيار 30 شخصاً من الأصحاء ظاهرياً كمجموعة ضابطة لتوفير نقطة مرجعية لمستويات sCD40L الطبيعية.

ج. معايير الاشتمال:

يجب أن يحقق المرضى المشمولين في الدراسة المعايير التالية:

- موافقة المريض الخطية على المشاركة في الدراسة
- عمر 18 سنة فما فوق.
- مرضى تم تشخيصهم حديثاً بـ (ACS-NSTEMI) أو (ACS-STEMI) وفقاً للمعايير التشخيصية المعتمدة من قبل الجمعية الأوروبية لأمراض القلب (ESC):
 - STEMI ألم صدري نموذجي مع ارتفاع وصلة ST في تخطيط القلب الكهربائي إضافة إلى ارتفاع خمائر القلب Troponin أو CK-MB.
 - NSTEMI: ألم صدري نموذجي مع ارتفاع Troponin القلبي أو CK-MB دون ارتفاع وصلة ST.

- أما بالنسبة لعينة الأشخاص الأصحاء ظاهرياً: ليس لديهم أي سوابق مرضية أو التهابية أو عوامل خطورة للأمراض القلبية كارتفاع الضغط الشرياني أو الداء السكري.

ح. معايير الاستبعاد:

- خناق الصدر المستقر.
- مرضى ذوي التبدلات التخطيطية المكافئة لعلامة Wellens sign أو حصار غصن أيسر أو حصار غصن أيمن حديث الظهور أو علامة de winter.
- مرضى لديهم مجازات إكليلية حديثة
- وجود أمراض التهابية مزمنة أو حادة (مثل التهاب المفاصل الرثياني، داء كرون، التهاب الأمعاء التقرحي).
- وجود أمراض مناعية ذاتية (مثل الذئبة الحمامية الجهازية، نقص صفيحات مناعي، التصلب المتعدد).
- وجود أورام خبيثة أو تاريخ سابق لها والمتلقون للمعالجات الكيماوية والشعاعية.
- وجود قصور كلوي حاد أو مزمن.
- وجود أمراض كبدية حادة أو مزمنة.
- المرضى الذين خضعوا لعملية جراحية كبرى خلال الشهر السابق.
- المرضى الذين يتلقون علاجاً مناعياً أو مضادات التهاب ستيرويدية بجرعات عالية.
- مرضى الأورام الدموية كالابيضاضات والورم النقوي المتعدد.
- مرضى اضطرابات الصفيحات كنقص الصفيحات المناعي أو اضطراب وظائف الصفيحات.

خ. منهج البحث:

1. بعد أخذ الموافقة الأخلاقية من المريض أو ذويه، تم جمع المعلومات الديموغرافية والتاريخ الطبي وعوامل الخطر، سُحبت عينات من الدم الوريدي المحيطي في الفترة بين لحظة القبول إلى 24 ساعة كحد أقصى

من قبول المريض في وحدة الإسعاف المركزي أو العناية المركزة القلبية من أجل قياس مستويات sCD40L باستخدام المقايسة المناعية المرتبطة بالإنزيم (ELISA, USA ، Ray biotech)، إضافة لإجراء تعداد الدم الكامل CBC لقراءة تعداد الكريات البيضاء وصيغتها والكريات الحمراء والصفائح ومشعراتها باستخدام جهاز التعداد الدموي خماسي الصيغة من شركة Mindray. تم تقييم البيانات الديموغرافية، ووجود الأمراض المرافقة، ونتائج العلامات الحيوية، والتغيرات التخطيطية، وأجري تقييم عوامل الخطر الإكليلية. ثم تقييم شدة الأذية الإكليلية باستخدام مؤشر Gensini score مع التدبير الذي تم إجراؤه. تم متابعة المرضى خلال فترة الاستشفاء، تم تسجيل المضاعفات داخل المستشفى كالصدمة القلبية، الفشل القلبي الحاد، اضطرابات النظم القلبي الخطيرة، السكتة الدماغية، والإجراءات العلاجية كالتدخل الإكليلي عبر الجلد (PCI)، جراحة المجازة التاجية (CABG) ثم الوفيات داخل المستشفى. (منهج البحث بشكل مفصل في الباب الثاني - القسم العملي)

الباب الأول

أدبيات البحث

Research Literature

الفصل الأول: المتلازمة الإكليلية الحادة

Chapter 1: Acute Coronary Syndrome

مقدمة:

تعد المتلازمة الإكليلية الحادة (Acute Coronary Syndrome - ACS) من أهم التحديات الصحية التي تواجه المجتمعات المعاصرة، حيث تمثل سبباً رئيسياً للوفيات على مستوى العالم. تشكل هذه المتلازمة مجموعة من الحالات السريرية الناجمة عن نقص التروية الحاد في عضلة القلب، والتي تتراوح في شدتها من الذبحة الصدرية غير المستقرة (Unstable Angina - UA) إلى احتشاء عضلة القلب الحاد (Acute Myocardial Infarction - AMI).

إن فهم الآليات المرضية الكامنة وراء المتلازمة الإكليلية الحادة، وتطوير استراتيجيات فعالة للتشخيص المبكر والتدبير العلاجي الأمثل، يعد أمراً بالغ الأهمية في مجال طب القلب والأوعية الدموية، فعلى مدى العقود الماضية، شهد هذا المجال تقدماً كبيراً في فهمنا للعوامل الخطرة، والآليات الجزيئية والخلوية المسؤولة عن تطور وتفاقم هذه الحالة المرضية.

تبدأ القصة المرضية للمتلازمة الإكليلية الحادة عادةً بتشكيل اللويحة العصيدية (Atherosclerotic Plaque) في جدران الشرايين الإكليلية، هذه العملية، المعروفة باسم تصلب العصيد (Atherosclerosis)، تتميز بتراكم الدهون والخلايا الالتهابية في الطبقة البطانية للشرايين، مما يؤدي إلى تضيق تدريجي في لمعة الوعاء الدموي، ومع مرور الوقت، قد تصبح هذه اللويحات غير مستقرة وعرضة للتمزق، مما يؤدي إلى تشكل خثرة دموية (Thrombus) تسد الشريان بشكل جزئي أو كامل، مسببة نقصاً حاداً في تروية عضلة القلب [10] (Myocardial Ischemia).

إن التشخيص السريع والدقيق للمتلازمة الإكليلية الحادة يعد أمراً حاسماً في تحسين النتائج السريرية للمرضى، يعتمد التشخيص على مزيج من الأعراض السريرية، والتغيرات في مخطط كهربائية القلب (Electrocardiogram - ECG)، والواسمات الحيوية القلبية (Cardiac Biomarkers)، وقد شهدت السنوات الأخيرة تطوراً كبيراً في دقة

وحساسية هذه الواسمات، وخاصة التروبونين عالي الحساسية (High-Sensitivity Troponin)، مما أدى إلى تحسين القدرة على التشخيص المبكر وتقييم المخاطر. [11] في السنوات الأخيرة، برز دور الخثار والالتهاب كعامل رئيسي في تطور وتفاقم المتلازمة الإكليلية الحادة، وقد أدى هذا الفهم الجديد إلى ظهور استراتيجيات علاجية جديدة تستهدف العمليات الالتهابية.

من المهم أيضاً الإشارة إلى أن المتلازمة الإكليلية الحادة ليست مجرد حدث طبي منفصل، بل هي جزء من سلسلة متصلة من الأحداث المرضية التي تبدأ بتطور التصلب العصيدي وقد تنتهي بالفشل القلبي المزمن أو الموت المفاجئ، [12]

1.1 تعريف المتلازمة الإكليلية الحادة (ACS):

هي حالة طبية طارئة تنتج عن انخفاض مفاجئ في تدفق الدم إلى عضلة القلب، مما يؤدي إلى نقص الأكسجين والمغذيات اللازمة لعمل القلب بشكل طبيعي، هذا النقص في التروية يمكن أن يكون ناتجاً عن انسداد جزئي أو كلي في الشرايين الإكليلية (Coronary Arteries) التي تغذي عضلة القلب. [13]

من الناحية الفيزيولوجية المرضية (Pathophysiology)، تبدأ المتلازمة الإكليلية الحادة عادةً بتمزق أو تآكل في اللويحة العصيدية (Atherosclerotic Plaque) داخل الشريان الإكليلي، هذا التمزق يؤدي إلى تكوين خثرة دموية (Thrombus) تعيق تدفق الدم، مما يسبب نقصاً في تروية عضلة القلب، إذا استمر هذا النقص في التروية لفترة كافية، فقد يؤدي ذلك إلى موت خلايا عضلة القلب، وهو ما يعرف باحتشاء عضلة القلب (Myocardial Infarction) [10]

تم تعريف المتلازمة الإكليلية الحادة بناءً على مجموعة من الحالات التي تشمل المرضى الذين يعانون من تغيرات حديثة في الأعراض أو العلامات السريرية، مع أو بدون تغييرات في مخطط كهربائية القلب (ECG) ومع أو بدون ارتفاعات حادة في تركيز التروبونين القلبي (cTn) [14]. وهي تشمل المتلازمة الإكليلية الحادة مع ارتفاع ST (STEMI) ومتلازمة الإكليلية الحادة دون ارتفاع ST (NSTEMI-ACS)، وتشكل مجاًلاً بالغ الأهمية في طب القلب والأوعية الدموية بسبب انتشارها ومراضتها ووفياتها [1].

1.2 وبائيات المتلازمة الإكليلية الحادة:

(Epidemiology of Acute coronary Syndrome)

أمراض القلب والأوعية الدموية (CVDs) Cardiovascular disease هي السبب الرئيسي للوفاة على مستوى العالم، وتناقصت هذه المعدلات مع مرور السنين لتتجه مؤخراً نحو الارتفاع وذلك بسبب عوامل أخرى كارتفاع الضغط والداء السكري [15].

توفي ما يقدر بنحو 17.9 مليون شخص بسبب أمراض القلب والأوعية الدموية في عام 2019، وهو ما يمثل 32% من جميع الوفيات في العالم. ومن بين هذه الوفيات، 85% كانت بسبب النوبات القلبية والسكتات الدماغية. تشير التقديرات إلى أن ما يقرب من 127.9 مليون (48.6%) فرداً أمريكياً تزيد أعمارهم عن 20 عاماً يعانون من أمراض القلب والأوعية الدموية، بما في ذلك أمراض القلب الإكليلية، أو قصور القلب، أو السكتة الدماغية [15]. وحسب تقارير منظمة الصحة العالمية WHO، يصاب أفراد البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل (إفريقيا وآسيا وأمريكا اللاتينية ومنطقة البحر الكاريبي) بشكل أكبر بهذا المرض مقارنة بدول مرتفعة الدخل (أوروبا وأمريكا الشمالية وأوقيانوسيا) [16, 17]. غالباً ما تكون ACS هي أول مظهر سريري لأمراض القلب والأوعية الدموية. تشكل نسبة الوفيات لدى الإناث بنقص التروية الإقفاري ما يقارب 38% بينما تشكل 44% من الذكور [17].

تشير الإحصائيات إلى أن CVD هو المسبب الأساسي للوفيات في الولايات المتحدة الأمريكية منذ عام 1921 [18]. يتم تشخيص نحو 1.1 مليون حالة NSTEMI و 700,000 حالة STEMI سنوياً ضمن المنشآت الطبية [19] ووفقاً لإحصائياتهم الرسمية المحدثّة، فإن الاحتشاء القلبي يقف وراء وفاة واحدة من كل سبع حالات وفاة في الولايات المتحدة، وذلك بمعدل يناهز 360,900 حالة وفاة في العام، أي بمتوسط ألف وفاة يومياً تقريباً. ولا يقتصر الأمر على الخسائر البشرية فحسب، إذ يقدر العبء الاقتصادي السنوي للاحتشاء القلبي في الولايات المتحدة بـ 229.1 مليار دولار، شاملاً التكاليف الطبية المباشرة والخسائر الإنتاجية غير المباشرة [20].

وتختلف نسب الإصابة والوفيات بين الأنواع الفرعية المختلفة للمتلازمة الإكليلية الحادة، حيث تبلغ نسبة الوفيات داخل المشافي لمرضى STEMI حوالي 5-6%، وترتفع لتصل إلى 7-18% خلال السنة الأولى بعد الحدث

الحاد. وفي المقابل، تتراوح نسب الوفيات لدى مرضى NSTEMI بين 3%-5% داخل المشفى، وتتجاوز 8%-17% في نهاية العام الأول من الإصابة [21, 22].

نسبة إصابة الرجال أعلى على النساء بشكل لافت من حيث معدلات الإصابة المبكرة بالمرض حتى عقد الخمسينيات من العمر، قبل أن تنقلص هذه الفجوة تدريجياً مع تقدم العمر، وربما يعزى ذلك جزئياً إلى الدور الوقائي المحتمل لهرمونات الأستروجين لدى النساء قبل سن اليأس [23] تسبب هذه الأمراض ما لا يقل عن 2.2 مليون حالة وفاة بين الإناث وما يزيد قليلاً عن 1.9 مليون حالة وفاة بين الذكور. [17].

جدول 1: معدلات الوفيات المعيارية حسب العمر لأمراض القلب الإقفارية في مناطق مختارة (لكل 100,000 شخص)

المنطقة	الذكور	الإناث
أوروبا الشرقية	458.9	232.8
شرق آسيا	128.7	85.8
أمريكا الشمالية	123.7	63.7
أوروبا الغربية	80.5	35.8
أفريقيا جنوب الصحراء	118.9	92.2

المصدر: مقتبس من [24]

1.3 أسباب المتلازمة الإكليلية الحادة

يُعد تصلب العصيدي Atherosclerosis هو السبب الأشيع للاحتشاء الحاد، حيث تسبب العصيدة المتمزقة ثلثي حالات ACS [25]. من الأسباب الأخرى للتناذر الإكليلي الحاد غير العصيدية: تشنج الشرايين الإكليلية، الصمات الشريانية وحالات نقص الأكسجة، حالات فرط الخثار، التهاب الشرايين الإكليلية وتسليخ الشرايين الإكليلية العفوي، التشوهات الخلقية للشرايين الإكليلية، التهابات الفيروسية وخاصة parvovirus B19. [26, 27]

1.4 الفيزيولوجيا المرضية للمتلازمة الإكليلية الحادة

تتطوي الآلية المرضية لحدوث المتلازمة الإكليلية الحادة على سلسلة معقدة من الأحداث الجزيئية والخلوية بدءاً من تشكل اللويحة العصيدية وصولاً إلى نقص تروية عضلة القلب التي تؤدي في النهاية إلى الاحتشاء القلبي:

1.4.1 تشكل وتطور اللويحة العصيدية

(Atherosclerotic Plaque Formation and Progression):

تبدأ الفيزيولوجيا المرضية للمتلازمة الإكليلية الحادة بعملية التصلب العصيدي (Atherosclerosis) ، وهي عملية التهابية مزمنة تؤثر على جدران الشرايين، تتضمن المراحل الرئيسية لتشكيل اللويحة العصيدية ما يلي:

1. خلل وظيفة البطانة (Endothelial Dysfunction): يؤدي التعرض لعوامل الخطر مثل ارتفاع ضغط الدم والتدخين إلى تغيرات في وظيفة الخلايا البطانية، مما يزيد من نفاذيتها للبروتينات الدهنية مثل البروتين الدهني منخفض الكثافة [10]

2. تراكم الدهون (Lipid Accumulation): يدخل LDL إلى جدار الشريان ويتعرض للأكسدة، مما يؤدي إلى استجابة التهابية.

3. التهاب وتراكم الخلايا (Inflammation and Cell Accumulation): تجذب جزيئات LDL المؤكسدة الخلايا الالتهابية، خاصة الخلايا الوحيدة (Monocytes) ، التي تتمايز إلى بالعات (Macrophages) ، تبتلع هذه البالعات جزيئات LDL المؤكسدة لتصبح خلايا رغوية (Foam Cells) .

4. تكون الغطاء الليفي (Fibrous Cap Formation): تهاجر خلايا العضلات الملساء (Smooth Muscle Cells) من الطبقة المتوسطة (Media) إلى الطبقة الداخلية (Intima) وتبدأ في إنتاج البروتينات خارج الخلوية مثل الكولاجين (Collagen) ، مما يؤدي إلى تشكيل غطاء ليفي يغلف اللب الدهني للويحة

5. تطور اللويحة (Plaque Progression): مع استمرار العملية الالتهابية وتراكم المزيد من الدهون والخلايا، تنمو اللويحة وقد تبدأ في التضيق على لمعة الشريان [28].

لتوضيح هذه العملية بشكل أفضل، يمكننا استخدام الجدول التالي:

جدول 2: مراحل تطور اللويحة العصيدية

المرحلة	الخصائص الرئيسية	التغيرات الخلوية والجزيئية
المرحلة الأولى: خلل وظيفة البطانة	زيادة نفاذية البطانة	تعبير زائد عن جزيئات الالتصاق
المرحلة الثانية: تراكم الدهون	تكون الخطوط الدهنية	أكسدة LDL وتراكمه تحت البطانة
المرحلة الثالثة: الالتهاب	تراكم الخلايا الالتهابية	هجرة الخلايا الوحيدة وتمايزها إلى بالعات
المرحلة الرابعة: تكون الغطاء الليفي	تشكل غطاء ليفي	هجرة خلايا العضلات الملساء وإنتاج الكولاجين
المرحلة الخامسة: تطور اللويحة	نمو اللويحة وتضيق لمعة الشريان	استمرار الالتهاب وتراكم الدهون والخلايا

المصدر: مقتبس من [28, 29]

1.4.2 عدم استقرار اللويحة وتمزقها

(Plaque Instability and Rupture)

عدم استقرار اللويحة هو الحدث الرئيسي الذي يؤدي إلى المتلازمة الإكليلية الحادة، تتميز اللويحات غير المستقرة بغطاء ليفي رقيق (Thin Fibrous Cap)، لب دهني كبير (Large Lipid Core)، التهاب نشط مع وجود عدد كبير من الخلايا الالتهابية وقلة خلايا العضلات الملساء في الغطاء الليفي. العوامل التي تساهم في عدم استقرار اللويحة تشمل:

- إفراز إنزيمات هاضمة للمصفوفة (Matrix Metalloproteinases - MMPs) من قبل الخلايا الالتهابية،

مما يضعف الغطاء الليفي. [30]

- موت الخلايا المبرمج (Apoptosis) لخلايا العضلات الملساء، مما يقلل من إنتاج الكولاجين.

- الإجهاد الميكانيكي على الغطاء الليفي بسبب تدفق الدم

عند تمزق اللويحة، يتعرض محتواها الداخلي، بما في ذلك العامل النسيجي (Tissue Factor)، لمجرى الدم، مما يؤدي إلى تفعيل الصفائح الدموية وبدء عملية التخثر.

1.4.3 تشكل الخثرة وانسداد الشريان

Thrombus Formation

بمجرد تمزق اللويحة، تبدأ سلسلة من الأحداث التي تؤدي إلى تشكل الخثرة:

1. التصاق الصفائح (Platelet Adhesion): تلتصق الصفائح الدموية بالكولاجين المكشوف عبر عامل

فون ويلبراند (von Willebrand Factor) في موقع التمزق.

2. تفعيل الصفائح (Platelet Activation): تنشط الصفائح الملتصقة وتفرز مواد كيميائية تجذب المزيد

من الصفائح.

3. تجمع الصفائح (Platelet Aggregation): تتجمع الصفائح المفعلة لتشكل سداة صفيحية أولية.

4. تنشيط نظام التخثر (Coagulation Cascade Activation): يؤدي التعرض للعامل النسيجي إلى تنشيط

نظام التخثر، مما يؤدي إلى إنتاج الثرومبين (Thrombin) وتحويل الفيبرينوجين (Fibrinogen) إلى

فيبرين (Fibrin).

5. تشكل الخثرة (Thrombus Formation): يتشكل شبكة من الفيبرين حول تجمع الصفائح، مما يؤدي

إلى تشكل خثرة ثابتة [31]

يؤدي تخثر الدم في الشرايين الإكليلية إلى نقص تروية عضلة القلب الحاد واضطراب وظائف القلب. كذلك يساهم

إطلاق الوسائط الالتهابية من الصفائح الدموية في زيادة الالتهاب في الأنسجة وهذا يؤثر على أنسجة القلب [32]

[33-35].

1.5 نقص تروية عضلة القلب والاحتشاء

(Myocardial Ischemia and Infarction):

عندما ينخفض تدفق الدم إلى جزء من عضلة القلب بشكل كبير، تبدأ سلسلة من التغيرات الخلوية والوظيفية:

1. نقص الأكسجة (Hypoxia) تبدأ الخلايا العضلية القلبية في المعاناة من نقص الأكسجين.

2. التحول إلى التمثيل الغذائي اللاهوائي (Anaerobic Metabolism): تتحول الخلايا إلى إنتاج الطاقة عن

طريق التحلل السكري اللاهوائي، مما يؤدي إلى تراكم حمض اللبن.

3. اضطراب التوازن الشاردي (Ionic Imbalance): يحدث خلل في توازن الشوارد داخل وخارج الخلايا، مما

يؤدي إلى توذم الخلايا.

4. خلل وظيفي (Functional Impairment): تفقد عضلة القلب قدرتها على الانقباض بشكل طبيعي.

5. موت الخلايا (Cell Death) إذا استمر نقص التروية لفترة كافية (عادة أكثر من 20-30 دقيقة)، تبدأ

الخلايا في الموت، مما يؤدي إلى الاحتشاء [36]. لتوضيح التسلسل الزمني لهذه الأحداث، يمكننا استخدام

الجدول التالي:

جدول 3: التسلسل الزمني للتغيرات الخلوية أثناء نقص تروية عضلة القلب

الوقت بعد بدء نقص التروية	التغيرات الخلوية والوظيفية
ثوانٍ إلى دقائق	نقص الأكسجة وبدء التمثيل الغذائي اللاهوائي
10-15 دقيقة	اضطراب التوازن الشاردي وتوذم الخلايا
15-30 دقيقة	خلل وظيفي في انقباض عضلة القلب
> 30 دقيقة	بدء موت الخلايا وتشكل الاحتشاء
ساعات إلى أيام	توسع منطقة الاحتشاء

المصدر: مقتبس من [37, 38]

1.6 دور الالتهاب في المتلازمة الإكليلية الحادة

Role of Inflammation in ACS

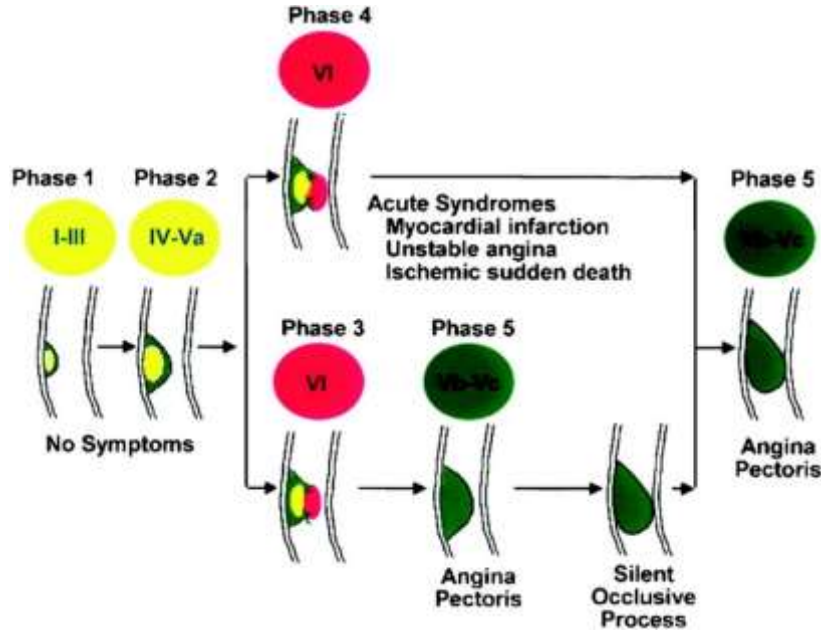
يلعب الالتهاب دوراً محورياً في جميع مراحل المتلازمة الإكليلية الحادة، من تشكل اللويحة العصيدية إلى تمزقها

وتشكل الخثرة، الوسائط الالتهابية الرئيسية المشاركة تشمل:

- السيتوكينات (Cytokines): مثل عامل نخر الورم ألفا ($\text{TNF-}\alpha$) وإنترلوكين-6 (IL-6)

- الكيموكينات (Chemokines): مثل البروتين الجاذب للوحيدات 1 (MCP-1)

- جزيئات الالتصاق (Adhesion Molecules): مثل VCAM-1 و ICAM-1
 - بروتينات الطور الحاد (Acute Phase Proteins): مثل البروتين التفاعلي (CRP)
- هذه الوسائط الالتهابية تساهم في تطور اللويحة، وزيادة عدم استقرارها، وتعزيز تفعيل الصفائح والتخثر [39]



الشكل 1: مراحل تطور تصلب العصيدي وانعكاسه على تضيق الشرايين [40]

شرح الشكل (1): نميز مراحل لتصلب العصيدي ينتقل من آفة مبكرة (المرحلة 1) إلى آفة ليفية أكثر تقدماً (المرحلة 2). يمكن أن يتطور تكوين الخثرة أو الورم الدموي إلى المرحلة الحادة (المرحلة 3 و 4) أو حتى الانسداد التام (المرحلة 5).

1.7 عوامل الخطورة للمتلازمة الإكليلية الحادة

(Risk Factors of ACS)

يمكن تقسيم العوامل الخطورة للمتلازمة الإكليلية الحادة إلى فئتين رئيسيتين:

1.7.1 عوامل الخطورة غير القابلة للتعديل

(Non-Modifiable Risk)

1. العمر: يزداد خطر الإصابة بالمتلازمة الإكليلية الحادة مع التقدم في العمر.
2. الجنس: الرجال أكثر عرضة للإصابة في سن مبكرة مقارنة بالنساء، ولكن هذا الفرق يقل بعد سن اليأس.
3. التاريخ العائلي: وجود تاريخ عائلي لأمراض القلب المبكرة يزيد من خطر الإصابة.

1.7.2 عوامل الخطورة القابلة للتعديل

(Modifiable Risk Factors):

ارتفاع ضغط الدم (Hypertension) ، ارتفاع مستويات الكوليسترول في الدم (Hypercholesterolemia) ، التدخين ، الداء السكري (Diabetes Mellitus) ، السمنة وزيادة الوزن ، قلة النشاط البدني ، النظام الغذائي غير الصحي والإجهاد النفسي المزمن [43-44]. لتوضيح الأهمية النسبية لهذه العوامل الخطرة ، يمكننا استخدام الجدول التالي:

جدول 4: نسبة خطر الإصابة بالمتلازمة الإكليلية الحادة المرتبطة بعوامل الخطر الرئيسية

عامل الخطر	نسبة الخطر (Odds Ratio)
التدخين	2.87
ارتفاع ضغط الدم	1.91
السكري	2.37
العوامل النفسية الاجتماعية	2.67
عدم ممارسة النشاط البدني بانتظام	1.28
تناول الكحول	0.91

المصدر: مقتبس من [44]

تتفاعل وتتراكم العوامل الخطرة للمتلازمة الإكليلية الحادة ، مما يؤدي إلى زيادة الخطر الإجمالي بشكل كبير ، على سبيل المثال ، الجمع بين التدخين والسكري وارتفاع ضغط الدم يزيد من خطر الإصابة بالمتلازمة الإكليلية الحادة بشكل أكبر بكثير من مجموع تأثيراتها الفردية [44]

1.8 التظاهرات السريرية:

(Clinical Manifestations)

1.8.1 الألم الصدر:

الألم الصدري هو العرض الرئيسي للمتلازمة الإكليلية الحادة ، خصائص يتم وصف الألم الصدري بأنه ألم خلف القص ممتد بين الفك السفلي والشرسوف أو ضغط على الصدر ومنتشر نحو العنق والذراع ولوح الكتف مع وجود الأعراض المكافئة كالزلة التنفسية والتعرق الغزير والغثيان والإقياء مع التركيز على تواتر النوب. وهذه من الأعراض السريرية التي تدفع إلى التفكير ب ACS والبدء بالاختبارات التشخيصية الأخرى [45].

هنالك بعض الأعراض المرافقة (Associated Symptoms) مثل ضيق النفس (Dyspnea) ، الغثيان والقيء ، التعرق الغزير ، الدوخة أو الإغماء ، القلق أو الشعور بالموت الوشيك .

من المهم ملاحظة أن بعض المرضى ، وخاصة كبار السن والنساء ومرضى السكري ، قد يعانون من أعراض غير نموذجية مثل: ألم في البطن العلوي ، ضيق التنفس كعرض رئيسي ، التعب غير المبرر والخفقان هذه التظاهرات غير النموذجية قد تؤدي إلى تأخير التشخيص والعلاج. [46]

1.8.2 العلامات السريرية:

(Clinical Signs)

قد تشمل العلامات السريرية للمتلازمة الإكليلية الحادة تعرق بارد، شحوب، تسرع القلب (Tachycardia) أو بطء القلب (Bradycardia) ، إصغاء صوت S3 أو S4 القلبي، خرخرة رئوية في حالة قصور القلب المصاحب. لتوضيح العلاقة بين الأعراض والتشخيص، يمكننا استخدام الجدول التالي:

جدول 5: العلاقة بين الأعراض والاحتمالية التشخيصية للمتلازمة الإكليلية الحادة

الأعراض	احتمالية عالية	احتمالية متوسطة	احتمالية منخفضة
ألم الصدر	ضغط خلف القص، مستمر لأكثر من 20 دقيقة	ضغط خلف القص، مستمر لأقل من 20 دقيقة	ألم وخزي، يتأثر بالحركة أو التنفس
الانتشار	إلى الذراع الأيسر، الفك، الرقبة	إلى الظهر، البطن	موضعي في منطقة صغيرة من الصدر
الأعراض المصاحبة	تعرق، غثيان، ضيق نفس شديد	ضيق نفس خفيف	دوار، خفقان
عوامل الخطورة	متعددة	واحد أو اثنين	لا يوجد
الاستجابة للنترا	تحسن سريع	تحسن جزئي	لا يوجد تحسن

المصدر: مقتبس وموسع من [45][47]

1.9 تشخيص المتلازمة الإكليلية الحادة

(Diagnosis):

يعتمد التشخيص الدقيق والسريع للمتلازمة الإكليلية الحادة على تقييم شامل يجمع بين التاريخ المرضي، والفحص السريري، وتخطيط كهربية القلب، والواسمات الحيوية القلبية.

1.9.1 التقييم السريري

(Clinical Evaluation)

يشمل التقييم السريري التاريخ المرضي الدقيق: مع التركيز على طبيعة الألم ومدته، خصائصه، التشابه مع نوب سابقة، العوامل المحرصة، وسوابق عوامل الخطر للإصابة بداء الشرايين الإكليلية. يشمل الفحص السريري إصغاء القلب والرئتين، قياس ضغط الدم في كلا الذراعين، تقييم قصور القلب أو الوهط الدوراني، والذي يرتبط بارتفاع معدل الوفيات الباكرة. [48]

1.9.2 تخطيط كهربية القلب

(Electrocardiogram - ECG)

يعد تخطيط كهربية القلب أداة تشخيصية أساسية في تقييم المتلازمة الإكليلية الحادة، يجب إجراؤه في غضون 10 دقائق من وصول المريض إلى قسم الطوارئ، التغيرات الرئيسية التي يجب البحث عنها تشمل:

- ارتفاع القطعة ST: يشير إلى احتشاء عضلة القلب مع ارتفاع القطعة (STEMI ST).
- انخفاض القطعة ST أو انقلاب موجة T: قد يشير إلى احتشاء عضلة القلب بدون ارتفاع القطعة ST (NSTEMI) أو خناق الصدر غير المستقر.
- موجات Q جديدة: قد تشير إلى احتشاء سابق.

من المهم إجراء تخطيطات متسلسلة للقلب لتتبع التغيرات الديناميكية. [48, 49]. فيما يلي معايير تخطيط كهربية

القلب عند ACS:

أ- معايير تخطيط القلب عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة من نوع STEMI

الغالبية العظمى من هؤلاء المرضى سوف يعانون من نخر عضلة القلب وارتفاع Tn، مما يستوفي معايير احتشاء عضلة القلب.

يدل ارتفاع الجزء ST إلى انسداد حاد مستمر في الشريان الإكليلي في الحالات التالية: ارتفاع ST جديد عند النقطة J في اتجاهين متجاورين على الأقل:

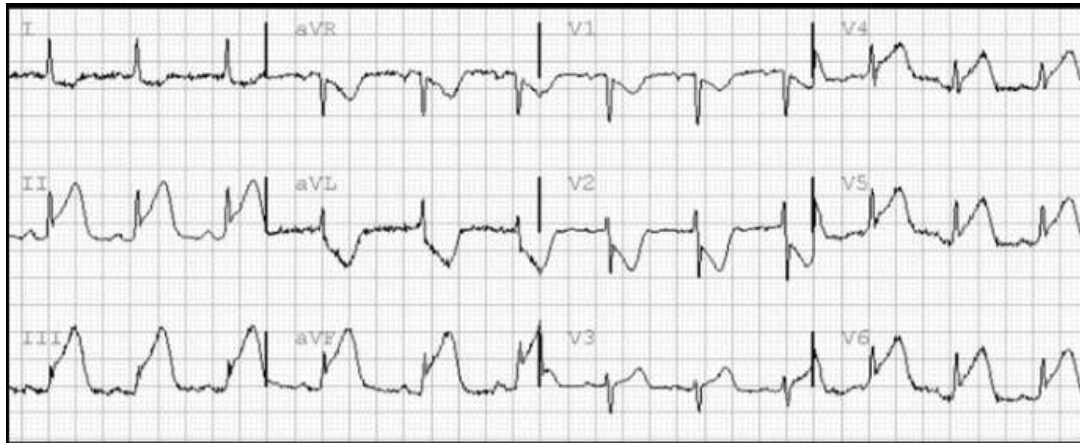
- ≤ 2.5 mm لدى الرجال أقل من 40 عاماً، ≤ 2 mm لدى الرجال ≤ 40 عاماً، أو ≤ 1.5 mm

لدى النساء بغض النظر عن العمر في المسريين V2-V3.

- و/أو ≤ 1 mm في المساري الأخرى (في حالة عدم وجود تضخم البطين الأيسر [LV] أو حصار

فرع الحزمة الأيسر [LBBB]). و/أو ≤ 1 mm في المساري الأخرى (في حالة عدم وجود تضخم البطين

الأيسر [LV] أو حصار فرع الحزمة الأيسر [LBBB]). [45].



الشكل 2: مخطط كهربائية القلب يوضح ارتفاع ST على المساري II,II,AVF، V4-V6.

ب- معايير تخطيط القلب عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة دون ارتفاع القطعة ST:

يظهر هؤلاء المرضى تغيرات أخرى في مخطط كهربائية القلب، بما في ذلك الارتفاع المؤقت لوصلة ST،

والانخفاض المستمر أو العابر لوصلة ST، وشذوذات موجة T، بما في ذلك موجات T شديدة الحدة، وانقلاب

موجة T، وموجات T ثنائية الطور، علامة Wellen's المرتبطة بتضييق الشريان الأمامي الأيسر النازل [50].

إن التبدلات في القطعة ST والموجة T هي مؤشرات تخطيط القلب الأشيع لمرضى NSTEMI، ويشير عدد المساري التي تظهر انخفاض ST وحجم الانخفاض ST إلى مدى وشدة نقص التروية ويرتبطان بالتشخيص.

يؤحي انخفاض القطعة ST < 0.5 مم في اثنين أو أكثر من المساري المتجاورة بـ NSTEMI.

يحدد أيضاً انخفاض ST المقترن بارتفاع ST العابر مجموعة فرعية عالية الخطورة، ويشير اكتشاف ارتفاع ST المستمر (< 20 دقيقة) إلى احتشاء عضلة القلب (STEMI) الذي يتطلب علاجاً مختلفاً.

يشير انقلاب الموجة T المعزولة (< 1 مم) في المساري ذات موجات R السائدة، ويكون لديهم خطر أعلى من الذين لديهم تخطيط قلب كهربائي طبيعي عند القبول. [51] [45]

1.9.3 الواسمات القلبية

(Cardiac Biomarkers)

تلعب الواسمات الحيوية القلبية دوراً حاسماً في تشخيص احتشاء عضلة القلب، أهم هذه الواسمات هي:

- التروبونين عالي الحساسية: (High-Sensitivity Troponin)

يعتبر الواسم الأكثر حساسية ونوعية لتشخيص احتشاء عضلة القلب، م. يتم تصنيع cTn في العضلات الهيكلية والقلبية. تعتبر الأشكال Troponin T, I ذات نوعية وحساسية للخلايا العضلية القلبية، وبالتالي تُعرف باسم التروبونين القلبية (cTn). وبالتالي فإن تواجد cTn-T أو cTn-I في الدوران يعد علامة نوعية لنخر العضلة القلبية، وترتفع هذه المستويات بعد 3-6 ساعات من ظهور الأعراض، وتظل مرتفعة لمدة تصل إلى 10 أيام، ولا يساعد هذا في دقة التشخيص فحسب، بل يسمح أيضاً بالتشخيص المتأخر [52]. يوصى بالحصول على القياسات المتسلسلة بعد 3 إلى 6 ساعات. إذا كانت المستويات الأولية سلبية، فيجب عندئذ الحصول على قياسات إضافية بعد أكثر من 6 ساعات، يوصى حالياً بمقايضة hs-cTn الذي يتمتع بحساسية ودقة عالية في وقت مبكر [53].

- كرياتين كيناز (CK-MB)

أقل حساسية من التروبونين ولكنه مفيد في تقييم إعادة الاحتشاء. كان CK-MB الواسم المفضل لإصابة العضلة القلب لعدة سنوات لأن لديه نوعية عالية لأنسجة القلب، وخاصة عند المرضى الذين يعانون من أعراض نقص تروية. تبدأ الزيادات في CK-MB عادةً بعد 4-6 ساعات من ظهور MI، وتبلغ ذروتها عند حوالي 18-24 ساعة، بينما تعود إلى مستوياتها خلال 36-48 ساعة، يكون CK أقل حساسية ونوعية نسبياً من Tn. [13]

[54]

- الميوجلوبين Myoglobin:

هو بروتين موجود في العضلات القلبية والهيكلية ويمكن استخدامه كمؤشر بيولوجي للإصابة القلبية. ترتفع مستويات الميوجلوبين في الدم بعد 2-3 ساعات من الاحتشاء القلبي أو إصابة عضلية أخرى، وتصل إلى ذروتها خلال 4-12 ساعة، وعادة ما تعود إلى وضعها الطبيعي خلال 24 ساعة. نظراً لأنه يتم إطلاقه قبل العلامات القلبية الأخرى، مثل Tn وCK-MB، ويعود إلى مستوياته الطبيعية بشكل أسرع، يمكن أن يكون الميوجلوبين علامة حيوية مهمة للكشف المبكر عن نخر العضلة القلبية. يوجد الميوجلوبين في جميع العضلات، لذلك فهو علامة غير محددة للأذية القلبية. لهذا السبب يستخدم مع الواسمات القلبية الأخرى مثل Tn وCK-MB [55].

جدول 6: مقارنة بين الواسمات الحيوية القلبية الرئيسية

الواسم الحيوي	وقت البدء بالارتفاع	وقت الذروة	وقت العودة للطبيعي	الحساسية	النوعية
التروبونين عالي الحساسية	3-6 ساعات	24-48 ساعة	5-14 يوم	عالية جداً	عالية جداً
CK-MB	4-6 ساعات	18-24 ساعة	48-72 ساعة	عالية	عالية
الميوجلوبين	1-3 ساعات	6-12 ساعة	24-36 ساعة	عالية	منخفضة

المصدر: مقتبس وموسع من [56-58].

1.9.4 تصوير الأوعية الإكليلية باستخدام القثطرة الإكليلية

تعتبر القثطرة الشريانية المعيار الأساسي لتشخيص الانسداد الإكليلي للشرايين القلبية عبر تصوير الأوعية عبر الشريان الكعبري أو الفخذي. يتم أثناء إجراء PCI تقييم للشرايين الإكليلية وتحديد نسبة التضيق في كل شريان. يتم الاعتماد على مقياس Ginsini score لتحديد درجة الإصابة وفقاً لنسبة التضيق ونوع الشريان المصاب.

1.9.4.1 مقياس جنسيني GENSINI SCORE:

تم طرح GS في البداية في عام 1983 [59] ، وكان لها دور محوري في تقييم درجة التصلب العصيدي وبالتالي شدة وخطورة الأمراض القلبية الوعائية CVD وذلك بعد إجراء تصوير الأوعية الإكليلية Coronary Angiography [60].

يتم تقييم خطورة أذية الشريان الإكليلي من خلال مشعر لشدة التضيق، والتي يعتمد على النسبة المئوية لتضيق لمعة الشريان (25%: نقطة واحدة، 50%: نقطتان، 75%: 4 نقاط، 90%: 8 نقاط، 99%: 16 نقطة، والانسداد الكلي: 32 نقطة). تم حساب كل درجة من آفات الشريان الإكليلي باستخدام النسبة المئوية للتضيق مضروباً في معامل لكل شريان: الشريان التاجي الرئيسي الأيسر $5 \times (LMCA)$ ؛ الجزء القريب من الجزء الأمامي الأيسر: الشريان التاجي النازل $2.5 \times (LAD)$ ؛ الجزء القريب من الشريان المنعطف $2.5 \times (CX)$ ؛ الجزء الأوسط من $1.5 \times LAD$ ؛ الجزء البعيد من LAD، وجميع أجزاء الشريان التاجي الأيمن (RCA) والشريان الهامشي المنفرج $1 \times$ ؛ وشرايح أخرى $0.5 \times$. ثم مجموعات هذه الدرجات [61].

1.9.5 الفحوصات التصويرية

Imaging Studies

بالإضافة إلى التقييم الأولي، قد تكون الفحوصات التصويرية مفيدة في تشخيص وتقييم المتلازمة الإكليلية الحادة:

- تصوير القلب بالصدى (Echocardiography) يمكن أن يكشف عن اضطرابات حركة جدار القلب المرتبطة بنقص التروية أو الاحتشاء.

- التصوير المقطعي المحوسب للشرايين التاجية: (Coronary CT Angiography) مفيد في استبعاد المتلازمة الإكليلية الحادة في المرضى ذوي الخطورة المنخفضة إلى المتوسطة.
- التصوير بالرنين المغناطيسي القلبي: (Cardiac MRI) يوفر تقييماً دقيقاً لوظيفة القلب وحيوية العضلة القلبية. [62]

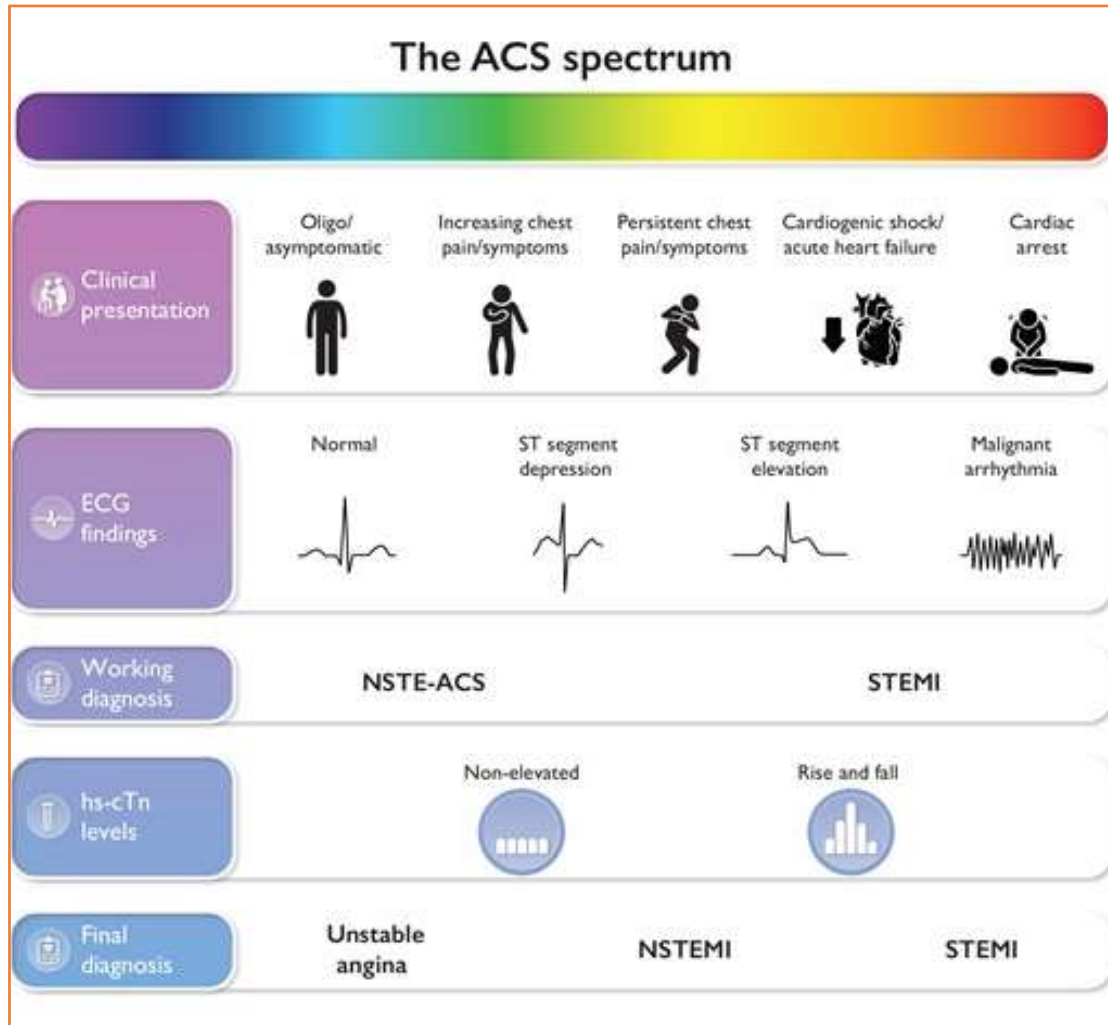
1.9.6 الخوارزمية التشخيصية:

Diagnostic Algorithm

تعتمد الخوارزمية التشخيصية الحديثة للمتلازمة الإكليلية الحادة على التقييم السريع والمتكامل للأعراض السريرية، وتخطيط كهربية القلب، والواسمات الحيوية، يمكن تلخيص هذه الخوارزمية في الخطوات التالية:

1. تقييم سريري أولي وتخطيط كهربية القلب خلال 10 دقائق من وصول المريض.
2. إذا كان هناك ارتفاع في القطعة ST ، يتم تشخيص STEMI والبدء بالعلاج فوراً.
3. إذا لم يكن هناك ارتفاع في القطعة ST ، يتم قياس التروبونين عالي الحساسية.
4. إذا كان التروبونين الأولي مرتفعاً بشكل كبير (فوق الحد الأعلى الطبيعي بـ 5 أضعاف)، يتم تشخيص NSTEMI.
5. إذا كان التروبونين الأولي طبيعياً أو مرتفعاً بشكل طفيف، يتم إعادة قياسه بعد 1-3 ساعات.
6. يتم تقييم التغير في مستوى التروبونين مع الوقت لتأكيد أو استبعاد NSTEMI.
7. إذا تم استبعاد NSTEMI ، يتم تقييم احتمالية خناق الصدر غير المستقر أو البحث عن أسباب أخرى

للألم الصدري [63]



الشكل 3: مبادئ تشخيص المتلازمة الإكليلية الحادة [45].

1.10 تصنيف المتلازمة الإكليلية الحادة:

إن الفهم الدقيق لتعريف وتصنيف المتلازمة الإكليلية الحادة أمر بالغ الأهمية للتشخيص الصحيح والتدبير العلاجي الأمثل، يعتمد التصنيف على مزيج من الأعراض السريرية، والتغيرات في تخطيط كهربية القلب، ومستويات الواسمات الحيوية القلبية، كل نوع من أنواع المتلازمة الإكليلية الحادة له خصائصه الفريدة وآلياته المرضية الخاصة. يتم تصنيف مرضى الـ ACS بناءً على تخطيط القلب الكهربائي عند وصول المريض للمشفى، بعد ذلك يمكن تصنيف المرضى بشكل أكبر بناءً على قيم Troponin العضلة القلبية ، [64].

تصنف المتلازمة الإكليلية الحادة إلى:

” خناق الصدر غير المستقر (UA): Unstable Angina (UA)

وهي حالة مؤقتة من نقص تروية العضلة القلبية بسبب انسداد جزئي للشريان الإكليلي دون حدوث تنخر في العضلة القلبية، ويتميز UA بنوبات متكررة من الألم الصدري الشديد الذي يحدث على أدنى جهد أو على الراحة، ويستمر لأكثر من 10-20 دقيقة، ويستجيب جزئياً للنترات، ولا ترتفع الواسمات الحيوية لتنخر العضلة القلبية مثل Troponin، وكذلك قد يكون تخطيط القلب الكهربائي طبيعي أو يتسم بوجود علامات لنقص تروية إكليلية [64].

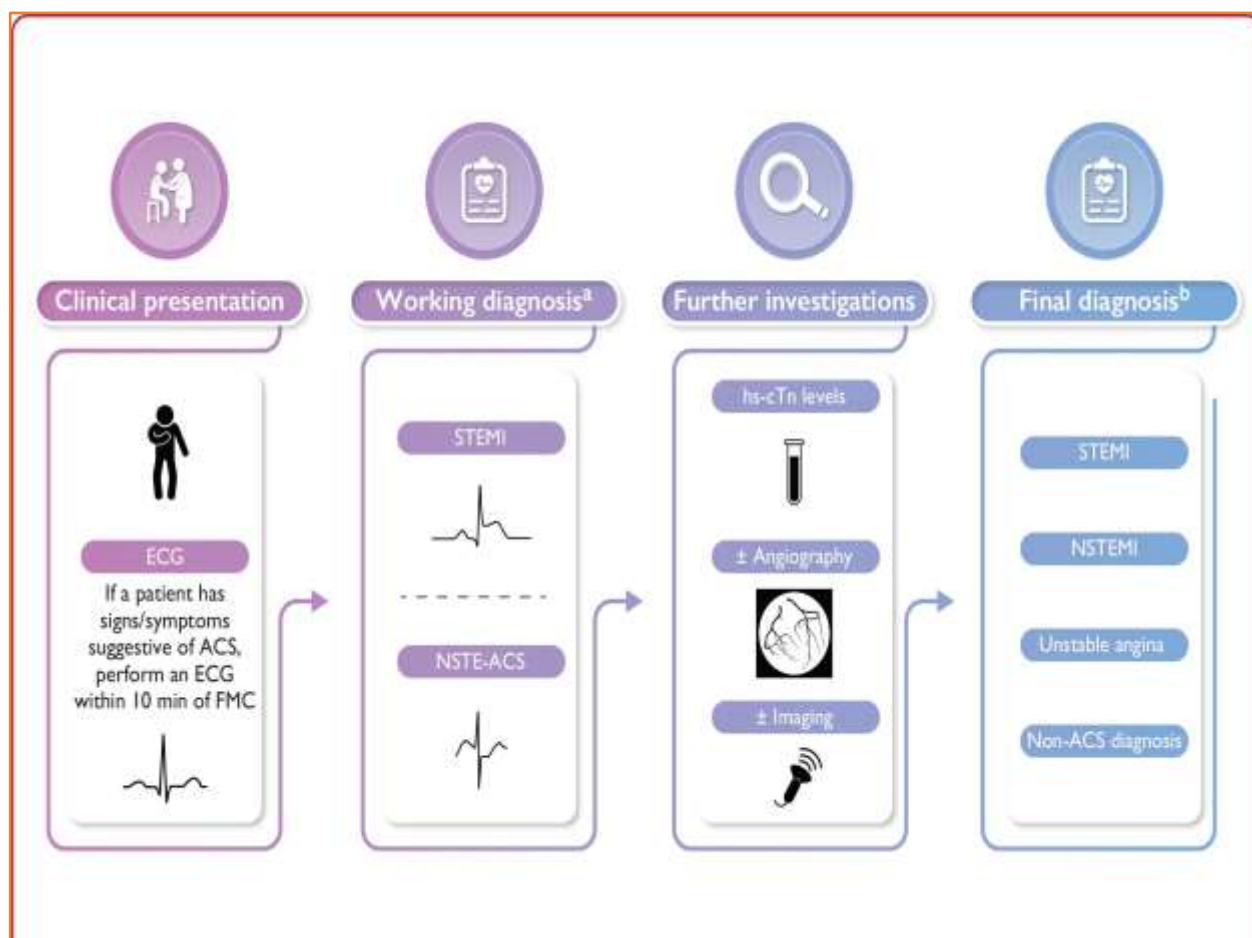
” الاحتشاء الحاد دون ارتفاع ST (NSTEMI): Non-ST Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI)

وهو احتشاء العضلة القلبية الناجم عن انسداد شبه كامل لأحد الشرايين الإكليلية، مما يؤدي إلى ارتفاع واسمات النخر القلبي دون حدوث ارتفاع وصلة ST على تخطيط القلب الكهربائي. تكون الأعراض في NSTEMI أشد من UA، وتشمل ألماً صدرياً مفاجئاً في الراحة يدوم لأكثر من 30 دقيقة، مع تغيرات في موجة T ووصلة ST على تخطيط القلب الكهربائي. يتطلب NSTEMI علاجاً إسعافياً [13].

” الاحتشاء الحاد مع ارتفاع ST (STEMI): ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI)

وهو الشكل الأخطر، حيث يحدث انسداد كامل لأحد الشرايين الإكليلية الرئيسية، مؤدياً إلى نخر واسع في العضلة القلبية. يتظاهر STEMI بألم صدري حاد متواصل لأكثر من 30 دقيقة، يرافقه ارتفاع مستمر لوصلة ST على تخطيط القلب وارتفاع في قيم Troponin. يُعد STEMI حالة طبية إسعافية مهددة للحياة، تتطلب تدخلاً طبياً فورياً

[48]



الشكل 4: مبدأ تصنيف المتلازمة الإكليلية الحادة [45]

لتوضيح هذه التصنيفات بشكل أفضل، يمكننا استخدام الجدول التالي:

جدول 7: تصنيف المتلازمة الإكليلية الحادة

النوع	التغيرات في تخطيط كهربية القلب	مستويات التروبونين	الآلية المرضية الرئيسية
STEMI	ارتفاع مستمر في القطعة ST	مرتفعة	انسداد كامل في شريان إكليلي رئيسي
NSTEMI	تغيرات غير محددة أو انخفاض في القطعة ST أو تغيرات في موجة T	مرتفعة	انسداد جزئي أو مؤقت في شريان إكليلي
UA	تغيرات غير محددة أو طبيعي	طبيعية	عدم توازن بين الحاجة والكفاية من الأكسجين في عضلة القلب

المصدر: مقتبس من [13].

1.10.1 أهمية التصنيف في التشخيص والعلاج:

إن التصنيف الدقيق للمتلازمة الإكليلية الحادة له أهمية كبيرة في تحديد استراتيجية العلاج المناسبة وتقييم الإنذار (Prognosis)، على سبيل المثال:

- في حالة STEMI، يكون العلاج الفوري لإعادة التروية (Reperfusion Therapy) ضرورياً، سواء عن طريق التداخل الإكليلي عبر الجلد (PCI) أو العلاج الحال للخرثرة Fibrinolytic therapy..
- في حالة NSTEMI و UA، يعتمد التدبير العلاجي على تقييم المخاطر، قد يتم اللجوء إلى استراتيجية غازية مبكرة (Early Invasive Strategy) في الحالات عالية الخطورة، بينما يمكن اتباع نهج محافظ في البداية في الحالات منخفضة الخطورة. [11]

1.10.2 التحديات في التصنيف:

على الرغم من وجود معايير واضحة لتصنيف المتلازمة الإكليلية الحادة، إلا أن هناك بعض التحديات التي قد تواجه الأطباء في الممارسة السريرية:

1. التأخر في ظهور ارتفاع التروبونين: قد لا يظهر ارتفاع التروبونين في الساعات الأولى من بداية الأعراض، مما قد يؤدي إلى تصنيف خاطئ للحالة على أنها خناق صدر غير مستقرة.
2. تغيرات تخطيط كهربية القلب غير النموذجية: في بعض الحالات، قد لا تظهر التغيرات النموذجية في تخطيط كهربية القلب، خاصة في المراحل المبكرة من الاحتشاء.
3. حالات خاصة: مثل احتشاء عضلة القلب الخلفي (Posterior MI) أو احتشاء البطين الأيمن (Right Ventricular MI)، والتي قد تتطلب تقنيات خاصة في تخطيط كهربية القلب للتشخيص. [48].

1.11 التدبير العلاجي للمتلازمة الإكليلية الحادة

(Management of Acute Coronary Syndrome)

تشمل المبادئ العامة للتدبير العلاجي للمتلازمة الإكليلية الحادة التشخيص السريع والدقيق، وتقييم المخاطر الفوري، تخفيف الألم والأعراض، استعادة تدفق الدم إلى عضلة القلب (إعادة التروية)، منع المضاعفات والنكس، بدء العلاج الوقائي الثانوي.

1.11.1 التدبير العلاجي للمتلازمة الإكليلية الحادة مع ارتفاع القطعة ST

يعتبر الوقت عاملاً حاسماً في علاج STEMI، الهدف الرئيسي هو استعادة تدفق الدم إلى عضلة القلب في أسرع وقت ممكن.

1.11.1.1 إعادة التروية

(Reperfusion)

هناك استراتيجيتان رئيسيتان لإعادة التروية:

أ. التداخل الإكليلي الأولي عبر الجلد - (Primary Percutaneous Coronary Intervention

PPCI):

يعتبر الخيار المفضل إذا كان يمكن إجراؤه في غضون 120 دقيقة من التشخيص الأولي. يرتبط بنتائج أفضل مقارنة بالعلاج الحال للخرثرة [48]. يحقق PCI نتائج فائقة لإعادة التروية وبترافق مع معدل أقل للاختلاطات الحادة، الوفاة، والاختلاطات طويلة الأمد ل STEMI عند مقارنته بالعلاج بحالات الخثرة [65]. يوصى بإجراء PCI لدى المرضى مع أعراض تقل مدتها عن 12 ساعة، أو الذين يتظاهرون بصدمة قلبية أو الذين يطورون قصور قلب حاد. تتطوي طريقة إعادة التروية هذه على إجراء تصوير للأوعية الإكليلية واستخدام الشبكات الدوائية أو المعدنية. يتطلب وضع الشبكات الإكليلية علاجاً مضاداً للصفيحات لفترة زمنية طويلة [1].

ب. العلاج الحال للخرثرة: (Fibrinolytic Therapy)

يستخدم عندما لا يمكن إجراء PPCI في الوقت المناسب. يجب إعطاؤه في غضون 30 دقيقة من الوصول إلى المستشفى. قد لا يكون العلاج الحال للخرثرة مفيداً في المرضى الذين يتظاهرون بعد أكثر من 12 ساعة من

بدء الأعراض على الرغم من أن المبادئ التوجيهية للممارسة توصي بالتفكير بحالات الخثرة في المرضى العرضيين مع منطقة كبيرة من أذية العضلة القلبية (بناءً على ECG أو التصوير القلبي الوعائي) يرتبط العلاج بحالات الخثرة بزيادة السكتات الدماغية، ويرجع ذلك أساساً إلى النزف الدماغي. [48]

جدول 8: مقارنة بين PPCI والعلاج الحال للخثرة

المعيار	PPCI	العلاج الحال للخثرة
فعالية إعادة التروية	عالية جداً (>90%)	متوسطة (60-80%)
خطر النزف داخل الجمجمة	منخفض (<1%)	متوسط (1-2%)
الوقت المثالي للبدء	≤120 دقيقة من التشخيص	≤30 دقيقة من الوصول للمستشفى
إمكانية تقييم الشرايين الإكليلية	نعم	لا
الحاجة لمركز متخصص	نعم	لا

المصدر: مقتبس وموسع من [48]

1.11.1.2 العلاج الدوائي المصاحب:

بالإضافة إلى إعادة التروية، يتم استخدام مضادات التخثر: (Anticoagulants) كالهيبارين غير المجزأ (Unfractionated Heparin) أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (Low Molecular Weight Heparin)، مضادات الصفائح: (Antiplatelet Agents) مثل الأسبرين: جرعة تحميل 300-150 ملغ، ثم 75-100 ملغ يومياً و مثبطات P2Y₁₂: Ticagrelor أو Clopidogrel، مثبطات بيتا: (Beta-Blockers)، مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE Inhibitors) أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين: (ARBs)، الستاتينات: (Statins) تبدأ في أقرب وقت ممكن بغض النظر عن مستويات الكوليسترول الأولية [66]

1.11.2 التدبير العلاجي للمتلازمة الإكليلية الحادة بدون ارتفاع القطة ST

يعتمد التدبير العلاجي لـ NSTEMI/UA على تقييم المخاطر الفردية للمريض (Risk Stratification) باستخدام أنظمة تقييم المخاطر مثل GRACE score أو TIMI risk score لتوجيه القرارات العلاجية.

1.11.2.1 استراتيجيات التدبير: (MANAGEMENT STRATEGIES)

- الاستراتيجية الغازية المبكرة (Early Invasive Strategy): موصى بها للمرضى عالي الخطورة. يتم تصوير

الأوعية الإكليلية والتدخل في غضون 24-72 ساعة.

- الاستراتيجية المحافظة (Conservative Strategy): تشمل العلاج الدوائي الأولي مع تصوير الأوعية الإكليلية الانتقائي وهي مناسبة للمرضى منخفضي الخطورة [67].

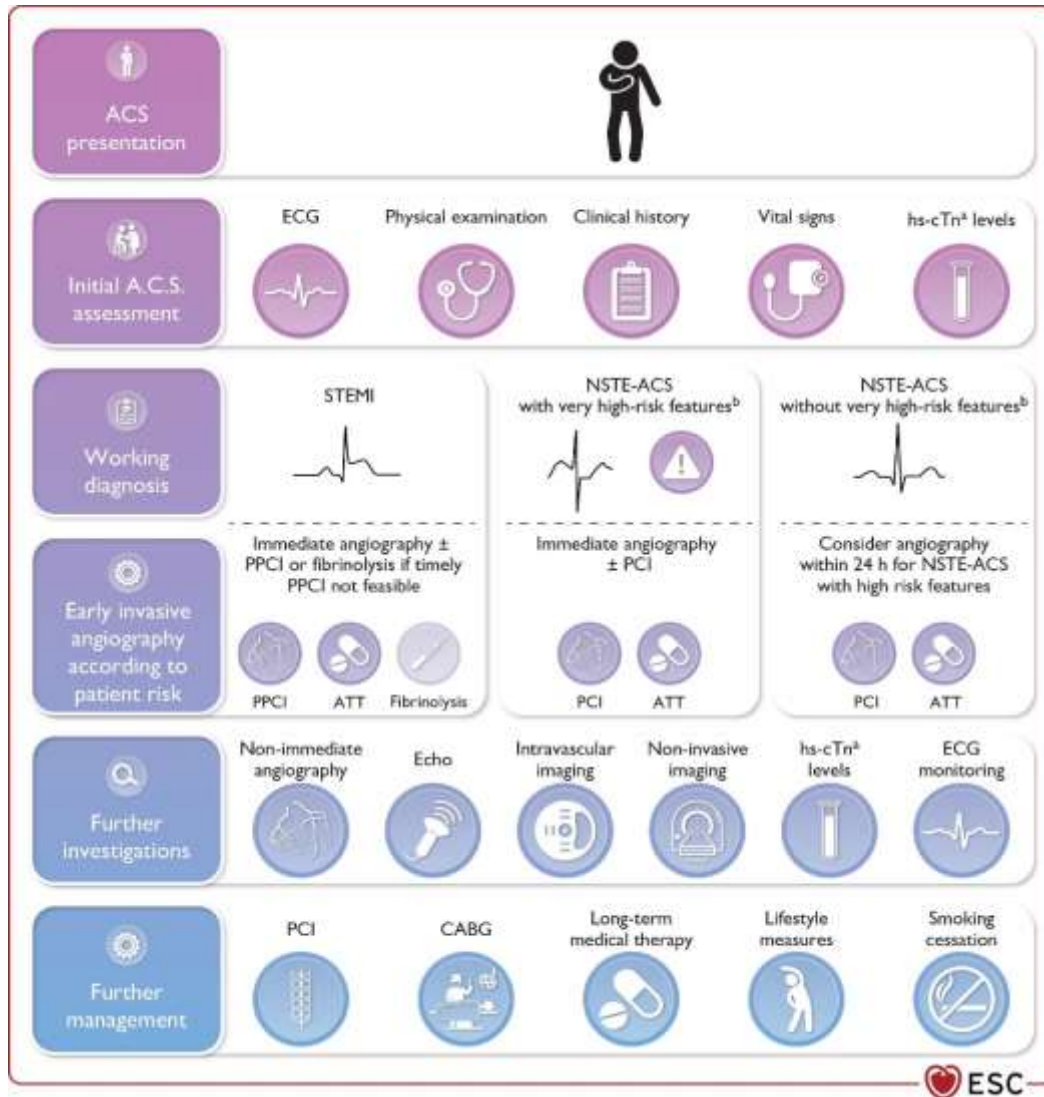
1.11.2.2 العلاج الدوائي (PHARMACOTHERAPY)

يشمل العلاج الدوائي ل: NSTEMI/UA مضادات التخثر Fondaparinux أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي . كذلك مضادات الصفائح كالعلاج الثنائي المضاد للصفائح: (DAPT) الأسبرين مع مثبط P2Y12 إضافة مثبطات بيتا ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين/حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين والستاتينات كما في STEMI. وذلك في حال عدم وجود مضادات استقلاب. [67]

جدول 9: توقيت التداخل الإكليلي في NSTEMI/UA بناءً على تقييم المخاطر

المعايير	التوقيت الموصى به للتدخل	فئة الخطورة
عدم استقرار هيموديناميكي، ألم صدري مستمر	فوري > 2 ساعة	عالية جداً
ارتفاع التروبونين، تغيرات ديناميكية في ECG	مبكر > 24 ساعة	عالية
السكري، انخفاض وظيفة الكلى، GRACE score > 140	> 72 ساعة	متوسطة
عدم وجود معايير الخطورة العالية أو المتوسطة	انتقائي	منخفضة

المصدر: مقتبس من [66]



الشكل 5: مبادئ تشخيص وتدبير المتلازمة الإكليلية الحادة [45]

1.12 التدبير العلاجي طويل الأمد

(Long-term Management):

يشمل التدبير العلاجي طويل الأمد بعد المتلازمة الإكليلية الحادة على الوقاية الثانوية (Secondary Prevention) بالاستمرار في العلاج الدوائي (مضادات الصفائح، مثبطات بيتا، مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين/حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين، الستاتينات) وتعديل عوامل الخطر: الإقلاع عن التدخين، السيطرة على ضغط الدم والسكري، تحسين النظام الغذائي وزيادة النشاط البدني. ثم إعادة التأهيل القلبي: (Cardiac Rehabilitation)

والمتابعة المنتظمة والتقييم الدوري للأعراض. [67]

1.13 التحديات في المعالجة

(Challenges in Treatment)

رغم التقدم الكبير في علاج المتلازمة الإكليلية الحادة، لا تزال هناك تحديات قائمة:

- (a) تحسين الوصول إلى العلاج في الوقت المناسب، خاصة في المناطق النائية،
- (b) تطوير استراتيجيات أكثر فعالية للوقاية الثانوية وتحسين الامتثال للعلاج طويل الأمد،
- (c) استكشاف علاجات جديدة تستهدف الالتهاب وآليات أخرى في تطور المرض،
- (d) تخصيص العلاج بناءً على الخصائص الجينية والبيولوجية الفردية للمرضى (الطب الدقيق).

1.14 المضاعفات والإنذار

(Complications and Prognosis)

رغم التقدم الكبير في تشخيص وعلاج المتلازمة الإكليلية الحادة (ACS)، لا تزال هذه الحالة مرتبطة بمجموعة من المضاعفات التي يمكن أن تؤثر بشكل كبير على إنذار المرضى، يمكن تصنيف المضاعفات الرئيسية للمتلازمة الإكليلية الحادة إلى:

1.14.1 مضاعفات قلبية

(Cardiac Complications)

- اضطرابات النظم **Arrhythmias**: مثل الرجفان البطيني (Ventricular Fibrillation)، تسرع القلب البطيني (Ventricular Tachycardia)، الرجفان الأذيني (Atrial Fibrillation)
- قصور القلب: (**Heart Failure**): كالوذمة الرئوية الحادة (Acute Pulmonary Edema) والصدمة القلبية (Cardiogenic Shock)
- المضاعفات الميكانيكية: (**Mechanical Complications**): مثل تمزق الحاجز بين البطينين (Ventricular Septal Rupture) وتمزق العضلة الحليمية (Papillary Muscle Rupture) وتمزق الجدار الحر للبطين (Free Wall Rupture) و توسع منطقة الاحتشاء (Infarct Expansion)

1.14.2 المضاعفات غير القلبية

(Non-Cardiac Complications)

- المضاعفات النزفية: (Bleeding Complications) كالنزف المرتبط بالعلاج المضاد للتخثر أو التداخل الإكليلي
- الأحداث الوعائية الدماغية: (Cerebrovascular Events): السكتة الدماغية الإقفارية أو النزفية
- القصور الكلوي الحاد: (Acute Kidney Injury): غالباً ما يكون مرتبطاً بنقص التروية أو تباين التصوير الشعاعي
- المضاعفات الالتهابية: (Inflammatory Complications): مثل التهاب التامور بعد الاحتشاء- (Post-Infarction Pericarditis) ومتلازمة دريسلر (Dressler's Syndrome) [48, 66]

1.15 العوامل المؤثرة على الإنذار

(Factors Affecting Prognosis):

هناك العديد من العوامل التي تؤثر على إنذار المرضى المصابين بالمتلازمة الإكليلية الحادة كالعوامل السريرية التي تشمل العمر المتقدم، الجنس حيث تميل النساء إلى الإصابة في عمر أكبر وغالباً ما يكون لديهن نتائج أسوأ ووجود أمراض مصاحبة كالداء السكري، قصور القلب السابق، أمراض الكلى المزمنة وشدة الأعراض عند التقديم مثل وجود صدمة قلبية أو قصور قلب حاد، وهناك عوامل متعلقة بالاحتشاء كحجم الاحتشاء وموقعه كخطورة الاحتشاءات الأمامية وكذلك عدد الأوعية المصابة ترتبط بإنذار أسوأ. إضافة إلى ارتفاع الواسمات القلبية ينبأ بحجم احتشاء أكبر وإنذار أسوأ.

يؤثر أيضاً نوع المعالجة المطبقة حيث يرتبط التأخير في إعادة التروية بنتائج أسوأ، يرتبط العلاج PPCI بنتائج أفضل مقارنة بالعلاج الحال للخثرة [68].

1.16 أنظمة تقييم المخاطر

(Risk Stratification Systems):

تم تطوير عدة أنظمة لتقييم المخاطر لمساعدة الأطباء في تقدير إنذار المرضى المصابين بالمتلازمة الإكليلية الحادة:

– **GRACE Score (Global Registry of Acute Coronary Events):**

يستخدم متغيرات سريرية ومخبرية للتنبؤ بخطر الوفاة داخل المستشفى وبعد 6 أشهر [21].

– **TIMI Risk Score (Thrombolysis in Myocardial Infarction):**

نظام بسيط يستخدم 7 متغيرات للتنبؤ بخطر الوفاة والأحداث القلبية الوعائية.

– **CRUSADE Bleeding Score:**

يقيم خطر النزف الكبير في مرضى NSTEMI. [67]

جدول 10: مقارنة بين أنظمة تقييم المخاطر الرئيسية في المتلازمة الإكليلية الحادة

نظام التقييم	المتغيرات الرئيسية	النتائج المتنبأ بها	الاستخدام الأمثل
GRACE Score	العمر، ضغط الدم، معدل ضربات القلب، الكرياتينين، فئة Killip، التغيرات في ECG، ارتفاع الواسمات القلبية	الوفاة داخل المستشفى وبعد 6 أشهر	STEMI و NSTEMI
TIMI Risk Score	العمر، عوامل الخطر، الأمراض الإكليلية السابقة، استخدام الأسبرين، شدة الألم الصدري، تغيرات ST، ارتفاع الواسمات القلبية	الوفاة، احتشاء القلب المتكرر، الحاجة لإعادة التروية العاجلة خلال 14 يوماً	NSTEMI/UA
CRUSADE Bleeding Score	الهيماتوكريت الأساسي، معدل التصفية الكلوية، معدل ضربات القلب، الجنس، وجود قصور قلبي، مرض وعائي سابق، ضغط الدم الانقباضي	خطر النزف الكبير داخل المستشفى	NSTEMI

المصدر: مقتبس وموسع من [66]

1.17 معدلات البقاء على قيد الحياة والنتائج طويلة الأمد

(Survival Rates and Long-Term Outcomes):

على الرغم من التقدم الكبير في العلاج، لا تزال هذه الحالة مرتبطة بمخاطر كبيرة على المدى القصير والطويل، وبمعدلات وفيات ومراضة كبيرة سواء وفيات قصيرة الأمد: (Short-term Mortality Rates) حيث تتراوح معدلات الوفيات STEMI داخل المستشفى بين 5-10% بينما: تتراوح معدلات الوفيات لمرضى NSTEMI داخل المستشفى بين 3-5% [21].

يواجه الناجون من المتلازمة الإكليلية الحادة خطراً متزايداً للوفاة والأحداث القلبية الوعائية المتكررة. تصل معدلات الوفيات بعد عام واحد إلى حوالي 10-15% لمرضى STEMI و 8-10% لمرضى NSTEMI. بينما يعاني حوالي 20% من المرضى من نوبة قلبية متكررة أو سكتة دماغية أو وفاة خلال 5 سنوات بعد الحدث الأولي. بشكل عام، يتباين الإنذار بدرجة كبيرة ويعتمد إلى حد كبير على مساحة الاحتشاء، وظيفة البطين الأيسر المتبقية، وما إذا كان المريض خضع لإعادة التروية [69].

إذاً يلعب التشخيص المبكر، والعلاج السريع والفعال، والوقاية الثانوية الشاملة دوراً حاسماً في تحسين النتائج، استخدام أنظمة تقييم المخاطر يمكن أن يساعد في توجيه العلاج، مع استمرار البحث والابتكار في هذا المجال، من المأمول أن نشهد المزيد من التحسينات في إنذار مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة في المستقبل.

1.18 الوقاية من المتلازمة الإكليلية الحادة

(Prevention of Acute Coronary Syndrome)

الوقاية من المتلازمة الإكليلية الحادة (ACS) تعد استراتيجية أساسية للحد من عبء هذه الحالة الخطيرة على الأفراد والمجتمعات، وتتطلب نهجاً شاملاً ومتعدد الأوجه يشمل تعديل عوامل الخطر، وتعزيز نمط الحياة الصحي، والعلاج الدوائي الوقائي، تلعب كل من الوقاية الأولية والثانوية دوراً حاسماً في الحد من عبء ACS

1.18.1 الوقاية الأولية:

(Primary Prevention)

تهدف الوقاية الأولية إلى منع حدوث المتلازمة الإكليلية الحادة لدى الأشخاص الذين لم يسبق لهم الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، تشمل الاستراتيجيات الرئيسية ب تقييم المخاطر القلبية الوعائية (Cardiovascular Risk Assessment) عن طريق استخدام أدوات تقييم المخاطر مثل Framingham Risk Score أو SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) لتحديد الأفراد المعرضين لخطر عالٍ. إضافة إلى تعديل عوامل الخطر القابلة للتغيير: (Modifiable Risk Factor Modification) مثل التحكم في ارتفاع ضغط الدم وعلاج اضطرابات الدهون، التحكم في داء السكري، تغييرات نمط الحياة والعلاج الدوائي و الإقلاع عن التدخين إضافة إلى العلاج الوقائي الدوائي [67] (Preventive Pharmacotherapy)

1.18.2 الوقاية الثانوية

(Secondary Prevention):

تهدف الوقاية الثانوية إلى منع تكرار الأحداث القلبية الوعائية لدى المرضى الذين سبق لهم الإصابة بالمتلازمة الإكليلية الحادة أو غيرها من أمراض القلب والأوعية الدموية باستخدام العلاج الدوائي بمضادات الصفائح كالأسبرين، مثبط P2Y₁₂ مثل Clopidogrel أو Ticagrelor، الستاتينات، مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE inhibitors) أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين: (ARBs)، حاصرات بيتا، مع التركيز على إعادة التأهيل القلبي (Cardiac Rehabilitation) ضمن برامج شاملة تشمل التمارين الرياضية، والتثقيف الصحي، وإدارة عوامل الخطر، تعديل نمط الحياة: (Lifestyle Modification)، مع المتابعة المنتظمة بالزيارات الدورية لتقييم الامتثال للعلاج وتعديل عوامل الخطر [1].

1.19 التوجهات المستقبلية في تشخيص وعلاج المتلازمة الإكليلية الحادة

مع التقدم المستمر في العلوم الطبية والتكنولوجيا، يشهد مجال تشخيص وعلاج المتلازمة الإكليلية الحادة (ACS) تطورات مثيرة، هذه التوجهات المستقبلية تهدف إلى تحسين الدقة التشخيصية، كاستخدام واسمات التهابية متقدمة

أو تقنيات تصوير متقدمة كالتصوير الجزيئي باستخدام واسمات خاصة لتصوير الالتهاب والتمزق في اللويحات العصيدية [62, 70]، إضافة لاستخدام تقنيات الذكاء الاصطناعي وتعلم الآلة (Artificial Intelligence and Machine Learning) في بناء تحليل متقدم لتخطيط كهربية القلب (ECG) للكشف المبكر عن علامات ACS. أو نماذج التنبؤ المتقدمة لتقييم المخاطر وتوجيه القرارات العلاجية و دمج البيانات السريرية والتصويرية والجينومية لتحسين الدقة التشخيصية [71]

شملت أيضاً التوجهات المستقبلية أيضاً التطورات العلاجية وتخصيص العلاج بشكل أفضل، وتحسين النتائج على المدى الطويل كالعلاجات المضادة للالتهاب، والعلاجات المناعية، والعلاجات الجينية واستخدام تقنيات تداخلية متقدمة لعلاج الانسدادات المزمنة الكاملة و استخدام الروبوتات في التداخلات الإكليلية لزيادة الدقة وتقليل التعرض للإشعاع [62, 72]

2 الفصل الثاني: مقدمة عن CD40L

Chapter 2: Introduction about CD40

يعد CD40 Ligand (CD40L) جزيء حيوي متعدد الوظائف يلعب دوراً محورياً في تنظيم الاستجابات المناعية والالتهابية وعمليات التخثر. اكتُشف CD40L لأول مرة في أواخر الثمانينيات كبروتين سطحي على الخلايا المفاوية التائية المفعلة، وسرعان ما تبين أنه عنصر أساسي في التفاعلات بين المفاويات التائية والمفاويات البائية. منذ ذلك الحين، توسع فهمنا لوظائف CD40L بشكل كبير، وأصبح من الواضح أن له تأثيرات واسعة النطاق تتجاوز بكثير دوره الأولي المعروف في تنظيم الاستجابة المناعية [73].

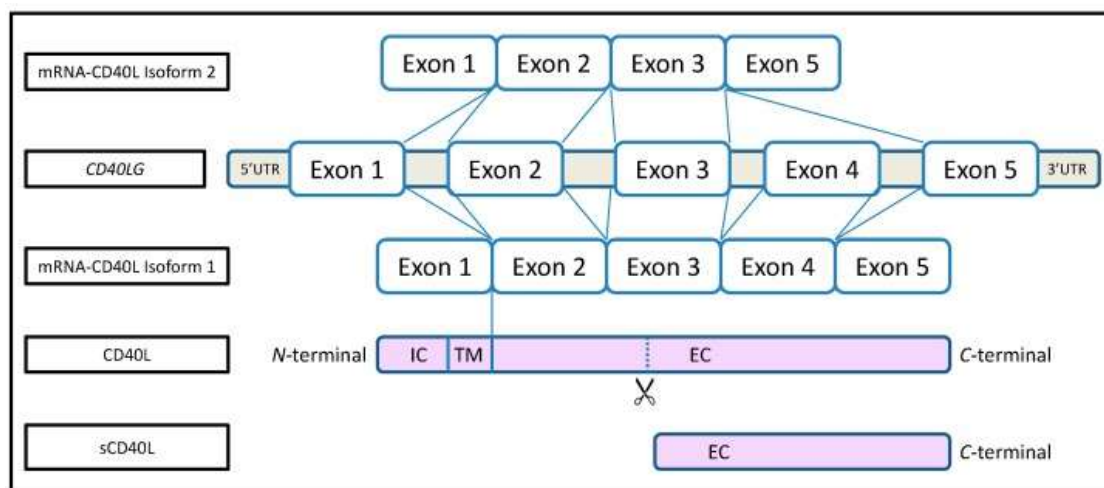
تم توثيق الارتباط بين الجهاز المناعي والتصلب العصيدي بشكل جيد، ويعتبر التصلب العصيدي الآن مرضاً التهابياً [74]. ونظراً لانتشار التصلب العصيدي على مستوى العالم، فإن فهم الآليات الالتهابية الرئيسية المشاركة في هذا المرض يعتبر أمراً بالغ الأهمية لتطوير استراتيجيات علاجية تستهدف أمراض القلب والأوعية الدموية.

في السنوات الأخيرة، ثبت بشكل جيد أن الارتباط Interaction بين CD40 و CD40L، في مجموعة متنوعة من الخلايا بما في ذلك الصفائح الدموية وخلايا جدار الأوعية الدموية والخلايا المناعية، يلعب دوراً نشطاً في آليات التصلب العصيدي والتخثر. وقد يكون هذا التفاعل أحد الآليات المرضية للمتلازمة الإكليلية الحادة Acute Coronary Syndrome حيث يربط بين الالتهاب والتصلب العصيدي والتخثر [75].

2.1 التعريف الجيني والجزيئي ل CD40/CD40L:

CD40 Ligand: يعرف أيضاً بعدة أسماء مثل (CD154, gp39, TRAP, TBAM) [76, 77] عبارة عن بروتين ثلاثي Trimeric عابر للغشاء من النوع الثاني Transmembrane protein II بوزن 33 كيلو دالتون. ينتمي إلى عائلة العوامل المنخثرة للورم (TNF). يقع الجين المسؤول عن ترميزه على الذراع الطويل للصبغي X في الموقع (q26.3-q27.1) [78] يمتد الجين على مسافة تقارب 13 k-base ويتكون من خمسة إكسونات (exons) تفصل بينها أربعة إنترونات (introns). تُترجم هذه الإكسونات إلى بروتين CD40L الناضج يبلغ حوالي 39 كيلو دالتون

و المكون من 261 حمضاً أمينياً 22 (منها جزء سيتوبلازمي، 24 جزء غشائي، 215 جزء خارج خلوي) التي تلعب دوراً في نقل الإشارات داخل الخلية، وتثبيت البروتين في غشاء الخلية، والجزء خارج الخلوي المسؤول عن الارتباط مع مستقبله CD40 ومستقبلات أخرى على الخلايا. [79] [81-79].



الشكل 6: بنية جين CD40L وأشكاله المختلفة (مجال داخل خلوي IC، مجال غشائي TM، مجال خارج الخلية EC) [82]

CD40 هو المستقبل الرئيسي لـ CD40L، عبارة عن بروتين غشائي من النمط الأول Transmembrane protein من عائلة العوامل المنخرة للورم [83]. يقع الجين المسؤول عن ترميز CD40 على الصبغي 20 (q12-q13.2) الذي يتم التعبير عنه بشكل أساسي بواسطة الخلايا المقدمة للمستضد APC مثل الخلايا للمفاوية البائية B lymphocyte والبالعات الكبيرة والخلايا التغصنية DC، كذلك يتم التعبير عنه على الصفائح الدموية، العدلات، الخلايا الظهارية، والخلايا الليفية، وخلايا جدار الأوعية الدموية مثل الخلايا البطانية (ECs) وخلايا العضلات الملساء (SMCs)، الخلايا البطانية والخلايا للمفاوية T [84, 85] [75]

2.2 أشكال CD40L المختلفة:

يوجد CD40L بشكل تجمعات ثلاثية على سطح الخلية متجانسات homotrimers. يعد هذا التشكل متعدد

القسيمات multimeric يمكن أن يوجد CD40L في عدة أشكال، كل منها له خصائص وأدوار فريدة: [86]

- CD40L المرتبط بالغشاء (Membrane-bound CD40L) هذا هو الشكل الكامل للبروتين الذي يتم التعبير

عنه على سطح الخلية. يلعب دوراً حاسماً في التفاعلات بين الخلايا وتنشيط الخلايا المستهدفة.

- (Soluble CD40L - sCD40L) ينتج هذا الشكل من خلال القطع البروتيني للشكل المرتبط بالغشاء من

الصفائح الدموية بشكل أساسي. حيث يفصل جزء منه 18-kDa عن الجزء الغشائي والجزء السيتوبلازمي

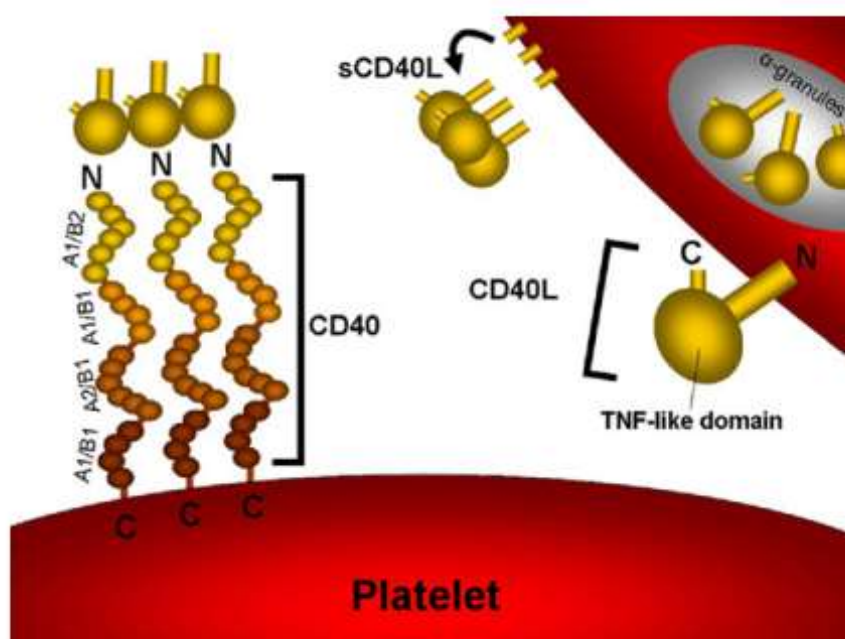
بواسطة أنزيمات matrix metalloproteinases (MMPs, ADAMs)، لينطلق في الدوران على شكل متعدد

القسيمات (أحادي، ثنائي وثلاثي) ويكون ذات فعالية بيولوجية حيث يحتفظ بالقدرة على الارتباط ب CD40

وتنشيط الخلايا المستهدفة. [87, 88]

- CD40L المرتبط بالحويصلات خارج الخلية (Exosome-bound CD40L) يمكن أن يرتبط CD40L

بالحويصلات خارج الخلية، مما يوفر وسيلة إضافية لنقل الإشارات بين الخلايا. [89]



الشكل 7: أشكال بروتين CD40, CD40L, sCD40L [84]

جدول 11: مقارنة بين أشكال CD40L المختلفة

الخاصية	CD40L الغشائي	CD40L المنحل (sCD40L)	CD40L المرتبط بالحوصلات
الحجم	39 كيلو دالتون	18 كيلو دالتون	متغير
مصدر رئيسي	الخلايا المنشطة	قطع بروتيني من الشكل المرتبط بالغشاء	إفراز الحوصلات من الخلايا
نطاق التأثير	تفاعلات بين الخلايا المتجاورة	تأثيرات موضعية وجهازية	تأثيرات موضعية وبعيدة المدى
القوة النسبية للتأثير	قوي جداً	متوسط إلى قوي	متغير

المصدر: مقتبس ومعدل [90]

2.3 التفاعلات الجزيئية لـ CD40L

يتفاعل CD40L مع عدة مستقبلات، مما يؤدي إلى تنشيط مسارات إشارية متنوعة وأهمها CD40 هو المستقبل الرئيسي لـ CD40L. يؤدي ارتباطهما إلى تنشيط العديد من المسارات الإشارية، بما في ذلك NF- κ B و MAPK و PI3K التي تؤدي إلى تنشيط الخلايا المناعية وتفعيل الالتهاب. يمكن لـ CD40L الارتباط بعدة إنزيمات، بما في ذلك α IIB β 3 (على الصفائح الدموية) و Mac-1 (على الخلايا النقية). هذه التفاعلات تلعب دوراً مهماً في تنشيط الصفائح وتعزيز الالتهاب. كذلك ارتباطه مع α 5 β 1 ليشترك في تنظيم الالتصاق الخلوي وهجرة الخلايا [8].

جدول 12: التفاعلات الرئيسية لـ CD40L ونتائجها الوظيفية

المستقبل	أنواع الخلايا الرئيسية	النتائج الوظيفية الرئيسية
CD40	الخلايا البائية، الخلايا التغصنية، الخلايا البطانية	تنشيط الخلايا المناعية، إنتاج الأضداد، الالتهاب
α IIB β 3	الصفائح الدموية	تنشيط الصفائح، تعزيز التخرثر
Mac-1	الخلايا النقية	تعزيز الالتهاب، هجرة الخلايا
α 5 β 1	الخلايا البطانية، الخلايا العضلية الملساء	تنظيم الالتصاق الخلوي، هجرة الخلايا

المصدر: مقتبس ومعدل من [8, 91, 93]

2.4 التعبير الخلوي ل CD40L:

يتم التعبير عن CD40L على مجموعة واسعة من الخلايا المكونة للدم (Hematopoietic) وغير المكونة للدم [80, 92]. يتم التعبير عن CD40L بشكل أساسي على الصفائح الدموية platelets والخلايا اللمفاوية T خاصة الخلايا CD4+, والخلايا البدينة mast cell والحمضات Eosinophil والخلايا القاتلة الطبيعية NK اللمفاويات B والخلايا التغصنية (DC)، الخلايا البالعة والعدلات والخلايا البطانية [83] [73, 80, 86].

جدول 13 : تعبيرية CD40/CD40L في الخلايا وأشكال توضع

Cell type	CD40		CD40L		Forms of CD40L
	resting	activated	resting	activated	
CD4+ T-cells	—	+++	—	+++	Membrane, soluble
B-cells	+++	+++	++	+++	Membrane
Macrophages	+	+++	+	+++	Membrane
Platelets	++	+++	—	+++	Membrane, soluble
Dendritic cells	—	+++	+	+	Membrane
Neutrophils	+	+++	+	+	Membrane
Endothelial cells	+	+++	+	+	Membrane
SMCs	+++		+		Membrane

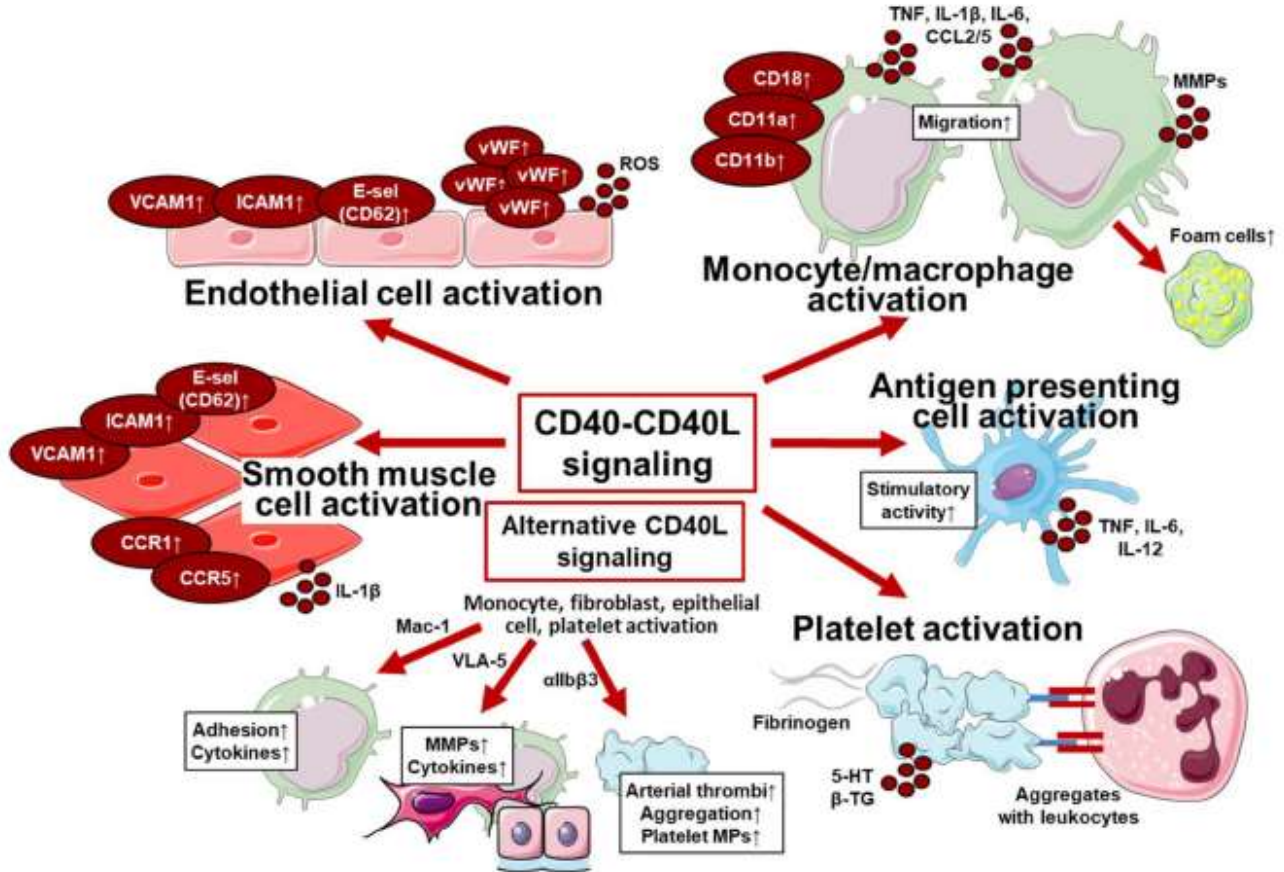
الجدول: مقتبس من عدة مصادر [73, 83]

2.5 تأثير CD40L على مختلف أنواع الخلايا:

يؤثر CD40L على مجموعة متنوعة من الخلايا:

- الخلايا البطانية: عبر زيادة التعبير عن جزيئات الالتصاق وإنتاج الكيموكينات وتعزيز إنتاج العوامل المؤهبة للتخثر مثل العامل النسيجي.

- **البالعات الكبيرة** تعزيز إنتاج السيتوكينات الالتهابية وعوامل النمو وزيادة امتصاص LDL المؤكسد وتكوين الخلايا الرغوية.
- **الخلايا العضلية الملساء** الوعائية تحفيز الهجرة والتكاثر والتأثير على إنتاج مكونات المطرق خارج الخلية.
- **الخلايا المفاوية T** تعزيز تنشيط الخلايا T وإنتاج السيتوكينات المساهمة في استمرار التهاب. [8, 9]



الشكل 8: CD40L, sCD40L على سطح الخلايا والإشارات الخلوية بين الخلايا [3]

2.6 CD40L المنحل في الدوران:

يتم تخزين CD40L داخل الحبيبات α في الصفائح لتتوضع على سطح الصفائح عند تفعيلها لينفصل عن الصفائح ويكون بشكله القابل للذوبان (المنحل) soluble CD40L. [83]. يُعد (sCD40L) شكلاً بديلاً مهماً من الناحية الفيزيولوجية لبروتين CD40L المرتبط بالغشاء الخلوي، والذي ينتمي بدوره إلى عائلة عوامل النخر الورم (TNF superfamily). ينشأ sCD40L عن طريق عملية بروتينية محددة تُعرف بالتحلل أو الشطر (cleavage).

والتي تحدث للنطاق خارج الخلوي من الشكل الغشائي بوزن جزيئي 18 كيلو دالتون CD40L ، مما يؤدي إلى تحرره في الوسط المحيط بالخلية وامتلاكه لوظائف بيولوجية مميزة [78, 79].

2.6.1 آليات إفراز CD40L المنحل (sCD40L)

يعد إفراز الشكل الذائب من CD40L (sCD40L) عملية مهمة تساهم في تأثيراته الجهازية:

2.6.1.1 القطع البروتيني :

يتم إنتاج sCD40L بشكل أساسي من خلال القطع البروتيني للشكل المرتبط بالغشاء من CD40L. تتم هذه العملية بواسطة إنزيمات بروتياز محددة:

• ADAM10 (A Disintegrin And Metalloproteinase domain-containing protein 10)

• ADAM17 (also known as TACE - TNF- α Converting Enzyme)

يقوم هذان الإنزيمان بقطع CD40L عند موقع محدد في المنطقة خارج الخلوية، مما يؤدي إلى إطلاق الجزء الخارجي ك-sCD40L [87].

2.6.1.2 إفراز SCD40L من الصفائح الدموية :

تعتبر الصفائح الدموية المصدر الرئيسي لـ sCD40L في الدم. تخزن الصفائح CD40L في حبيباتها α ، ويتم إطلاقه بسرعة عند تنشيط الصفائح. تتضمن عملية الإفراز الخطوات التالية:

1. تنشيط الصفائح بواسطة محفزات مثل الثرومبين أو الكولاجين.

2. اندماج الحبيبات α مع الغشاء السيتوبلازمي.

3. التعبير السطحي عن CD40L.

4. القطع البروتيني السريع لـ CD40L وإطلاق sCD40L.

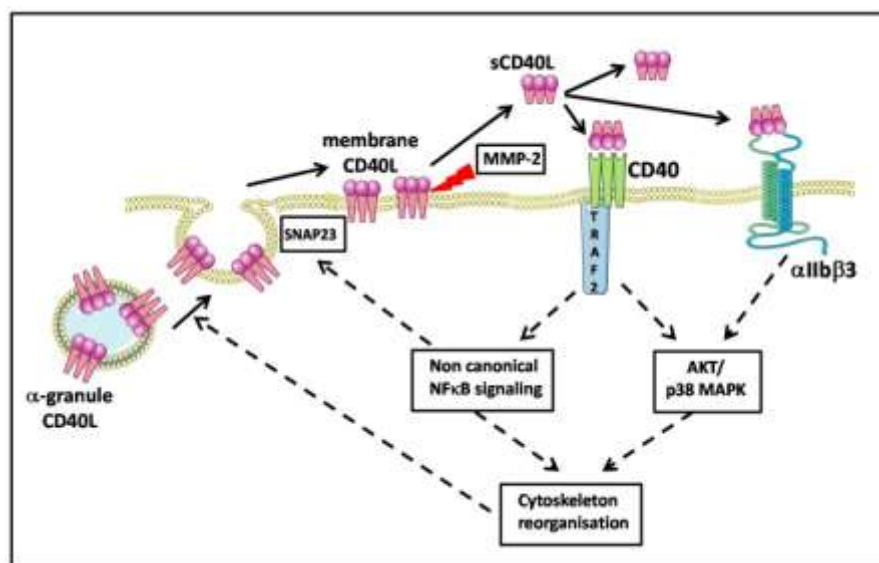
هذه العملية تحدث بسرعة، مع إطلاق كميات كبيرة من sCD40L خلال دقائق من تنشيط الصفائح [93].

يتم لإفرازه أيضاً من خلايا أخرى لكن بكميات أقل من الخلايا التائية المفعلة، الخلايا البطانية، الخلايا العضلية الملساء الوعائية.

جدول 14: مقارنة آليات إفراز sCD40L من مختلف أنواع الخلايا

نوع الخلية	الآلية الرئيسية	سرعة الإفراز	الكمية النسبية
الصفائح الدموية	القطع البروتيني بعد التنشيط	سريعة جدًا (دقائق)	عالية جدًا
الخلايا التائية	القطع البروتيني بعد التنشيط	متوسطة (ساعات)	متوسطة
الخلايا البطانية	القطع البروتيني المستمر	بطيئة (أيام)	منخفضة
الخلايا العضلية الملساء	القطع البروتيني المستمر	بطيئة (أيام)	منخفضة

المصدر: مقتبس ومعدل من [94, 95]



الشكل 9: آلية عملية قطع sCD40L عبر MMP من الحبيبات في الصفائح وتحركه وارتباطه [79]

2.6.2 العوامل المؤثرة على إفراز sCD40L الصفحي

هناك العديد من العوامل التي يمكن أن تؤثر على إفراز sCD40L ، خاصة في سياق المتلازمة الإكليلية الحادة. يؤدي الحالات الالتهابية إلى زيادة تنشيط الصفائح وبالتالي زيادة إفراز sCD40L. كذلك يمكن أن يعزز الإجهاد التأكسدي تنشيط الصفائح وبالتالي إفرازه. يمكن أن تقلل بعض الأدوية كمضادات الصفائح وخافضات الشحوم من إفراز sCD40L . وجدت بعض الدراسات أن عوامل الخطر القلبية الوعائية مثل ارتفاع ضغط الدم وارتفاع الكوليسترول وارتفاع غلوكوز الدم يمكن أن يؤثر على إفراز sCD40L. [96, 97]

2.7 الدور الفيزيولوجي لـ CD40L في الجهاز المناعي والتخثر

2.7.1 دور CD40L في تنظيم الاستجابة المناعية التكيفية ADAPTIVE

يعد CD40L عنصراً أساسياً في تنظيم الاستجابة المناعية التكيفية، حيث يلعب دوراً أساسياً في التفاعلات بين الخلايا التائية والخلايا البائية. يحفز تكاثر الخلايا البائية وحدوث الانقلاب الصفحي للأضداد Isotype switching مما يؤدي إلى إنتاج أنواع مختلفة من الأجسام المضادة (IgG, IgA, IgE)، يساهم أيضاً بتكوين مراكز الجريب الثانوية في الأعضاء اللمفاوية الضرورية لنضج الأجسام المضادة وتكوين خلايا البلازمية وخلايا الذاكرة البائية. يقوم CD40L على مستوى الاستجابة المناعية الخلوية بتفعيل الخلايا التائية السامة (CD8+) و تمايزها إلى خلايا ذاكرة [98, 89].

2.7.2 دور CD40L في تنظيم الاستجابة المناعية الفطرية

يلعب CD40L دوراً مهماً في تنظيم الاستجابة المناعية الفطرية عن طريق تنشيط الخلايا التغصنية وتعزيز قدرتها على تقديم المستضد وإنتاج السيتوكينات. يقوم بتحفيز الخلايا البلعمية على إنتاج السيتوكينات الالتهابية والكيموكينات مثل IL-6, IL-1 β , TNF- α . يساهم بتعزيز التعبير عن جزيئات الالتصاق على الخلايا البطانية، مما يسهل هجرة الخلايا الالتهابية [84, 83].

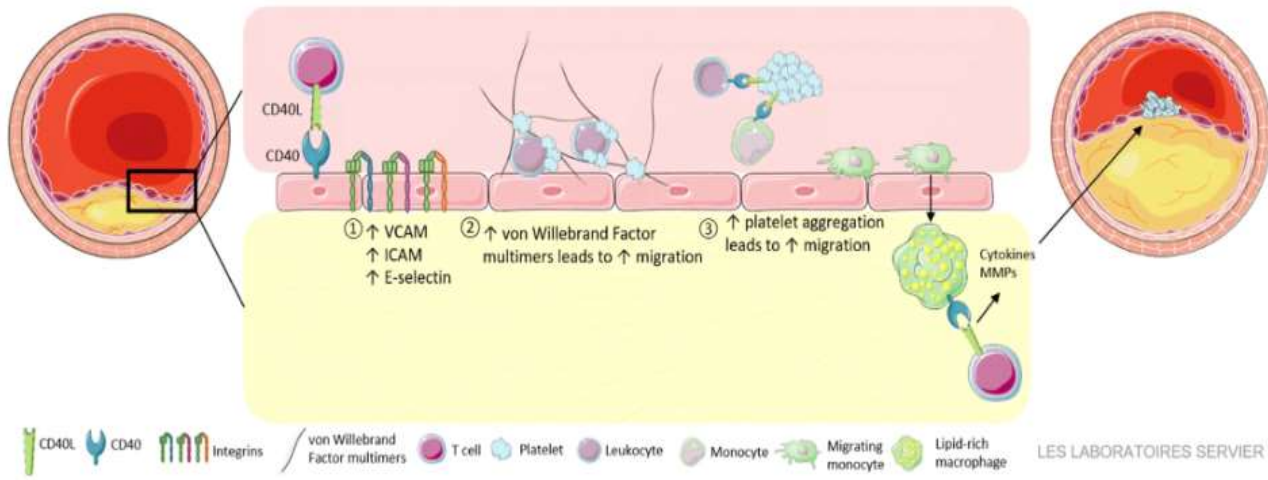
2.7.3 دور CD40L في تنظيم عملية التخثر:

يلعب CD40L دوراً مهماً في تنظيم عملية التخثر، وهو أمر ذو صلة خاصة في سياق المتلازمة الإكليلية الحادة عبر ثلاث آليات أساسية تعتمد على تنشيط الصفائح الدموية بارتباطه مع بـ GPIIb-IIIa (GPIIb-IIIa) α Ib β 3 على الصفائح الدموية وبالتالي تجمعها. ثم تشكل الخثرة عبر تحفيز CD40L إنتاج العامل النسيجي (Tissue Factor) من الخلايا البطانية والخلايا البلعمية، ويقلل من إنتاج مضادات التخثر مثل الثرومبومودولين. حيث يؤثر CD40L على توازن عوامل تحلل الفيبرين ومثبطاتها [79].

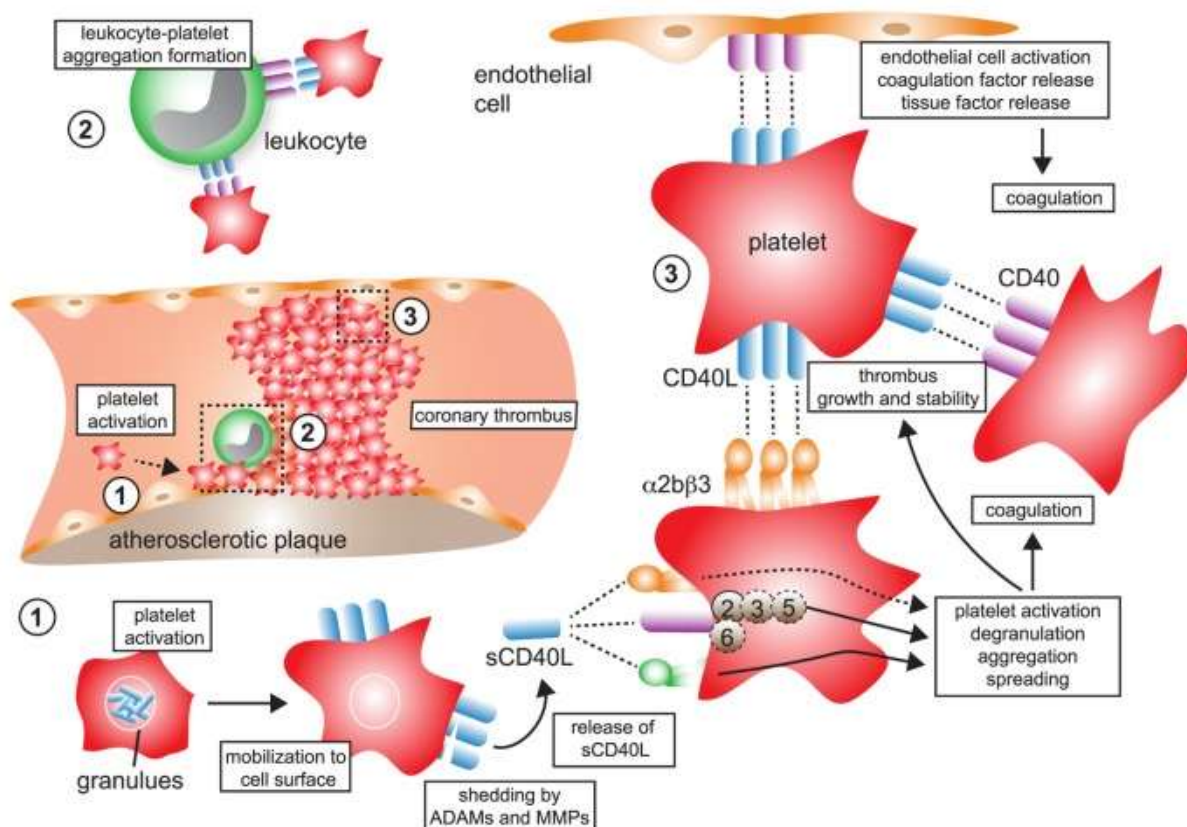
جدول 15: أدوار CD40L في تنظيم التخثر

العملية	تأثير CD40L	النتيجة الفيزيولوجية
تنشيط الصفائح	ارتباط بـ $\alpha IIb\beta 3$	زيادة تنشيط وتجمع الصفائح
تكوين الخثرة	تحفيز إنتاج العامل النسيجي	تعزيز بدء التخثر
تحلل الفيبرين	تنظيم عوامل تحلل الفيبرين	التأثير على استقرار الخثرة

المصدر: مقتبس ومعدل من [94, 95]



الشكل 10: دور CD40-CD40L في التصلب العصيدي. 1: جذب الكريات البيض عبر جزيئات الالتصاق. 2: تشكيل قسيمات vWF وتكدس الصفائح. 3: إنتاج MMP يساهم في تمزق اللويحة وعدم استقرارها. [99]



الشكل 11: CD40L وكيفية إفرازه وارتباطه لتشكيل الخثرة [8]

2.7.4 التكامل بين وظائف CD40L المناعية والتخثرية:

من المهم ملاحظة أن أدوار CD40L في الجهاز المناعي والتخثر ليست منفصلة، بل متكاملة ومتراصة يعزز CD40L الالتهاب الوعائي، مما يؤدي إلى زيادة قابلية التخثر. تفرز الصفائح المنشطة CD40L، مما يؤثر على الخلايا المناعية المجاورة وتعزز الاستجابة الالتهابية من خلال التفاعل مع الخلايا المناعية. فالخثرات الغنية بالصفائح يمكن أن تجذب وتنشط الخلايا المناعية من خلال إفراز CD40L وعوامل أخرى [4, 8].

2.8 دور CD40L في تطور وتفاقم التصلب العصيدي

يلعب CD40L دوراً محورياً في تطور وتفاقم التصلب العصيدي، وهو العملية الأساسية الكامنة وراء معظم حالات المتلازمة الإكليلية الحادة. يساهم CD40L في مختلف مراحل تطور اللويحة العصيدية، من بدء تكوينها إلى تمزقها النهائي فهم هذا الدور ضروري لتقدير أهمية CD40L في أمراض القلب والأوعية الدموية وتطوير استراتيجيات وقائية وعلاجية جديدة [100].

2.8.1 دور CD40L في بدء تكوين اللويحة العصيدية:

يساهم CD40L في المراحل المبكرة من تكوين اللويحة العصيدية من خلال عدة آليات كتنشيط الخلايا البطانية ويحفز التعبير عن جزيئات الالتصاق مثل VCAM-1 و ICAM-1، كما يعزز إنتاج الكيموكينات مثل MCP-1، مما يجذب الخلايا الالتهابية. يساهم أيضاً بتعديل استقلاب الدهون عبر التعبير عن مستقبلات LDL أكسدتها LDL، مما يزيد من قدرتها على التسبب في التصلب العصيدي [83].

جدول 16: دور CD40L في بدء تكوين اللويحة العصيدية

العملية	تأثير CD40L	النتيجة الفيزيولوجية
تنشيط الخلايا البطانية	زيادة التعبير عن جزيئات الالتصاق	تعزيز التصاق الخلايا الالتهابية
إنتاج الكيموكينات	تحفيز إنتاج MCP-1	جذب الوحيدات
تعديل استقلاب الدهون	تغيير التعبير عن مستقبلات LDL	زيادة تراكم الدهون في الجدار الوعائي
أكسدة LDL	تعزيز أكسدة LDL	زيادة قدرة LDL على التسبب في التصلب العصيدي

المصدر: مقتبس ومعدل من [83]

2.8.2 دور CD40L في نمو وتطور اللويحة العصيدية.

مع استمرار تطور اللويحة العصيدية، يواصل CD40L تعزيز الالتهاب داخل اللويحة عن طريق تحفيز إنتاج السيتوكينات الالتهابية مثل TNF- α و IL-1 β ويعزز تكاثر وبقاء الخلايا الالتهابية داخل اللويحة. يساهم بإنتاج إنزيمات تحلل البروتين مثل MMPs ويؤثر على إنتاج مكونات المطرق خارج الخلوي مثل الكولاجين. وله دور بتمايز وتكاثر الخلايا العضلية الملساء الوعائية. [78]

جدول 17: دور CD40L في نمو وتطور اللويحة العصيدية

العملية	تأثير CD40L	النتيجة الفيزيولوجية
إنتاج السيتوكينات	تحفيز إنتاج TNF- α و IL-1 β	تعزيز الالتهاب المزمن داخل اللويحة
تعديل المطرق	تحفيز إنتاج MMPs	زيادة تحلل المصفوفة وعدم استقرار اللويحة
تأثير على الخلايا العضلية الملساء	تحفيز الهجرة والتكاثر	تغيير بنية وتركيب اللويحة
تمايز الخلايا العضلية الملساء	التأثير على التمايز	تغيير خصائص اللويحة وقابليتها للتمزق

المصدر: مقتبس ومعدل من [78, 8]

2.8.3 دور CD40L في عدم استقرار وتمزق اللويحة:

يلعب CD40L دوراً حاسماً في العمليات التي تؤدي إلى عدم استقرار اللويحة العصيدية وتمزقها النهائي، وهو الحدث الرئيسي في المتلازمة الإكليلية الحادة عبر زيادة إنتاج وتنشيط MMPs بشكل مكثف وتقليل من إنتاج مثبطات (TIMPs) MMPs، وتحفيز الموت الخلوي المبرمج للخلايا الرغوية والخلايا العضلية الملساء وبالتالي يساهم في تكوين اللب النخري داخل اللويحة، وزيادة النشاط الخثاري عبر إنتاج العامل النسيجي من الخلايا البطانية والخلايا الرغوية وبالتالي يحفز تنشيط وتجمع الصفائح الدموية [5, 83].

جدول 18: دور CD40L في عدم استقرار وتمزق اللويحة

العملية	تأثير CD40L	النتيجة الفيزيولوجية
تحلل المصفوفة	زيادة نشاط MMPs	إضعاف الغطاء الليفي للويحة
موت الخلايا	تحفيز الموت الخلوي المبرمج	توسيع اللب النخري وزيادة عدم الاستقرار
النشاط الخثاري	زيادة إنتاج العامل النسيجي	زيادة قابلية تكون الخثرات عند تمزق اللويحة
تنشيط الصفائح	تعزيز تنشيط وتجمع الصفائح	تسريع تكون الخثرة عند تمزق اللويحة

المصدر: مقتبس ومعدل من [5, 83]

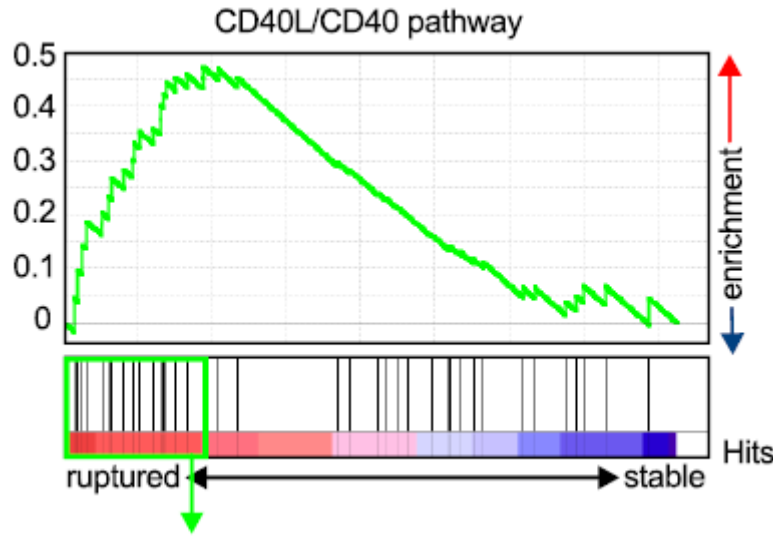
2.8.4 تأثير CD40L على تطور اللويحة العصيدية عبر مراحل مختلفة:

يساهم CD40L في جميع مراحل تطور اللويحة العصيدية، من البداية إلى التمزق النهائي. ففي المرحلة المبكرة يساهم بتنشيط الخلايا البطانية وزيادة نفاذيتها وجذب الخلايا وحيدة النواة وتحويلها إلى خلايا رغوية. ثم يساهم بتعزيز الالتهاب المزمن داخل اللويحة وتحفيز هجرة وتكاثر الخلايا العضلية الملساء. في المرحلة المتقدمة من تشكل العصيدة يساهم زيادة تحلل المصفوفة خارج الخلوية وتعزيز تعزيز موت الخلايا وتوسيع اللب النخري وزيادة النشاط الخثاري عند تمزق اللويحة [78, 101].

جدول 19: دور CD40L في مراحل تطور اللويحة العصيدية

المرحلة	الآليات الرئيسية	التأثير على اللويحة
المبكرة	تنشيط الخلايا البطانية، جذب الخلايا الالتهابية	بدء تكوين الخط الدهني
المتوسطة	تعزيز الالتهاب، تحفيز الخلايا العضلية الملساء	نمو اللويحة وتشكيل الغطاء الليفي
المتقدمة	تحلل المطرق خارج الخلوي، موت الخلايا، زيادة النشاط الخثاري	عدم استقرار اللويحة وقابليتها للتمزق

المصدر: مقتبس ومعدل من [102]



الشكل 12: يوضح ارتفاع مستويات sCD40L في مراحل التصلب العصيدي لتصل ذروتها عند تمزق العصيدة [8]

2.9 الآثار المترتبة على فهم دور CD40L في المتلازمة الإكليلية الحادة

إن فهم الدور المحوري لـ CD40L في تطور وتفاقم التصلب العصيدي له آثار مهمة على البحث والممارسة السريرية في إمكانية استخدام مستويات CD40L كعلامة حيوية لتقييم خطر الإصابة بالتصلب العصيدي ومؤشر على عدم استقرار اللويحة في المرضى المعرضين للخطر. وهذا يفتح مجالاً لتطوير تطوير علاجات تستهدف محور-CD40-CD40L لإبطاء تطور التصلب العصيدي [103].

يساهم CD40L بشكل كبير في الالتهاب المزمن، وتعديل بنية اللويحة، وزيادة النشاط الخثاري فقد يشكل علامة حيوية في المتلازمة الإكليلية الحادة، فقد تم اقتراح CD40L كعلامة حيوية محتملة لتشخيص وتقييم شدة هذه الحالة لارتباطه بالآلية المرضية في تطور وعدم استقرار اللويحة العصيدية ويعكس نشاط CD40L حالة الالتهاب والتخثر في الأوعية الدموية. إضافة يمكن قياس الشكل المنحل (sCD40L) بسهولة في الدم بتقنيات مثل ELISA [104].

[105]

هنالك العديد من الدراسات التي تدعم استخدام CD40L ، وخاصة شكله المنحل (sCD40L) ، كعلامة حيوية في المتلازمة الإكليلية الحادة. أظهرت عدة دراسات ارتفاع مستويات sCD40L في مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة مقارنة بالأشخاص الأصحاء أو المرضى المصابين بأمراض قلبية مستقرة.

- دراسة Heeschen وزملاؤه (2003) وجدت أن متوسط مستويات sCD40L في مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة كان 2.5 نانوغرام/مل، مقارنة بـ 0.4 نانوغرام/مل في الأشخاص الأصحاء. [6]
- دراسة Yan وزملاؤه (2004) أظهرت ارتفاع مستويات sCD40L بنسبة 70% في مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة مقارنة بمجموعة الأشخاص الأصحاء. [106]

2.10 القيمة التشخيصية والتنبؤية ل SCD40L

2.10.1 القيمة التشخيصية ل: sCD40L

اقترحت بعض الدراسات أن sCD40L قد يكون مفيداً في تشخيص المتلازمة الإكليلية الحادة، خاصة في الحالات غير الواضحة سريرياً ففي دراسة Varo وزملاؤه (2003) وجدت أن مستوى sCD40L أعلى من 5.0 نانوغرام/مل كان له حساسية 86% ونوعية 71% في تشخيص المتلازمة الإكليلية الحادة [107].

2.10.2 القيمة التنبؤية ل: sCD40L

أشارت العديد من الدراسات إلى أن مستويات sCD40L المرتفعة ترتبط بزيادة خطر الأحداث القلبية الوعائية المستقبلية في مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة، وجدت دراسة Heeschen وزملاؤه (2003) أن المرضى الذين لديهم مستويات sCD40L أعلى من 5.0 نانوغرام/مل كانوا أكثر عرضة بثلاثة أضعاف للوفاة أو احتشاء عضلة القلب غير المميت خلال 6 أشهر [108].

2.10.3 العمر النصفى ل SCD40L:

يتمتع بروتين CD40L بعمر نصف قصير بعد إفرازه من حبيبات إلغا، لكن يبقى إفرازه لمدة 2-4 أيام ، ويحتفظ بوظيفته البيولوجية. [79] نشرت المجلة الأميركية لأمراض القلب دراسة Lisa Nannizzi-Alaimo وزملائه سنة 2000. أجريت لمرضى خضعوا لجراحة تتطلب استخدام جهاز القلب والرئة الاصطناعي (Cardiopulmonary bypass)، وتم تحديد مستويات بروتين sCD40L وعوامل تنشيط الصفائح الدموية الأخرى. أظهرت النتائج أن مستويات sCD40L في البلازما ارتفعت بمقدار 1.7 ضعف خلال ساعة واحدة من بدء استخدام جهاز CPB ،

وزادت أكثر لتصل إلى 3.7 ضعف بعد ساعتين من الإجراء. وبعد ساعتين انخفضت نصف كمية sCD40L ، مما أدى إلى عودة مستويات sCD40L إلى ما يقرب من مستوياتها الأساسية بعد 8 ساعات من الإجراء [109].

2.10.4 طرق معايرة sCD40L

تتم معايرة CD40L عن طريق عدة تقنيات:

- قياس التدفق الخلوي Flow Cytometry: يستخدم قياس التدفق الخلوي الأجسام المضادة ذات العلامات الفلورية الخاصة بـ CD40L لاكتشاف الخلايا المعبرة عن CD40L وتحديد كميتها. يتم تحضير الخلايا باستخدام أجسام مضادة لـ CD40L تحمل مادة متألقة، ثم يتم تمريرها عبر مقياس التدفق الخلوي. يقيس الجهاز كثافة التآلق لكل خلية، ويوفر بيانات عن نسبة الخلايا التي تعبر عن CD40L ومستوى التعبير. هذه الطريقة مفيدة لتقييم تعبير CD40L على سطح الخلايا وخاصة الصفائح والخلايا اللمفاوية T. [110].
- ELISA (المقاييس المناعية المرتبطة بالإنزيم): يقيس اختبار ELISA بروتين CD40L المنحل في السوائل البيولوجية مثل البلازما أو المصل. وهو ينطوي على مبدأ تفاعل الجسم المضاد مع المستضد متبوعاً باكتشاف قياس اللون أو التآلق الكيميائي. يتم إضافة العينات إلى الآبار المطلية بالأجسام المضادة لـ CD40L. بعد الارتباط، تتم إضافة جسم مضاد ثانوي مترافق مع إنزيم. يتم بعد ذلك إضافة مادة أساسية، ويقوم الإنزيم بتحفيز التفاعل الذي ينتج إشارة قابلة للقياس (تغير اللون أو انبعاث الضوء). تستخدم بشكل شائع في التشخيص والأبحاث السريرية. [111]

2.11 مقارنة CD40L مع الواسمات القلبية الأخرى:

من المهم مقارنة أداء CD40L مع العلامات الحيوية الأخرى المستخدمة حالياً في تشخيص وتقييم المتلازمة الإكليلية الحادة، مثل التروبونين والكرياتين كيناز (CK-MB) -CD40L. قد يوفر معلومات تكميلية، خاصة في المراحل المبكرة من المتلازمة الإكليلية الحادة CD40L. قد يكون أكثر حساسية من CK-MB في الكشف المبكر عن الأحداث الحادة. فإن القيمة المضافة قد يوفر CD40L معلومات إضافية عن حالة الالتهاب والتخثر في الأوعية الدموية. وبالتالي يساعد في تحديد المرضى المعرضين لخطر أعلى للأحداث المستقبلية [78].

جدول 20: مقارنة sCD40L مع العلامات الحيوية الأخرى في المتلازمة الإكليلية الحادة

العلامة الحيوية	الميزة الرئيسية	القيود	القيمة المضافة لـ CD40L
التروبونين	نوعية عالية لتلف عضلة القلب	قد يتأخر الارتفاع	معلومات عن الالتهاب والتخثر
CK-MB	مؤشر جيد على حجم الاحتشاء	أقل حساسية من التروبونين	كشف مبكر للأحداث الحادة
CD40L	ارتفاع مبكر، يعكس الالتهاب والتخثر	أقل نوعية لتلف عضلة القلب	تقييم المخاطر المستقبلية

المصدر: مقتبس ومعدل [4, 78]

2.12 دور CD40L في الأمراض الأخرى غير القلبية

نظراً لدوره المتعدد الأوجه في تنظيم الاستجابات المناعية والالتهابية، فإن CD40L متورط في العديد من الحالات المرضية. منها متلازمة فرط IgM (XHIM) نتيجة حدوث الطفرات في مورثة CD40L (Cd40lg) وهو عوز مناعي مرتبط بالصبغي X، وهي حالة تتميز بعدم تفعيل المناعة الخلطية المعتمدة على الخلايا T وعدم حدوث انقلاب صفى للأضداد [8, 112].

يظهر المرضى المصابون بالإنتان مستويات sCD40L مرتفعة باستمرار في الأيام الثلاثة الأولى بعد دخول وحدة العناية المركزة، وترتبط مستويات sCD40L في الدم بوفيات المرضى الذين يعانون من الإنتان. وبالتالي، يمكن استخدام قيمة sCD40L كمؤشر حيوي وهدف علاجي في الإنتان [113].

تشير الدراسات إلى أن ارتباط CD40-CD40L يمكن أن يعزز بشكل مباشر موت الخلايا المبرمج للخلايا السرطانية أو نمو الورم لأن العديد من الخلايا السرطانية تعبر عن CD40. إن الدور غير المباشر لـ CD40L في تعزيز نمو الورم هو نتيجة لتكوين الأوعية الدموية [114]. تم التعبير عن ارتفاع مستوياته في الخباثات الدموية عديد من المرضى الذين يعانون من الأورام الخبيثة الدموية لديهم مستويات مرتفعة من الدورة الدموية لـ sCD40 [115].

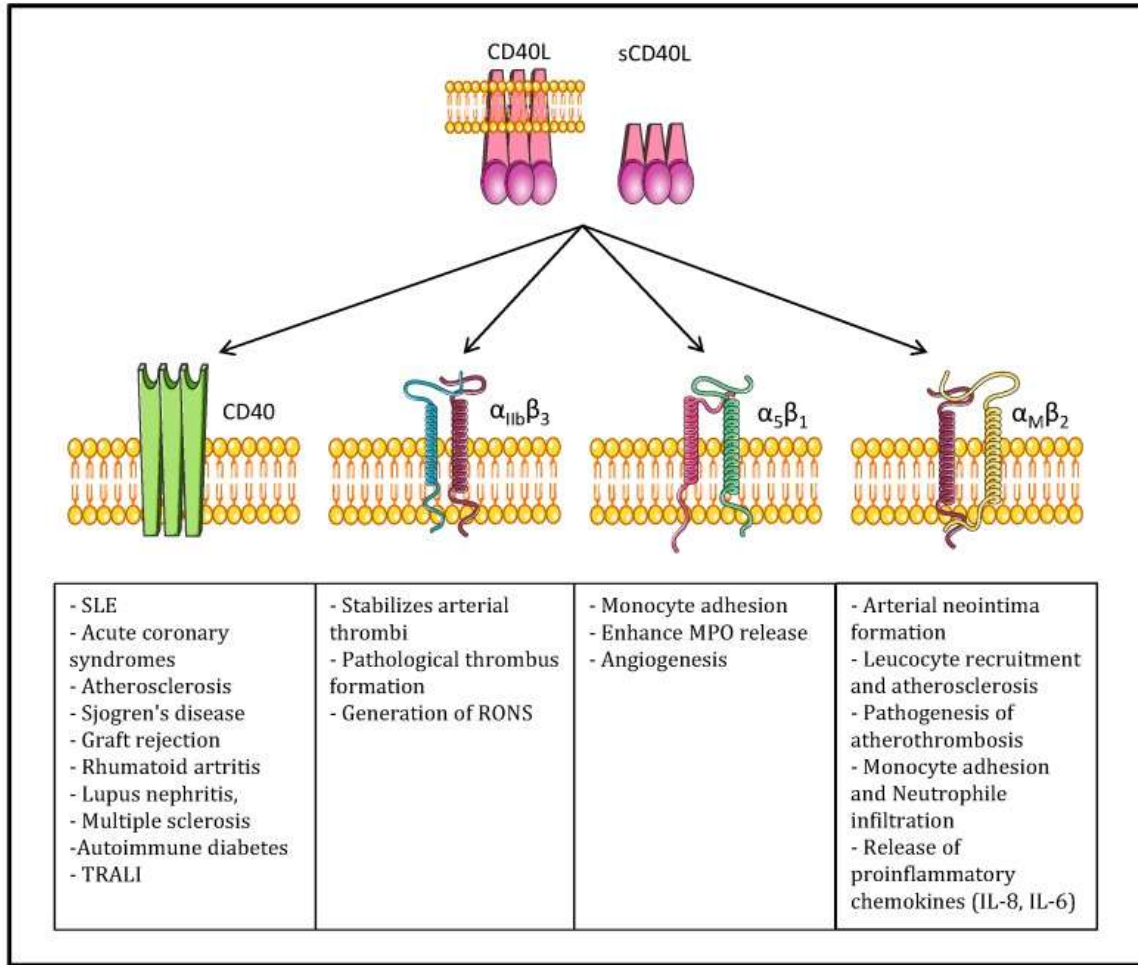
أظهرت دراستان أن sCD40L ذو قيمة مرتفعة في المرضى الذين يعانون من سرطان الرئة المنتشر وسرطان البلعوم الأنفي غير المتميز [116]. [117].

أثبتت الدراسات عن مستويات مرتفعة من sCD40L، لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية systemic lupus erythematosus، والتهاب المفاصل الرثياني rheumatoid arthritis، والتهاب الأوعية الدموية ال جهازية systemic vasculitis، وعدوى فيروس التهاب الكبد البائي hepatitis B virus infection، واضطرابات التكاثف اللمفاوي [118] lymphoproliferative disorder

جدول 21: دور CD40L في الحالات المرضية المختلفة

دور CD40L	الأمراض المحددة	الفئة المرضية
تعزيز الالتهاب وإنتاج الأجسام المضادة الذاتية	الذئبة الحمامية الجهازية، التهاب المفاصل الروماتويدي	أمراض المناعة الذاتية
تعزيز تكوين اللويحة العصيدية وعدم استقرارها	تصلب الشرايين، المتلازمة الإكليلية الحادة	أمراض القلب والأوعية الدموية
تعزيز الاستجابة الالتهابية المزمنة	داء كرون، التهاب القولون التقرحي	الأمراض الالتهابية
المساهمة في الالتهاب العصبي	التصلب المتعدد، مرض الزهايمر	الأمراض التنكسية العصبية
تعزيز بقاء الخلايا السرطانية في بعض الأنواع	سرطان الدم، الأورام الصلبة	السرطان
تعزيز الالتهاب وتلف الأنسجة	التهاب الكبيبات، رفض الزرع	أمراض الكلى
طفرة في جين CD40L تؤدي إلى نقص المناعة	متلازمة فرط IgM المرتبطة بالكروموسوم X	نقص المناعة

المصدر: مقتبس ومعدل من [8, 103]



الشكل 13: الأمراض التي يساهم CD40L بآليتها عند ارتباطه بكل من مستقبلاته المختلفة [119].

2.13 التحديات والقيود في استخدام CD40L كعلامة حيوية:

رغم الإمكانيات الواعدة لـ CD40L كعلامة حيوية في المتلازمة الإكليلية الحادة، إلا أنه يوجد بعض القيود التي تؤثر على معاييرته حيث يمكن أن ترتفع مستوياته في حالات التهابية أخرى غير المتلازمة الإكليلية الحادة، كما أنه هناك اختلافات في طرق قياس sCD40L بين المختبرات المختلفة، قد يؤدي هذا إلى صعوبة في مقارنة النتائج بين الدراسات المختلفة. إضافة لتأثره بعوامل خارجية مثل وقت سحب العينة وطريقة معالجتها والأدوية المعالجة،

لذلك تحتاج إلى دراسات أكبر وأكثر شمولاً لتأكيد القيمة السريرية لـ CD40L. [8, 94]

2.14 الاستخدامات المحتملة لـ CD40L في الممارسة السريرية:

نظراً للدور المحوري الذي يلعبه CD40L في تطور وتفاقم التصلب العصيدي والمتلازمة الإكليلية الحادة، تشير الأدلة إلى قيمته المحتملة في التشخيص المبكر، كعلامة حيوية في المتلازمة الإكليلية الحادة وتقييم المخاطر، [4, 120]. فقد برز كهدف علاجي واعد في سياق أمراض القلب والأوعية الدموية لمساهمتها في جميع مراحل تطور التصلب العصيدة يمكن أن يقلل الالتهاب ويعزز استقرار اللويحة ويقلل النشاط الخثاري أو كعلاج وقائي منعاً لتطور التصلب العصيدي، وبالتالي الوقاية من المتلازمة الإكليلية الحادة. [3, 99]

أظهرت دراسات على نماذج حيوانية أن تثبيط CD40L يمكن أن يقلل من تطور التصلب العصيدي وعدم استقرار اللويحة. مثال: دراسة Lutgens وزملاؤه (2000) وجدت أن تثبيط CD40L في الفئران قلل من حجم اللويحة العصيدية بنسبة تصل إلى 60% [121].

- استكشفت بعض التجارب السريرية المبكرة سلامة وفعالية مثبطات CD40L في البشر. مثال: دراسة على crizanlizumab لدى مرضى التصلب العصيدي أظهرت انخفاضاً في علامات الالتهاب (Novartis, 2021).

جدول 22: نتائج أولية من الدراسات على استهداف CD40L علاجياً

المرجع	النتائج الرئيسية	نوع الدراسة
[121]	انخفاض حجم اللويحة بنسبة 60%	دراسة قبل سريرية (فئران)
	انخفاض في علامات الالتهاب	دراسة سريرية فاز 2
[122]	زيادة خطر الأحداث الخثارية	دراسة سريرية (متوقفة)

إن استهداف CD40L كعلاج محتمل للمتلازمة الإكليلية الحادة وأمراض القلب والأوعية الدموية الأخرى يمثل مجالاً واعدًا للبحث والتطوير. مع استمرار البحث وتقدم التكنولوجيا، هناك أمل في أن استهداف CD40L قد يصبح استراتيجية تشخيصية وتنبؤية ثم علاجية قيمة لمرضى المتلازمة الإكليلية الحادة وتحسين صحة القلب والأوعية الدموية بشكل عام.

الباب الثاني: القسم العملي

منهجية البحث وإجراءاته

3 الفصل الثالث: منهج البحث

Chapter 3: Research Methodology

3.1 السؤال البحثي:

- ما هي القيمة التشخيصية والإنذارية لـ sCD40L في المرضى المصابين بالمتلازمة الإكليلية الحادة (ACS) ، وكيف يمكن استخدامه لتحسين التشخيص والتنبؤ بالإصابة الحادة؟ وتتفرع منه الأسئلة الفرعية التالي:
- هل توجد فروق ذات دلالة إحصائية في مستويات sCD40L بين مرضى STEMI ، NSTEMI ، والأشخاص الأصحاء ظاهرياً؟ وفي حال تواجد فرق إحصائي ما هي القيم الحدية التي تعطي تنبؤ بالإصابة القلبية أو تطورها نحو الاحتشاء الحاد؟
 - ما هي العلاقة بين مستويات sCD40L وعوامل الخطر التقليدية لأمراض القلب والأوعية الدموية؟
 - هل يوفر sCD40L قيمة تشخيصية إضافية مقارنة بالواسمات القلبية التقليدية مثل Troponin و CK-MB في تشخيص ACS ؟
 - هل يوجد علاقة بين مستويات sCD40L والمشعرات الالتهابية والخثرية كالكريات البيضاء ومشعرات الصفائح، ليشكلوا أداة إنذارية لمرضى ACS؟
 - هل يوجد ارتباط لمستويات sCD40L مع التدبير العلاجي المتخذ بعد إجراء القطرة القلبية؟
 - هل يوفر CD40L قيمة مضافة مع Gensini score في تحديد شدة الإصابة القلبية وبالتالي أخذ القرار العلاجي الدقيق؟

3.2 الفرضية البحثية:

الفرضية العلمية الرئيسية: يرتبط المستوى المرتفع من CD40 Ligand المنحل (sCD40L) في مصل المرضى المصابين بالمتلازمة الإكليلية الحادة (ACS) بشدة المرض وزيادة خطر حدوث المضاعفات القلبية الوعائية، مما يجعله علامة مخبرية قيمة للتشخيص المبكر وتقييم المخاطر في هذه الفئة من المرضى.

1. الفرضية الصفرية (H_0): لا يوجد فرق إحصائي ذو دلالة بين مستويات CD40L في مرضى (ACS) والأصحاء ظاهرياً. $H_0: \mu_{ACS} = \mu_{healthy}$. كذلك لا يوجد فرق ذو دلالة بين مستويات sCD40L بين مرضى NSTEMI وSTEMI وبالتالي sCD40L ليس عامل خطورة لتطور الأذية القلبية.

الفرضية البديلة (H_1): يوجد فرق إحصائي ذو دلالة بين مستويات CD40L في مرضى ACS والأصحاء ظاهرياً. $H_1: \mu_{ACS} \neq \mu_{Healthy}$. كذلك يوجد فرق ذو دلالة بين مستويات sCD40L بين مرضى NSTEMI وSTEMI وبالتالي sCD40L هو عامل خطورة مرتبط بالأذية القلبية وتطورها نحو الاحتشاء الكامل STEMI.

2. الفرضية الصفرية (H_0) لا توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين مستويات sCD40L وعوامل الخطر التقليدية لأمراض القلب والأوعية الدموية (مثل العمر، ارتفاع ضغط الدم، السكري، التدخين).
الفرضية البديلة (H_1): توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين مستويات sCD40L وعوامل الخطر التقليدية لأمراض القلب والأوعية الدموية.

3. الفرضية الصفرية (H_0): إضافة sCD40L إلى نموذج التنبؤ المتضمن الواسمات القلبية التقليدية مثل التروبونين و CK-MB لا يضيف أهمية لدقة التشخيص والتنبؤ بالمخاطر في مرضى ACS
الفرضية البديلة (H_1): إضافة sCD40L إلى نموذج التنبؤ المتضمن الواسمات القلبية التقليدية يحسن بشكل كبير من دقة التشخيص والتنبؤ بالمخاطر.

4. الفرضية الصفرية (H_0) لا توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين مستويات sCD40L والمشعرات الخثرية والالتهابية كالكريات البيضاء والصفائح.

الفرضية البديلة (H1): توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين مستويات sCD40L والمشعرات الخثرية والالتهابية كالكريات البيضاء والصفائح.

5. **الفرضية الصفرية (H0)** لا توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين مستويات sCD40L ومقياس Ginsini للانسداد الشرياني ولا يوجد ارتباط مع التدابير العلاجية المتخذة بعد إجراء القثطرة القلبية.

الفرضية البديلة (H1): توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين مستويات sCD40L ومقياس Ginsini للانسداد الشرياني ولا يوجد ارتباط مع التدابير العلاجية المتخذة بعد إجراء القثطرة القلبية.

3.3 تصميم البحث:

دراسة حشدية مستقبلية **Prospective study**، شملت مجموعتين رئيسيتين: مجموعة المرضى المصابين بالمتلازمة الإكليلية الحادة ACS بنوعها المتلازمة الإكليلية دون ارتفاع ST (NSTEMI) والمتلازمة الإكليلية الحادة مع ارتفاع ST (STEMI) ومجموعة شاهدة من الأشخاص الأصحاء ظاهرياً.

3.4 المواد والطرائق:

3.4.1 مكان جمع العينات الدراسة:

تم جمع عينات المرضى من أقسام الطوارئ ووحدات العناية القلبية في ثلاثة مستشفيات رئيسية في دمشق، سورية: مستشفى المواساة الجامعي، مستشفى الأسد الجامعي، ومركز الباسل لأمراض وجراحة القلب. حيث تمثل مراكز رعاية رئيسية في دمشق وتستقبل عدداً كبيراً من حالات ACS من مختلف أنحاء سورية.

مكان إجراء الاختبارات: تم إجراء معايرة متغير الدراسة الأساسي sCD40 L إضافة إلى دراسة تعداد الدم الكامل CBC في المخبر المركزي لمستشفى الولادة وأمراض النساء وذلك خلال الفترة الواقعة بين شهر حزيران 2022- حتى شهر أيلول 2023.

3.4.2 مدة الدراسة:

تم تسجيل الحالات خلال الفترة الزمنية من شهر حزيران 2022 إلى شهر أيلول 2023 ليتم بعدها متابعة الدراسة من حيث تحليل النتائج وإنجاز البحث.

3.4.3 حجم العينة:

تم تحديد حجم العينة باستخدام معادلة Cochran لحساب حجم العينة الإحصائي:

$$N = Z^2 * P * (1-P) / e^2$$

- n = حجم العينة المطلوب

- Z = قيمة Z المقابلة لمستوى الثقة المطلوب (1.96 لمستوى ثقة 95%)

- P = نسبة الظاهرة المدروسة في المجتمع (تم تقديرها بـ 0.5 لتحقيق أقصى حجم للعينة)

- E = هامش الخطأ المسموح به (0.1 أو 10%)

بتطبيق المعادلة:

$$N = (1.96)^2 * 0.5 * (1-0.5) / (0.1)^2 = 96.04$$

تم تقريب الرقم إلى 100 وزيادته بنسبة 20% لتعويض أي فقدان محتمل في المتابعة، مما أدى إلى حجم عينة مستهدف قدره 120 مريضاً.

تم تضمين 128 مريضاً ACS في الدراسة خضعوا لكافة المعايير التشخيصية للمتلازمة الإكليلية من مخطط كهربائية القلب ECG ومعايرة الخماثر القلبية (Troponin، CK-MB) إضافة لتصوير الأوعية الإكليلية PCI وذلك لضمان قوة إحصائية كافية.

بالإضافة إلى ذلك، تم اختيار 30 شخصاً من الأصحاء ظاهرياً كمجموعة ضابطة لتوفير نقطة مرجعية لمستويات sCD40L الطبيعية.

3.4.4 معايير الاشتمال:

يجب أن يحقق المرضى المشمولين في الدراسة المعايير التالية:

- موافقة المريض الخطية على المشاركة في الدراسة
- عمر 18 سنة فما فوق.
- مرضى تم تشخيصهم حديثاً بـ (ACS-NSTEMI) أو (ACS-STEMI) وفقاً للمعايير التشخيصية المعتمدة من قبل الجمعية الأوروبية لأمراض القلب (ESC) [123]
- STEMI ألم صدري نموذجي مع ارتفاع وصلة ST في تخطيط القلب الكهربائي إضافة إلى ارتفاع خمائر القلب Troponin أو CK-MB.
- NSTEMI: ألم صدري نموذجي مع ارتفاع Troponin القلبي أو CK-MB دون ارتفاع وصلة ST.
- أما بالنسبة لعينة الأشخاص الأصحاء ظاهرياً: ليس لديهم أي سوابق مرضية أو التهابية أو عوامل خطورة للأمراض القلبية كارتفاع الضغط الشرياني أو الداء السكري.

3.4.5 معايير الاستبعاد:

- خناق الصدر المستقر.
- مرضى ذوي التبدلات التخطيطية المكافئة لعلامة Wellens sign أو حصار غصن أيسر أو حصار غصن أيمن حديث الظهور أو علامة de winter.
- مرضى لديهم مجازات إكليلية حديثة
- وجود أمراض التهابية مزمنة أو حادة (مثل التهاب المفاصل الروماتويدي، داء كرون، التهاب الأمعاء التقرحي).
- وجود أمراض مناعية ذاتية (مثل الذئبة الحمامية الجهازية، نقص صفيحات مناعي، التصلب المتعدد).
- وجود أورام خبيثة أو تاريخ سابق لها والمتلقون للمعالجات الكيماوية والشعاعية.
- وجود قصور كلوي حاد أو مزمن.

- وجود أمراض كبدية حادة أو مزمنة.
- المرضى الذين خضعوا لعملية جراحية كبرى خلال الشهر السابق.
- المرضى الذين يتلقون علاجاً مناعياً أو مضادات التهاب ستيررويدية بجرعات عالية.
- مرضى الأورام الدموية كاللوكيميا والورم النقوي المتعدد.
- مرضى اضطرابات الصفائح كنقص الصفائح المناعي أو اضطراب وظائف الصفائح.

3.4.6 أدوات ومواد البحث:

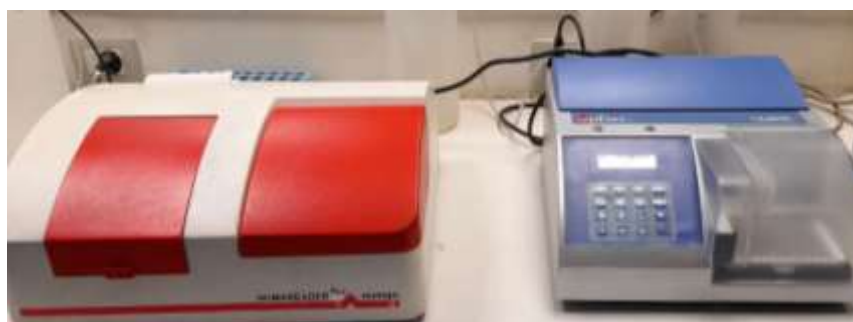
- أنابيب سحب دم نوعين (جاف وأنابيب تحتوي مانع تخثر EDTA)
- إبر لسحب الدم
- كواشف خاصة بجهاز الدمويات خماسي الصيغة.
- كيت اليزا لمقايسة sCD40L من شركة Raybiotech الأمريكية (RayBio® Human CD40L)
(ELISA Kit)

3.4.7 الأجهزة المستعملة في البحث:

- جهاز تعداد الدم الآلي خماسي الصيغة من شركة Mindray
- مثقلة مبردة لفصل المصل من العينات من شركة Hettich الألمانية.
- مجمدة تحفظ بدرجة حرارة -80 درجة مئوية من شركة Climas.
- غاسل ELISA من نوع ApDIA.
- قارئ ELISA من نوع HUMAREADER
- جهاز لمزج العينات



الشكل 14: جهاز تعداد الدمويات من شركة MINDRAY 6200



الشكل 15: الأجهزة المستعملة في البحث مثقلة، قارئ إيزا، غاسل إيزا

3.4.8 المنهجية المتبعة (خطة البحث):

تم اتباع المنهج التالي في إجراء هذا البحث

- بعد أخذ الموافقة الأخلاقية، تم أخذ القصة المرضية الكاملة للمريض والاطلاع على تفاصيل حالته بإشراف الأخصائيين من أطباء القلب. كما تم ملء استمارة المريض (ملحق A)
- بعد تأكيد الإصابة بأحد أنواع المتلازمة الإكليلية الحادة (NSTEMI, STEMI) بناءً على تشخيص أخصائي أمراض القلب وذلك اعتماداً على القصة السريرية والتحليل المخبرية للخمائر القلبية Tn وCK-MB وكذلك الموجودات التخطيطية. جمعت عينات الدم المحيطي للمريض باستخدام أنبوب يحتوي مانع تخثر EDTA بحجم 3 مل وأنبوب جاف الذي لا يحتوي على مانع تخثر بحجم 4 مل، وذلك بعد قبوله في الإسعاف مباشرة أو في العناية المركزة أي تم سحب العينات خلال أقل من 24 ساعة.
- تم إجراء تعداد الدم الكامل CBC على أنبوب EDTA باستخدام جهاز الدمويات خماسي الصيغة بعد سحب الدم.
- استخدم الأنبوب الجاف لفصل المصل بعد تثقيله لمدة 10 دقائق. تم فصل المصل ووضعه في ependrove (أنبوب صغير) معقمة في المجمدة بدرجة حرارة -60° في المخبر المركزي لمستشفى التوليد وأمراض النساء لحين إجراء المعايرة لجميع العينات.
- بعد الانتهاء من جمع العينات تم التحضير لإجراء قياس مستويات sCD40L في المصل بتقنية المقايسة المناعية المرتبطة بالأنزيم (ELISA) باستخدام Human sCD40L Kit من شركة Raybitech الأمريكية (RayBio, Human CD40L ELISA Kit, USA) المحفوظ وفقاً للتعليمات المرفقة من الشركة والمكون من الكواشف التالية:

- CD40L Microplate (Item A): 96 wells (12 strips x 8 wells) coated with anti-Human CD40L.
- Wash Buffer Concentrate: (20X) (Item B): 25 ml of 20X concentrated solution.

- Standard Protein (Item C): Human CD40L.
- Detection Antibody CD40L (Item F): biotinylated anti-Human CD40L.
- HRP-Streptavidin Concentrate (Item G): concentrated HRP-conjugated streptavidin.
- TMB One-Step Substrate Reagent (Item H): 3,3,5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) in buffer solution.
- Stop Solution (Item I): 8 ml of 0.2 M sulfuric acid.
- Assay Diluent A (Item D): 30 ml of diluent buffer, 0.09% sodium azide as preservative.
- Assay Diluent B (Item E)

• تم العمل وفقاً للخطوات التالية:

- إذابة العينات المحفوظة في درجة حرارة الغرفة.
- تحضير الكواشف ومحلول الغسيل حسب تعليمات الشركة المصنعة للكيّات والمرفقة في الملحق رقم

(A)

- تم إضافة Blank والعياري وفق سلسلة من التراكيز المطلوبة في الآبار بطريقة مزدوجة Duplicate من أجل دقة النتائج. تم التأكد باستخدام كونترول.
- تم إضافة العينات إلى الآبار ثم (حضن لمدة 2.5 ساعة - غسل - إضافة الأضداد المحضرة مسبقاً - حضن - غسيل - الأنزيم streptavidin - حضن - غسيل - الركيزة substrate reagent - حضن في الظلام - محلول التوقف stop solution). تفاصيل خطوات المقايسة وفقاً لتعليمات الشركة في الملحق

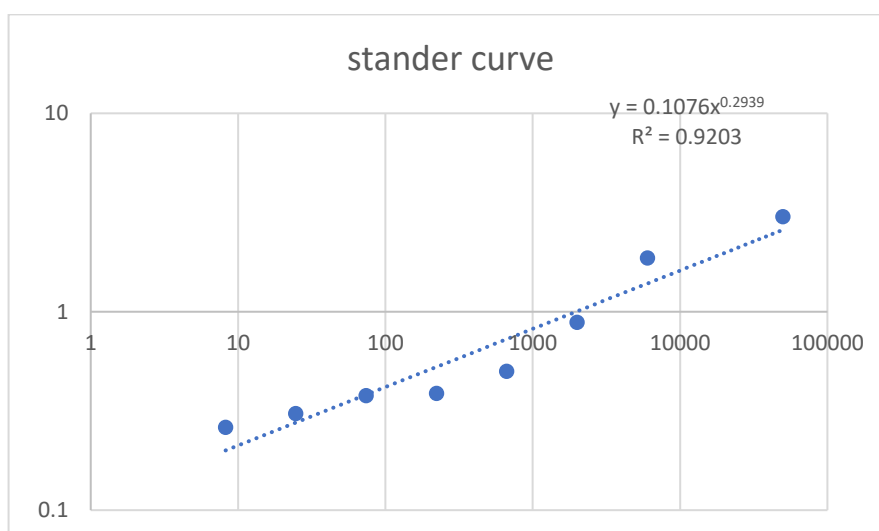
- قراءة نتائج الامتصاصية عند الموجة 450 نانومتر باستخدام جهاز قارئ إليزا.



الشكل 16: بعض من خطوات مراحل العمل بتقنية ELISA

- تم رسم المنحنى المعياري وفقاً لنتائج الامتصاصية لسلسلة تراكيز العياري المطلوبة وذلك لاستخراج

المعادلة المطلوبة لقياس مستويات sCD40L لباقي العينات:



الشكل 17: المنحنى المعياري لمستويات sCD40L

- المعادلة المستخرجة هي: $y = 0.1076x^{0.2939}$, $R^2 = 0.9203$

تم تعويض قيم الامتصاصية لجميع العينات وفقاً للمعادلة لاستخراج قيم مستويات sCD40L.

• أثناء إجراء البحث سجلت جميع بيانات المرضى المشمولين في الدراسة للحصول على المتغيرات

التالية (نوع المتلازمة الإكليلية الحادة، الجنس، العمر، التدخين، السوابق المرضية من الضغط

- الشرياني والداء السكري والسوابق العائلية والسوابق القلبية من نقص تروية أو إجراء قثطرة سابقة أو إجراء مجازات إكليلية، تناول مميعات سابقاً، متغيرات كمية كقياس الضغط الشرياني النقباضي والانبساطي ، معدل النبض، المتغيرات التخطيطية من ارتفاع وصلة ST، انخفاض ST، انقلاب T، وجود موجة Q، مع المتغيرات المخبرية من مستويات الواسمات القلبية CK,CK-MB, Troponin،
- تم تسجيل نتائج تحليل تعداد الدم CBC وتشمل: الكريات البيضاء وصيغتها والصفائح ومشعراتها، WBC, lymphocyte neutrophil, ,MPV,PDW, ,RBC,HGB,HCT,MCV,PLT،
- PCT,IPF)
- كما أدخلت النسب المئوية لتضييق الشرايين الإكليلية بعد إجراء تصوير الأوعية باستخدام القثطرة القلبية لجميع الشرايين الإكليلية لجميع المرضى، وبناءً عليه تم حساب قياس Ginsini score الذي يقيس شدة وخطورة التضييق وذلك وفقاً لما يلي:
- حددت درجات تضييق اللمعة (تضييق من 1% إلى 25%، 26% إلى 50%، 51% إلى 75%، 76% إلى 99%، 100% يحصلون على درجات 1، 2، 4، 8، 16، 32 على التوالي)؛
- ضربت نسبة التضييق مع معامل محدد لكل شريان يعتمد على أهميته لإمداد القلب بالدم.
- ناتج جمع جميع درجات (نسبة التضييق * المعامل) هو GS النهائي.
- سجل الإجراء المتخذ بعد تصوير الأوعية باستخدام القثطرة الإكليلية من معالجة دوائية أو وضع شبكة أو الحاجة إلى إجراء مجازة إكليلية.
- عولجت البيانات باستخدام البرامج الإحصائي SPSS الإصدار 25.
- حللت النتائج ودرس ارتباطها مع النتائج السريرية والتخطيطية للمريض وكذلك مع حالة المريض وتطور حالته حسب نتائج المتابعة السريرية والمخبرية.
- تمت متابعة المرضى خلال فترة الاستشفاء وتسجيل تطور أي اختلاطات، ثم المتابعة باتصال هاتفي خلال 6 أشهر – سنة للكشف عن أي مضاعفات.

Stenosis Location	Multiplication Factor – Right Dominant (Left Dominant)		Percent Stenosis	Score
RCA			0	0
- Proximal / Mid / Distal /	x1		1-25%	1
- PDA	x1		26-50%	2
- PLB	x0.5		51-75%	4
LMCA	x5		76-90%	8
LAD			91-99%	16
- Proximal	x2.5		100%	32
- Mid	x1.5			
- Distal	x1.0			
- D1	x1.0			
- D2	x0.5			
LCx				
- Proximal	x2.5 (x3.5)			
- Distal	x1 (x2)			
- OM1	x1			
- OM2	x0.5			
- (Left PDA)	(x1)			
- (Left PLB)	(x0.5)			
Ramus	x1			

Plaque Composition	Multiplication Factor
Calcified	x1
Mixed	x2
Non-calcified (soft)	x3

الشكل 18: طريقة حساب GINSINI SCORE وفقاً لمعامل كل شريان إكليلي [124].

3.4.9 الأساليب الإحصائية المتبعة:

- استخدمت الجداول والمتوسطات التي تلخص تلك المعطيات، وتساعد على فهمها بشكل أفضل، كما استخدمنا المخططات البيانية التي تحول الأرقام من بيانات نظرية إلى معطيات مادية ملموسة.
- طبقت طرائق الإحصاء التحليلية لدراسة الاختلافات بين مجموعات المقارنة، وتم استخدام اختبار تحليل الاختلاف ANOVA و Chi-Square لإثبات وجود أو عدم وجود اختلافات هامة إحصائياً بين مجموعات الدراسة فيما يتعلق بالتوزيع العمري، والجنسي، وقد اعتمدنا في دراستنا لتقدير الفروقات الإحصائية مستوى $P=0.05$ من الأهمية وهو المستوى المعتمد عالمياً في تقييم الدراسات.
- وهكذا فإن أي قيمة ل P-Value أعلى من 0,05 يعتبر الفرق غير هام إحصائياً، حيث أن قيمة ال P-Value أقل من 0,05 لا يعتبر الفرق المشاهد من أجلها محض الصدفة، بل هو فرق حقيقي يمكن إسناده المتغير المدروس أي أنه هام إحصائياً.
- مثلت المتغيرات الكمية بالمتوسط والانحراف المعياري عند مستوى الثقة 95%، والقيمة الإحصائية $P<0.05$.

- حسبت القيم الحدية Cuttoff عن طريق رسم منحنى ROC وتحديد الحساسية والنوعية
- اختبار One way ANOVA for repeated measures
- اختبار Independent samples T -test
- اختبار Fisher's exact أو Chi square
- اختبار Pearson's correlation
- Binary Logistic regression
- Linear regression

4 الفصل الرابع: نتائج الدراسة

Chapter 4: Study results

4.1 تحليل نتائج دراسة المتغيرات الخاصة بالمتلازمة الإكليلية الحادة

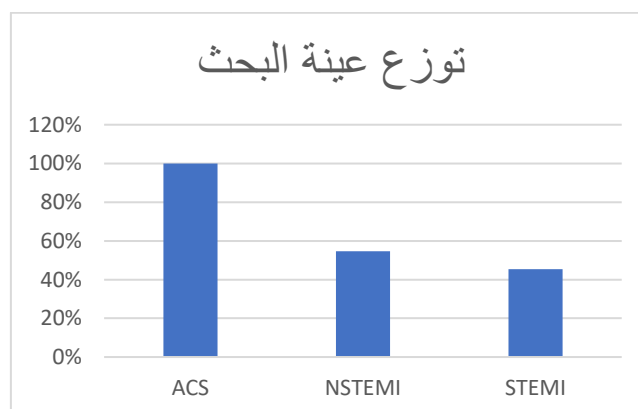
4.1.1 توصيف عينة الدراسة:

شملت الدراسة 128 مريضاً مشخصاً بالمتلازمة الإكليلية الحادة ACS، قسمت المجموعة الكلية إلى مجموعتين أساسيتين هما مجموعة مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة دون ارتفاع ST وعددها 70 مريضاً بنسبة 54.68%، ومجموعة مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة مع ارتفاع ST (STEMI) والبالغ عددها 58 مريضاً بنسبة 45.3%. إضافة إلى عينة الأشخاص الأصحاء ظاهرياً التي بلغت 30 فرداً.

جدول:23 توزيع عينة مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة

Study group	Number	Percentage%
ACS	128	100.00
NSTEMI	70	54.68
STEMI	58	45.32

نلاحظ أن نسبة مرضى NSTEMI (54.68%) أعلى قليلاً من نسبة مرضى STEMI (45.32%). هذا التوزيع المتوازن نسبياً يعزز قوة الدراسة المقارنة ويتيح تحليلاً دقيقاً للاختلافات بين النوعين الرئيسيين للمتلازمة الإكليلية الحادة.



مخطط بياني 1: توزيع عينة الدراسة

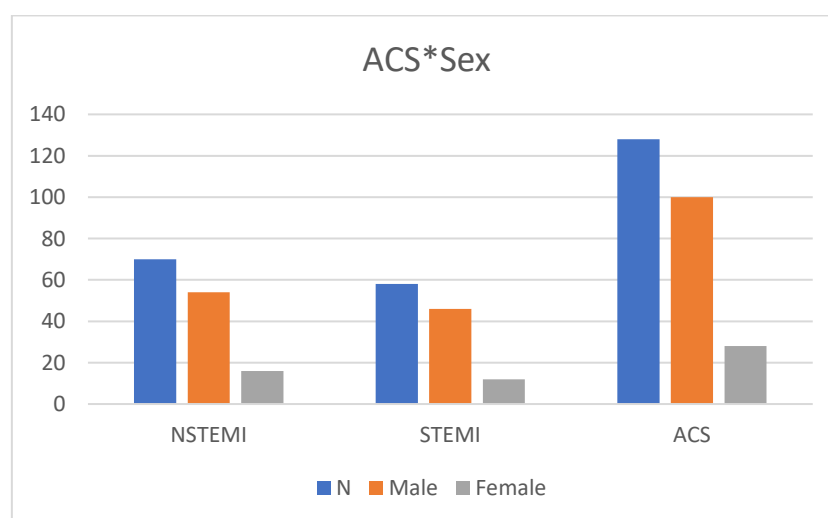
4.1.2 توصيف عينة الدراسة (مرضى ACS والأشخاص الأصحاء ظاهرياً) وفقاً للجنس

شملت عينة المرضى ACS: 78% ذكور و22% إناث. توزعت لدى مرضى NSTEMI (ذكور 77%، إناث 23%) فيما تضمنت عينة مرضى STEMI (79% ذكوراً، 21% إناثاً)، بينما تألفت عينة الأشخاص الأصحاء ظاهرياً من 60% ذكور و40% إناث.

جدول 24 : توصيف عينة البحث بأنواعها وفقاً لمتغير الجنس

study group	Number	Male N (%)	Female N (%)	P value
Normal	30	18 (60%)	12 (40%)	
ACS	128	100(78.1%)	28(21.9%)	
NSTEMI	70	54 (77.14%)	16 (22.8%)	0.116
STEMI	58	46 (79.31%)	12 (20.68%)	

نلاحظ من الجدول أن نسبة الذكور أعلى بشكل ملحوظ في جميع مجموعات ACS، مما يتوافق مع الاتجاهات العالمية في انتشار أمراض القلب. بتطبيق الاختبار الاحصائي χ^2 لدراسة التوزيع ضمن المجموعات الفرعية تبعاً للجنس. كانت $P=0.116 > 0.05$ مما يدل على عدم وجود اختلافات هامة احصائياً بين مجموعات العينة تبعاً للجنس، أي أن مجموعات الدراسة متجانسة من حيث التوزيع الجنسي ويمكن تفسير أي نتائج لاحقة بين المجموعات دون ردها الى اختلافات التوزيع الجنسي، ومما يثبت صلاحية الشاهد للمقارنة.



مخطط بياني 2: توزيع عينة الدراسة وفقاً للجنس

4.1.3 تحليل عينة الدراسة (مرضى ACS والأشخاص الأصحاء ظاهرياً) وفقاً للعمر

يعرض الجدول توزيع العمر في مجموعات الدراسة، بلغ متوسط عمر مرضى ACS (9 ± 57 سنة) بمتوسط أعمار متقاربة لمرضى NSTEMI, STEMI ($56, 57$) سنة على التوالي. بينما بلغ متوسط عينة الأشخاص الأصحاء ظاهرياً (10 ± 47 سنة)

جدول 25 : تحليل عينة الدراسة وفقاً للعمر

Type of ACS	N	Mean	SD	Min	Max	P value
Normal	30	47	10.92	27	70	.0001
ACS	128	57.07	9.73	36	80	
NSTEMI	70	56.31	10.285	36	80	
STEMI	58	57.98	9.039	38	80	

نلاحظ من الجدول أن متوسط عمر مرضى ACS (57 سنة) أعلى بشكل ملحوظ من متوسط عمر مجموعة الأشخاص الأصحاء ظاهرياً (47 سنة). بتطبيق الاختبار الاحصائي One Way Anova لدراسة اختلافات متوسط العمر كانت $P < .0001$ مما يدل على وجود فروق إحصائية هامة في توزع العينة ضمن مجموعات الدراسة تبعاً لمتوسط العمر وبتطبيق الاختبار البعدي Post Hoc Tests: LSD في محاولة لتحري موضع الاختلاف تبين أن متوسط عمر العينة ضمن مجموعة الشاهد أصغر من باقي المجموعات بشكل هام احصائياً، وهذا يتوافق مع كون التقدم في العمر عاملاً رئيسياً في زيادة خطر الإصابة بأمراض القلب.

4.1.4 نتائج الدراسة الوصفية والتحليلية لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة وفقاً لعوامل الخطورة للإصابة القلبية

4.1.4.1 توصيف عينة مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة وفقاً لسوابق ارتفاع الضغط الشرياني:

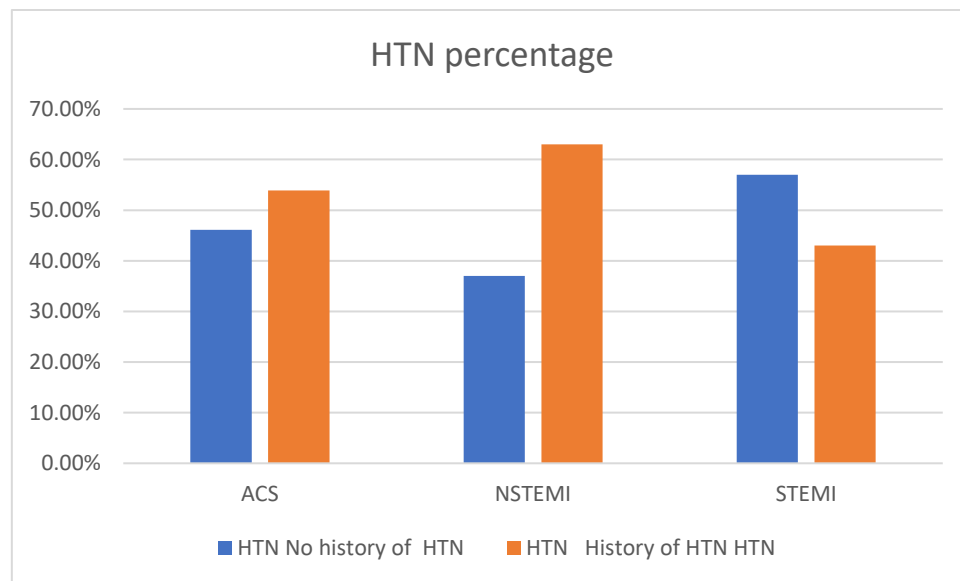
بدراسة قيم الضغط الشرياني في عينة البحث الكلية وضمن المجموعات الفرعية عدا مجموعة الأشخاص الأصحاء ظاهرياً التي تمتعت بضغط شرياني طبيعي تبعاً لمعايير القبول، بلغت نسبة ارتفاع الضغط الشرياني ضمن

المجموعة الكلية لمرضى المتلازمة الاكليلية الحادة 54%. تضمنت عينة NSTEMI 63% من المرضى ممن لديهم سوابق ارتفاع ضغط شرياني ، وضمن مجموعة STEMI 43% ممن لديهم سوابق ارتفاع ضغط شرياني

جدول 26 : نسب ارتفاع الضغط الشرياني في مجموعات الدراسة

	ACS type	History of HTN	No History of HTN	P value
		Count (%)	Count (%)	
	ACS	69(53.9%)	59(46.1%)	0.026
	NSTEMI	44(63%)	26(37%)	
	STEMI	25(43%)	33(57%)	

نلاحظ من الجدول أن نسبة ارتفاع الضغط الشرياني أعلى في مجموعة (63%) NSTEMI مقارنة بمجموعة STEMI (43%). هذا الفرق ذو دلالة إحصائية ($p=0.026$) ، مما يشير إلى أن ارتفاع الضغط الشرياني قد يكون عاملاً أكثر أهمية في حدوث NSTEMI مقارنة بـ STEMI. هذه النتيجة تتوافق مع الدراسات السابقة وتؤكد أهمية السيطرة على ضغط الدم في الوقاية من NSTEMI.



مخطط بياني 3: نسبة تواجد سوابق ارتفاع ضغط شرياني لدى عينة الدراسة

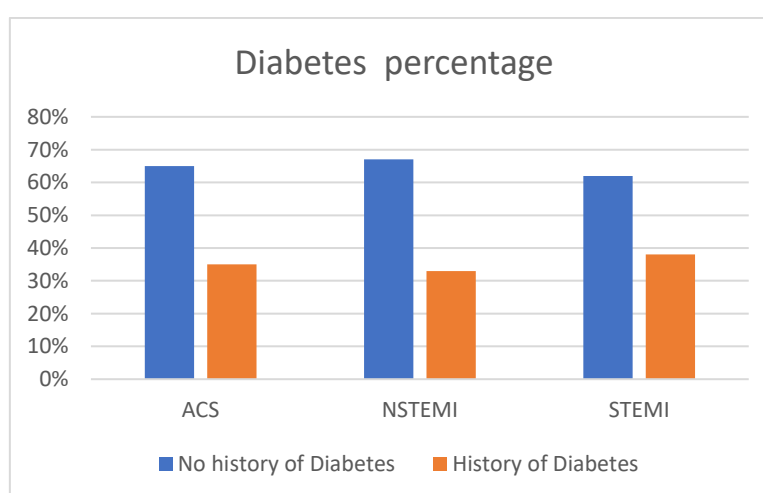
4.1.4.2 توصيف عينة مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة وفقاً لسوابق الإصابة بالداء السكري:

بدراسة سوابق الداء السكري في عينة البحث الكلية وضمن المجموعات الفرعية عدا مجموعة الأشخاص الأصحاء ظاهرياً التي تمتعت بمعدلات سكر طبيعية تبعاً لمعايير القبول، بلغت نسبة وجود الداء السكري ضمن المجموعة الكلية لمرضى المتلازمة الإكليلية الحادة 35.2% وضمن مجموعة NSTEMI 33% وضمن مجموعة STEMI 38%

جدول 27 : نسبة وجود سوابق الداء السكري لدى مجموعة الدراسة

ACS type	History of Diabetes	No history of Diabetes	P value
ACS	45 (35%)	128 (65%)	0.55
NSTEMI	23 (33%)	47 (67%)	
STEMI	22 (38%)	36 (62%)	

نلاحظ أن نسبة الإصابة بالسكري متقاربة بين مجموعتي NSTEMI (33%) و STEMI (38%) وبتطبيق الاختبار الاحصائي chi square تبين عدم وجود فروق إحصائية هامة ($p=0.55$) يشير إلى أن الداء السكري قد يكون عاملاً مشتركاً في كلا النوعين من المتلازمة الإكليلية الحادة.



مخطط بياني 4: نسبة الداء السكري لدى عينة الدراسة

4.1.4.3 توصيف عينة مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة وفقاً للتدخين:

بدراسة ممارسة عادة التدخين في عينة البحث الكلية وضمن المجموعات الفرعية عدا مجموعة الشاهد، بلغت نسبة

التدخين ضمن المجموعة الكلية لمرضى المتلازمة الإكليلية الحادة 70.3% وضمن مجموعة NSTEMI 67.1%

وضمن مجموعة STEMI 74.1%

جدول 28 : نسبة التدخين لدى مجموعة الدراسة

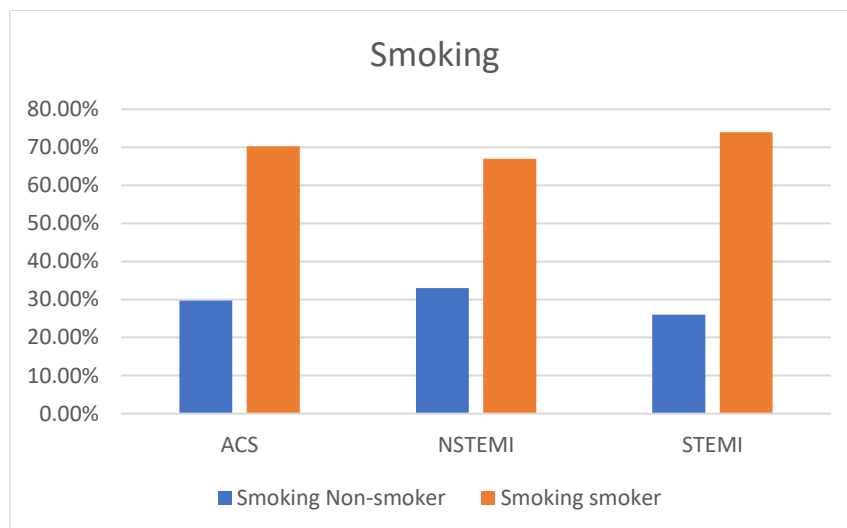
ACS type	Smoker	Non-smoker	P value
ACS	90 (70.3%)	38 (29.7%)	0.38
NSTEMI	47 (67%)	23 (33%)	
STEMI	43 (74%)	15 (26%)	

نلاحظ ارتفاع نسبة المدخنين بشكل كبير في جميع مجموعات ACS (67-74%) ، مع نسبة أعلى قليلاً في مجموعة

STEMI. رغم عدم وجود فروق إحصائية هامة بين المجموعتين ($p=0.38$) ، إلا أن هذه النسب المرتفعة تؤكد دور

التدخين كعامل خطر رئيسي في الإصابة بـ ACS هذه النتائج تدعم أهمية برامج الإقلاع عن التدخين في الوقاية

من أمراض القلب.



مخطط بياني 5: نسبة المدخنين لدى عينة الدراسة

4.1.4.4 توصيف عينة مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة وفقاً للسوابق القلبية والعائلية:

عند دراسة السوابق القلبية للمرضى تبين وجود نقص تروية سابق عند 39% من المرضى بنسبة 50% عند مرضى NSTEMI و 25.9% عند مرضى STEMI. شكل تواجد قصة عائلية للأمراض القلبية عند 20% من عينة البحث الكلية بنسبة 19% عند مرضى NSTEMI وبنسبة 29% عند مرضى STEMI.

جدول 29: نسبة تواجد السوابق العائلية والقلبية لدى مجموعة الدراسة.

	ACS	NSTEMI	STEMI	Test	P.value
	N/%	N/%	N/%		
Ischemia	50/39.1%	35/50%	15/25.9%	Chi square	.0001
Family History	26/20.3%	13/18.6%	13/22.8%		0.24

نلاحظ أن نسبة وجود نقص التروية السابق أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة NSTEMI (50%) مقارنة بـ STEMI (25.9%)، وهذا الفرق ذو دلالة إحصائية عالية. ($P < 0.001$) هذه النتيجة تشير إلى أن المرضى الذين لديهم تاريخ سابق من نقص التروية قد يكونون أكثر عرضة للإصابة بـ NSTEMI من ناحية أخرى، لا توجد فروق إحصائية هامة في التاريخ العائلي بين المجموعتين، مما يشير إلى أن العوامل الوراثية قد تلعب دوراً مشابهاً في كلا النوعين من ACS.

4.1.5 توصيف عينة مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة وفقاً لنتائج مخطط كهربائية القلب:

بلغت نسبة ارتفاع ST عند مرضى STEMI 79%،، بينما نسبة ارتفاع ST عند مرضى NSTEMI 15% تكون أقل من 1مم، وهذا لا يدل على احتشاء كلي.

جدول 30: نتائج مخطط كهربائية القلب لدى عينة الدراسة

	ACS	NSTEMI	STEMI	Test	P value
	N/%	N/%	N/%		
ST-Elevation	57/44.5%	11/15.7%	46/79.3%	Chi square	<.0001
ST-depression	41/32%	20/29%	21/36.2%		0.386
Q wave	13/10.2%	5/7.1%	8/13.8%		0.215
T-revolution		28/40%	22/37.9%		0.811

يعود سبب عدم وجود الارتفاع عند العينة الباقية من مرضى STEMI، إلى عودة التخطيط إلى الطبيعي بعد إعطاء streptokinase مباشرة عند القبول. باستخدام اختبار chi-square نجد فرقاً إحصائياً هاماً في نسبة ارتفاع وصلة ST بين مجموعتي NSTEMI و (STEMI) ($P < .0001$) يؤكد هذا الفرق صحة التشخيص والتصنيف المستخدم في الدراسة. تبين عدم وجود فروق إحصائية هامة في التغيرات الأخرى (موجة Q، انخفاض ST، انقلاب T) يشير إلى أن هذه التغيرات قد تكون مشتركة بين النوعين.

4.1.6 توصيف عينة مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة وفقاً لنتائج قيم الواسمات القلبية:

بلغ متوسط قيمة Troponin عند مرضى NSTEMI 1.8 ng/ml وعن مرضى STEMI 8.2 ng/ml، بينما تظهر نتائج CK-MB = 98 U/L عند مرضى NSTEMI بينما تساوي 103 U/L عند مرضى STEMI.

جدول 31: نتائج دراسة الواسمات القلبية لدى عينة الدراسة

	NSTEMI	STEMI		
	Mean/Sd	Mean/Sd	Test	P value
Troponin(ng/ml)	1.79/3.12	8.22/13		<.0001
CK(U/L)	551/827	808.7/1141.9	ANOVA	0.22
CK-MB(U/L)	98.2/214.2	103.1/123.9		0.89

تظهر نتائج الجدول ارتفاعاً ملحوظاً في مستوى التروبونين في مجموعة STEMI مقارنة بـ NSTEMI، وهذا الفرق ذو دلالة إحصائية عالية ($P < .0001$) هذا الارتفاع الكبير في التروبونين يعكس مدى الضرر الحاصل في عضلة القلب في حالات STEMI مقارنة بـ NSTEMI. من ناحية أخرى، لم تظهر فروق إحصائية هامة في مستويات CK و CK-MB بين المجموعتين، مما يشير إلى أن هذه الواسمات قد تكون أقل حساسية في التمييز بين STEMI و NSTEMI مقارنة بالتروبونين.

4.1.7 تحليل نتائج تعداد الصفائح الدموية ومشعراتها بين أنواع ACS:

بلغ متوسط تعداد الصفائح عند المجموعة الكلية ACS = $246 \times 10^3/\text{ملم}^3$ بينما بلغ لدى مجموعة الأشخاص

الأصحاء ظاهرياً $252 \times 10^3/\text{ملم}^3$

جدول 32 : نتائج تعداد الصفائح لدى مجموعة الأشخاص الأصحاء ومجموعة مرضى ACS

PLT						
	N	Mean	Std. Deviation	Min	Max	p value
Normal	30	252.38	93.70	8.4	442	ANOVA 0.74
ACS patients	128	246.94	77.33	86	479	

يظهر الجدول عدم وجود أهمية إحصائية لتعداد الصفائح بين مجموعة ACS والأصحاء ظاهرياً $P > 0.05$

وبالتالي لا يمكن الاعتماد على قيم الصفائح للتنبؤ بالمتلازمة الإكليلية الحادة.

جدول 33 : نتائج تعداد الصفائح لدى مجموعة STEMI, NSTEMI

PLT						
	N	Mean	Std. Deviation	Min	Max	P value
NSTEMI	70	245.24	74.92	90	446	ANOVA 0.8
STEMI	58	248.98	80.75	86	479	

يظهر الجدول متوسط تعداد الصفائح عند مرضى NSTEMI = $245 \times 10^3/\text{ملم}^3$ فيما عند مرضى STEMI نسبة

$248 \times 10^3/\text{ملم}^3$ ، وهذا الاختلاف البسيط لا يحمل قيمة إحصائية ($P > 0.05$) وبالتالي لا يمكن الاعتماد عليه للتمييز

بين نوعي المتلازمة.

4.1.8 نتائج تحليل المشعرات الصفيفية لدى مجموعة الدراسة

بلغت متوسط حجم الصفائح MPV = 11 fl عند كل المجموعتين، كذلك بالنسبة لقيمة PDW = 16 عند مرضى STEMI, NSTEMI. فيما بلغ تعداد الصفائح الشبكية IPF بين 3-3.5 * 10³ /ملم³ للمجموعتين.

جدول 34: حجم وتوزع الصفائح الشبكية لدى مجموعة الدراسة

	Normal	ACS	NSTEMI	STEMI		
	Mean/Sd	Mean/Sd	Mean/Sd	Mean/Sd	Test	P value
MPV (fl)	11.11/1.42	11/1.4	11/4.5	11.06/1.28		0.96
PDW	15.6/2.9	16.3/0.5	16.31/0.48	16.3/0.44	ANOVA	0.057
IPF 10*9/L	3.08/2.13	3.4/2.7	3.3/3	3.58/2.32		0.655

لا نلاحظ فروقاً إحصائية هامة في أي من هذه المؤشرات تعداد الصفائح PLT، حجم الصفائح MPV وتوزعها PDW وكذلك تعداد الصفائح الشبكية IPF بين المجموعات ($P > 0.05$) لجميع المقارنات. تشير هذه النتائج إلى أن التغيرات الكمية في الصفائح ومشعراتها قد لا تكون كافية للتمييز بين أنواع ACS المختلفة أو بين الحالات المرضية والطبيعية. ومع ذلك، فإن عدم وجود فروق إحصائية لا ينفي أهمية الصفائح في آلية حدوث ACS، حيث قد تكون التغيرات الوظيفية للصفائح أكثر أهمية من التغيرات الكمية.

4.1.9 تحليل نتائج تعداد الكريات البيضاء WBC بين مجموعة المتلازمة الإكليلية الحادة والأصحاء ظاهرياً:

بلغت قيمة المتوسط الحسابي لتعداد الكريات البيضاء لدى مجموعة الأشخاص الأصحاء ظاهرياً (1.6 ± 6.642) *

$10^3/\text{ملم}^3$ ولدى مجموعة ACS (3.5 ± 9.65) $10^3/\text{ملم}^3$

جدول 35 : نتائج الكريات البيض وأهميتها لدى المجموعة الكلية للدراسة
WBC

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		
					Min	Max	
Normal	30	6.64	1.6	0.31	6.02–7.27	3.4	9.33
ACS	128	9.66	3.5	0.32	9.03–10.28	2.52	23.93
Total	158	9.08	3.5	0.28	8.53 –9.63	2.52	23.93

	Mean Square	df	F	P.value
Between Groups	220.6	1	220.6	<.0001
Within Groups	1707.3	156	10.9	
Total	1927.9	157		

نلاحظ ارتفاعاً ملحوظاً في متوسط تعداد الكريات البيضاء لدى مرضى ACS $9.6 \times 10^3/\text{ملم}^3$ مقارنة بالأشخاص

الأصحاء $6.6 \times 10^3/\text{ملم}^3$ هذا الفرق ذو دلالة إحصائية عالية ($P < .0001$) باستخدام ONEWAYANOVA مما

يشير إلى وجود استجابة التهابية في حالات ACS هذه النتيجة تؤكد دور الالتهاب في آلية حدوث المتلازمة الإكليلية

الحادة وتدعم استخدام تعداد الكريات البيضاء كمؤشر محتمل لتشخيص وتقييم شدة ACS.

4.1.10 تحليل نتائج تعداد الكريات البيضاء بين مجموعتي STEMI, NSTEMI:

بلغ متوسط WBC لدى مرضى NSTEMI 9×10^3 /ملم³ في حين كانت قيمتها أعلى عند مرضى STEMI = 10.4×10^3 /ملم³. أي هناك تراتب تصاعدي لقيم الكريات البيضاء بدءاً من الأشخاص الأصحاء ظاهرياً لترتفع قيمتها عند مجموعة NSTEMI ثم نحو الأعلى في مجموعة STEMI

جدول 36 : نتائج تعداد الكريات البيضاء لدى STEMI, NSTEMI وأهميتها الإحصائية
WBC

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Min	Max
Normal	30	6.64↓	1.67	0.31	3.4	9.33
NSTEMI	70	9.03	3.43	0.41	3.65	23.93
STEMI	58	10.41	3.63	0.48	2.52	20.2

ANOVA

WBC					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	P value.
Between Groups	281.68	2	140.84	13.26	.0001
Within Groups	1646.18	155	10.62		
Total	1927.86	157			

نلاحظ تدرجاً في ارتفاع متوسط تعداد الكريات البيضاء من المجموعة الطبيعية 6.64×10^3 /ملم³ إلى NSTEMI 9.03×10^3 /ملم³ وصولاً إلى STEMI 10.4×10^3 /ملم³. بتطبيق الاختبار الإحصائي OneWay ANOVA كانت قيمة $p < .0001$ مما يدل على وجود فروق إحصائية هامة. مما يشير إلى أن شدة الاستجابة الالتهابية تتناسب مع شدة الإصابة القلبية. هذه النتيجة تدعم استخدام تعداد الكريات البيضاء كمؤشر محتمل لتمييز أنواع ACS المختلفة وتقييم شدتها.

ولتحري الاختلاف بين كل من مجموعتين على حدى تم إجراء اختبار التحليل البعدي LSD:

جدول:37 تحليل LSD لدراسة الفرق بين كل مجموعتين على حدى

(I) ACS type	(J) ACS type	Mean Difference (I-J)	Std. Error	P.value.
Normal	NSTEMI	-2.38405*	0.711	0.00
	STEMI	-3.77164*	0.733	0.00
NSTEMI	Normal	2.38405*	0.711	0.00
	STEMI	-1.38760*	0.579	0.02

يبين الجدول وجود فروق إحصائية هامة بين مجموعة الأشخاص الأصحاء ظاهرياً ومرضى NSTEMI حيث $P < 0.001$ ، كذلك بين مجموعة STEMI و NSTEMI وهذا يعطي أهمية لتعداد الكريات البيضاء في التنبؤ بالإصابة القلبية بين هذه المجموعات. لذلك سيتم تحديد القيم الحدية التي تفصل بين هذه المجموعات والحساسية والنوعية.

4.1.11 نتائج الحساسية والنوعية لتعداد الكريات البيضاء لدى ACS والأصحاء ظاهرياً

تم حساب المساحة تحت المنحني باستخدام ROC curve لقدرة تعداد الكريات البيض على التنبؤ بالمتلازمة الإكليلية الحادة

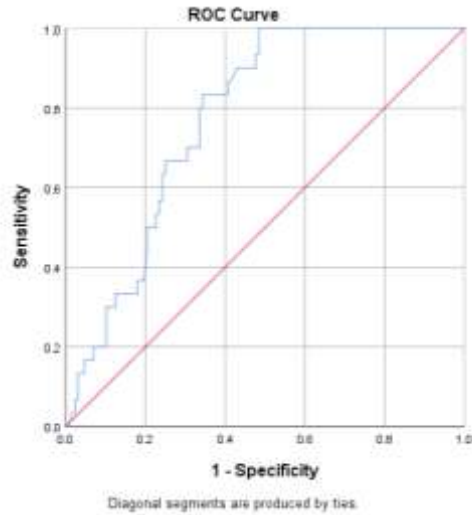
جدول: 38 المساحة تحت منحني ROC لقيم الكريات البيضاء

Test Result Variable(s): WBC

Area Under the Curve	Std. Error	P.value.	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.775	0.038	0	0.701	0.849

يوضح الجدول نتائج تحليل منحني ROC لتقييم قدرة تعداد الكريات البيضاء على التمييز بين مرضى ACS والأشخاص الأصحاء. المساحة تحت المنحني (AUC) تبلغ 0.775، مما يشير إلى قدرة تمييزية جيدة. هذه النتيجة

تؤكد أن تعداد الكريات البيضاء يمكن أن يكون أداة مفيدة في التشخيص الأولي لـ ACS ، مع حساسية ونوعية مقبولة. ومع ذلك، يجب استخدامه بالاقتران مع المؤشرات السريرية والمخبرية الأخرى لتحسين دقة التشخيص.



الشكل 19: منحنى ROC لأهمية الكريات البيضاء عند مرضى ACS

جدول 39: اختيار القيمة الحدية الأفضل لقيمة الكريات البيضاء

Positive if Less Than or Equal Toa	sensitivity	1- Specificity
8.48	0.83	0.37
8.52	0.83	0.38
8.57	0.83	0.40
8.66	0.83	0.41
8.73	0.87	0.41

بتحديد القيم الحدية كانت قيمة $WBC = 10 \times 8.6$ كرية /ملم³ القيمة الحدية التي تفصل مجموعة الأشخاص الأصحاء ظاهرياً عن مرضى ACS بحساسية 83% ونوعية 60% لكن عند تعداد $WBC < 10 \times 9.4$ /ملم³ تبلغ نسبة الحساسية 100% ونوعية 52%.

Test Result Variable(s): WBC

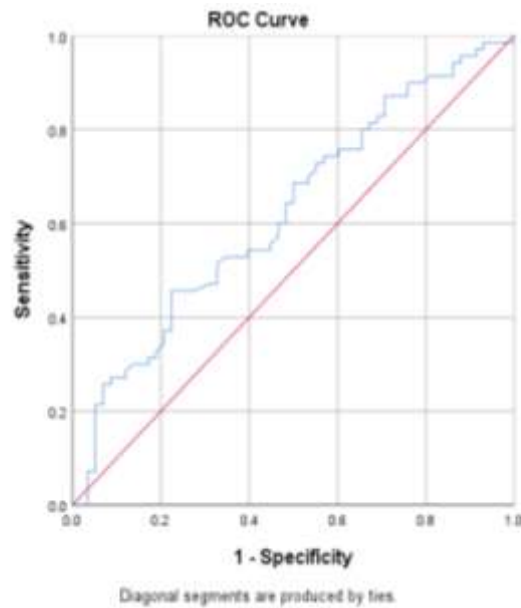
Positive if	Sensitivity	Specificity
Less Than or Equal To		
8.57	%83	%60
9.39	%100	%52

4.1.12 نتائج الحساسية والنوعية لتعداد الكريات البيضاء لدى مجموعات STEMI, NSTEMI

جدول 40 : المساحة تحت المنحني لقيم الكريات البيضاء لدى مجموعات STEMI, NSTEMI
Area Under the Curve

Test Result Variable(s): WBC				
Area	Std. Error	P.value	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.623	0.049	0.016	0.526	0.72

يبين الجدول نتائج تحليل منحني ROC لتقييم قدرة تعداد الكريات البيضاء على التمييز بين STEMI و NSTEMI. المساحة تحت المنحني (AUC) تبلغ 0.623، مما يشير إلى قدرة تمييزية متوسطة. رغم أن هذه القيمة أقل من تلك الخاصة بتمييز ACS عن الحالات الطبيعية، إلا أنها لا تزال ذات دلالة إحصائية ($p=0.016$). هذه النتيجة تشير إلى أن تعداد الكريات البيضاء قد يوفر معلومات إضافية مفيدة في التمييز بين STEMI و NSTEMI، ولكنه قد لا يكون كافياً بمفرده للتمييز بدقة بين هذين النوعين من ACS.



الشكل 20: منحنى ROC لقيم WBC لدى مجموعات STEMI, NSTEMI
كانت قيمة $WBC = 10.5 \times 10^3 / \text{ملم}^3$ القيمة الحدية التي احتمالية أن يكون المريض STEMI وذلك بحساسية 71% ونوعية 45%.

جدول 41: اختيار القيمة الحدية للكريات البيضاء بين مجموعة STEMI, NSTEMI

Positive if Less Than or Equal To a	sensitivity	1- Specificity
10.51	0.70	0.53
10.53	0.71	0.55
10.54	0.73	0.55
10.60	0.73	0.57
10.72	0.74	0.57

خلاصة لنتيجة قيم تعداد الكريات البيضاء التي تعطي تنبؤ لنوع المتلازمة الإكليلية الحادة:

جدول 42: جميع القيم الحدية للكريات البيضاء مع الحساسية والنوعية
WBC*10⁹/L

WBC	Sensitivity	Specificity	Interpretation
8.57>	0.83	0.6	<8.5 Normal
9.4	1	0.52	Sens 100% for ACS
8.5_10.5			NSTEMI
10.5>	0.71	0.45	>10.5: STEMI

تشير النتائج إلى أن تعداد الكريات البيض $WBC > 8.5 \times 10^3 / \text{ملم}^3$ أن الفرد من الأصحاء ظاهرياً. في حين عندما تعداد $WBC < 8.5 \times 10^3 / \text{ملم}^3$ يشير إلى احتمالية المتلازمة الإكليلية الحادة بحساسية 83%. وقيم WBC بين 8.5-10.5 $\times 10^3 / \text{ملم}^3$ تعطي احتمالية أن تكون الإصابة من نوع NSTEMI، في حين $WBC < 10.5 \times 10^3 / \text{ملم}^3$ تعطي احتمالية الإصابة ب STEMI بحساسية 71%.

4.2 دراسة نتائج SCD40L

4.2.1 نتائج sCD40L وفقاً للجنس لدى عينة الأشخاص الأصحاء ظاهرياً:

بلغ متوسط sCD40L مستويات مقاربة في عينة الأشخاص الأصحاء ظاهرياً عند الذكور والإناث (17.35 و 17) ng/ml على التوالي،

جدول 43: مستويات sCD40L وفقاً للجنس لدى مجموعة الأصحاء ظاهرياً

sCD40L(ng)							
Sex	N	Mean	Std. Deviation	Min	Max	Test	P value
male	18	17.01	18.08	0.24	63.54	ANO VA	0.96
female	12	17.35	13.05	0.22	36.66		
Total	30	17.14	16.01	0.22	63.54		

يبين الجدول أن متوسط مستويات sCD40L عند الذكور مساوي تقريباً لمستوياته عند الإناث وبالتالي لا تأثير للجنس على مستويات sCD40L.

4.2.2 نتائج sCD40L وفقاً للجنس لدى عينة مرضى المتلازمة الكلوية الحادة:

بلغ متوسط مستوى sCD40L عند الذكور (50.8 ± 44.72) ng/ml وعند مجموعة الإناث (61 ± 49.4) ng/ml ولدى العينة الكلية (53.2 ± 45.8) ng/ml.

جدول 44: مستويات SCD40L وفقاً للجنس لدى مجموعة مرضى ACS

sCD40L(ng)							
Sex	N	Mean	Std. Deviation	Min	Max	Test	P value
male	100	44.73	50.82	0.00	240.96	ANOVA	0.7
female	28	49.40	61.86	0.17	259.94		
Total	128	45.75	53.21	0.00	259.94		

يبين الجدول أن مستويات sCD40L لدى مجموعة الإناث أعلى قليلاً من الذكور، لكن لا أهمية لهذا الاختلاف بتطبيق الاختبار الإحصائي OneWay ANOVA، وهذا يدل لا تأثير لمستويات sCD40L وفقاً للجنس

4.2.3 نتائج sCD40L وفقاً للعمر لدى عينة مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة:

درست العلاقة بين العمر ومستويات sCD40L باستخدام معامل الارتباط pearson:

جدول 45 : علاقة الارتباط بين مستويات sCD40L والعمر

	N	Mean	Std. Deviation
sCD40L(ng/ml)	128	45.7	53.2
Age	128	57.07	9.73
		sCD40L(ng)	Age
Age	Pearson Correlation	-0.02	1
	P value	0.82	

بدراسة علاقة مستويات sCD40L مع العمر باستخدام معامل الارتباط Person لهذا النوع من المتغيرات فكانت قيمة $P > 0.05$ ، وبالتالي لا يوجد علاقة ارتباط بين العمر ومستويات sCD40L.

4.2.4 نتائج sCD40L لدى مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة والأشخاص الأصحاء ظاهرياً

بلغ متوسط مستوى sCD40L عند مجموعة مرضى ACS (53 ± 45.7) ng/ml بينما لدى الأشخاص الأصحاء ظاهرياً (16 ± 17.14) ng/ml

جدول 46: مستويات sCD40L لدى مجموعة الدراسة

	sCD40L(ng/ml)						
	Count	Mean	St. D	Min	Max	Test	P value
Normal	30	17.14	16.01	0.22	63.54	ANOVA	<.0001
ACS	128	45.75	53.21	0.00	259.94		

نلاحظ ارتفاعاً كبيراً وذا دلالة إحصائية عالية ($P < .0001$) في متوسط مستويات sCD40L لدى مرضى ACS (45.75 ± 53.21 ng/ml) مقارنة بالأشخاص الأصحاء (16.01 ± 17.14) ng/ml، هذا الارتفاع الملحوظ يؤكد دور sCD40L كعلامة حيوية هامة في المتلازمة الإكليلية الحادة، التباين الكبير في القيم (كما يتضح من الانحراف المعياري الكبير) يشير إلى تنوع الاستجابات الفردية وقد يعكس اختلاف شدة الحالات المرضية.

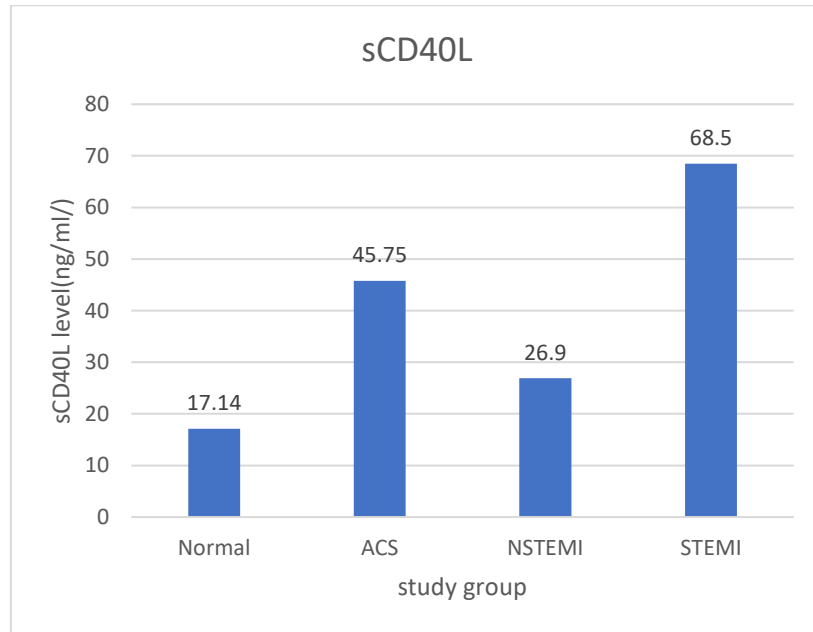
4.2.5 نتائج sCD40L لدى نوعي ACS: NSTEMI, STEMI

أظهرت النتائج متوسط مستوى sCD40L عن مرضى NSTEMI (36 ± 26.9) ng/ml بينما كانت المستويات أعلى عند مرضى STEMI (61.4 ± 68.5) ng/ml =

جدول 47: مقارنة مستويات sCD40L بين مجموعتي NSTEMI و STEMI

	Count	Mean	St. D	Min	Max	test	P value
NSTEMI	70	26.9	36.0	0.0	173.2	ANOVA	<.0001
STEMI	58	68.5	61.4	1.9	259.9		

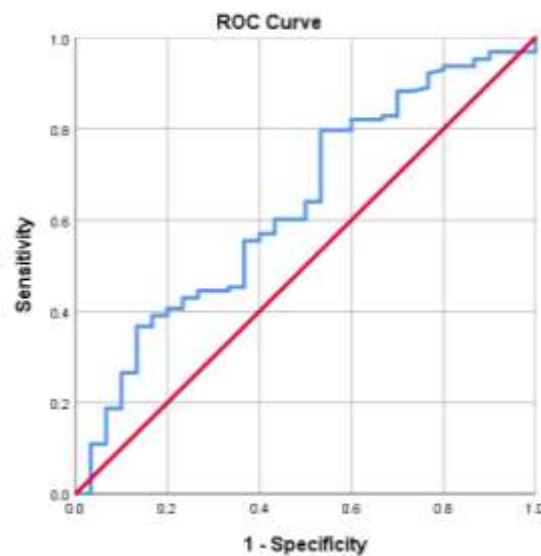
نلاحظ ارتفاعاً كبيراً في متوسط مستويات sCD40L لمرضى STEMI (68.5 ± 61.4 ng/ml) مقارنة بمرضى NSTEMI (26.9 ± 36.0 ng/ml)، هذا الفرق ذو دلالة إحصائية عالية ($P = .0001$)، مما يشير إلى أن مستويات sCD40L قد تكون مؤشراً مهماً على شدة الإصابة القلبية، هذه النتيجة تدعم فرضية أن sCD40L قد يكون علامة حيوية قيمة للتمييز بين STEMI و NSTEMI، وربما للتنبؤ بتطور الحالة من NSTEMI إلى STEMI.



مخطط بياني 6: نسبة مستوى SCD40L لدى مجموعة الدراسة

4.2.6 نتائج تحديد القيمة التنبؤية ل sCD40L للإصابة ب ACS:

تم حساب المساحة تحت المخطط باستخدام ROC curve لمعرفة قدرة sCD40L على التنبؤ بالمتلازمة الإكليلية الحادة. ثم تحديد القيمة الحدية حسب النقطة الأقرب للزاوية العلوية اليسرى التي تعطي تنبؤ عند مجموعة الأصحاء ظاهرياً للإصابة بالمتلازمة الإكليلية الحادة.



الشكل 21: منحنى Roc لقيم sCD40L التي تعطي تنبؤ ب ACS

جدول 48: نتائج تحليل ROC لـ sCD40L في تشخيص ACS

Test Result Variable(s):		sCD40L/ng/ml	
Area Under the Curve	Std. Error	P value	Asymptotic 95% Confidence Interval
0.632	0.057	0.025	0.521_ 0.743

يوضح الجدول نتائج تحليل منحنى ROC لتقييم قدرة sCD40L على التمييز بين مرضى ACS والأشخاص الأصحاء، المساحة تحت المنحنى (AUC) تبلغ 0.632، مما يشير إلى قدرة تمييزية معتدلة، إلا أنها ذات دلالة إحصائية ($P=0.025$)، مما يؤكد أهمية sCD40L كعلامة حيوية محتملة في تشخيص ACS، يجب مراعاة أن حساسية ونوعية الاختبار ستعتمد على القيمة الحدية المختارة، والتي يجب تحديدها بعناية لتحقيق التوازن الأمثل بين الحساسية والنوعية في السياق السريري.

وبحساب النقطة المرجعية **cut-off Point** كانت قيمة **8.05 نانوغرام/مل** هي القيمة الأساسية التي يرتفع بعدها احتمالية الإصابة بـ ACS بشكل كبير وبحساسية 80% ونوعية 47%.

جدول 49: جدول لاختيار القيمة الحدية لقيمة sCD40L بين ACS والأصحاء ظاهرياً

Positive if Less Than or Equal To	sensitivity	1- specificity
7.09	0.80	0.60
7.68	0.80	0.57
8.05	0.80	0.53
8.47	0.79	0.53
8.80	0.78	0.53

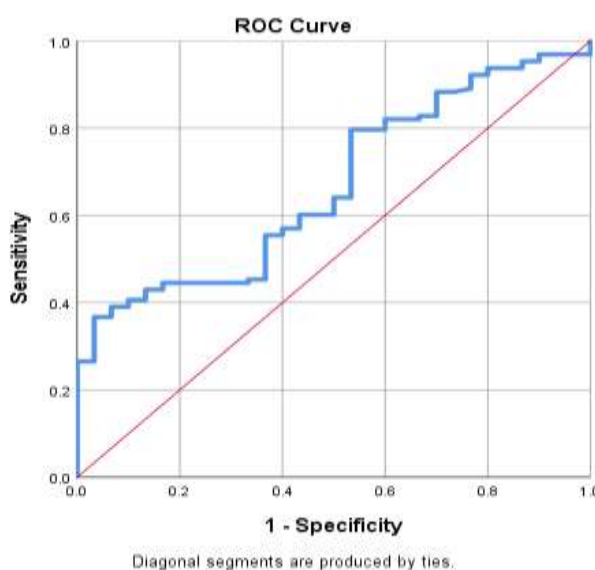
4.2.7 نتائج تحديد القيمة التنبؤية ل sCD40L بين نوعي المتلازمة الإكليلية NSTEMI و STEMI.

تم حساب المساحة تحت المخطط باستخدام ROC curve لقدرة sCD40L على التنبؤ بالمتلازمة الإكليلية الحادة مع ارتفاع ST (STEMI).

جدول:50 نتائج تحليل ROC لـ sCD40L في التمييز بين STEMI و NSTEMI

Test Result Variable(s): sCD40L(ng/ml)			
Area Under the Curve	Std. Error	P value	Asymptotic 95% Confidence Interval
0.67	0.05	0.01	0.57_0.76

يبين الجدول نتائج تحليل منحنى ROC لتقييم قدرة sCD40L على التمييز بين STEMI و NSTEMI، المساحة تحت المنحنى (AUC) تبلغ 0.67، مما يشير إلى قدرة تمييزية جيدة نسبياً، هذه النتيجة ذات دلالة إحصائية عالية ($P=0.01$)، مما يؤكد إمكانية استخدام sCD40L للتمييز بين هذين النوعين من ACS، القيمة الأعلى لـ AUC هنا مقارنة بتمييز ACS عن الحالات الطبيعية تشير إلى أن sCD40L قد يكون أكثر فائدة في التمييز بين أنواع ACS المختلفة من استخدامه كأداة تشخيصية أولية.



الشكل 22: منحنى ROC لمستويات sCD40L عند مجموعتي STEMI, NSTEMI

تم تحديد القيمة الحدية التي ترتفع بعدها احتمال أن يكون المريض مشخصاً NSTEMI = 20 نانوغرام/مل بحساسية 63% ونوعية 53% والقيمة الحدية التي تفصل مرضى STEMI عن باقي المرضى = 32.5 نانوغرام/مل بحساسية 83% ونوعية 43%.

جدول 51: ملخص للقيم الحدية ل sCD40L التي تفصل بين أنواع المتلازمة الإكليلية الحادة

Test Result Variable(s): sCD40L(ng/ml)

Positive if			
Less Than or Equal To	Sensitivity%	Specificity%	
8.05	800.	47	<8 Normal
20.07	63	53	8-20 Normal---- NSTEMI
32.56	83%	43	20-32 NSTEMI-----STEMI
>32	83%	43%	STEMI

تفسير الجدول:

- مستويات sCD40L الأقل من 8 نانوغرام/مل تعتبر طبيعية.
- مستويات sCD40L بين 8-32 نانوغرام/مل تشير إلى NSTEMI
- مستويات sCD40L < 32 نانوغرام تشير إلى STEMI
- يظهر الجدول كيف تتغير حساسية ونوعية اختبار sCD40L بناءً على مستوى sCD40L في الدم، مما يساعد في تقييم حالات مرضى القلب وتحديد نوع ACS بشكل أكثر دقة.

4.2.8 نتائج sCD40L وفقاً لعوامل الخطورة لدى مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة:

بدراسة علاقة sCD40L مع عوامل الخطورة للإصابة الاكليلية كالتدخين وارتفاع الضغط الشرياني والداء السكري

وفق الجدول التالي:

جدول 52 مقارنة نتائج مستويات sCD40L مع عوامل الخطورة

Source	Mean Square	df	F	P value
Smoking	24.78	1	0.01	0.92
HTN	1363.14	1	0.53	0.47
Diabetes	29.11	1	0.01	0.92
Family history	2297.9	1	0.9	0.35

يبين الجدول وفقاً لقيمة P عند المرضى المدخنين أو الذين في سوابقهم ارتفاع ضغط شرياني أو الداء السكري أو

سوابق عائلية لأمراض قلبية أنه لا دلالة لارتباط sCD40L مع عوامل الخطورة.

4.2.9 نتائج sCD40L وفقاً للتغيرات التخطيطية لدى مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة:

تمت دراسة أهمية مستويات sCD40L مع التغيرات التخطيطية المشاهدة عند مرضى ACS من وجود موجة Q،

أو ارتفاع/انخفاض ST، أو انقلاب موجة T.

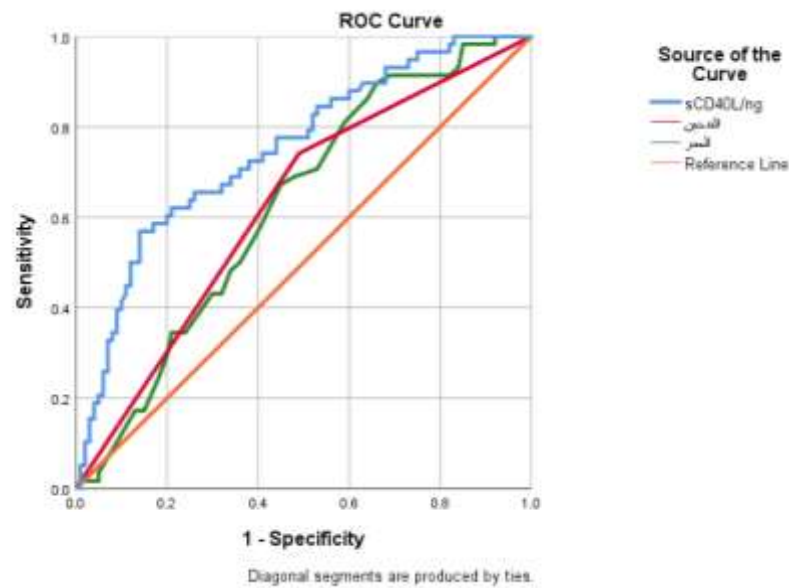
جدول 53 : أهمية مستويات sCD40L مع التغيرات على مخطط كهربائية القلب
dependent Variable: sCD40L(ng)

Source	Mean Square	df	F	P value
Normal ECG	5983.83	1	2.24	0.14
Q	82.93	1	0.03	0.86
ST Elevation	9546.90	1	3.58	0.06
ST dePression	348.12	1	0.13	0.72
T-revolution	448.52	1	0.17	0.68

أظهرت النتائج عدم وجود أهمية إحصائية $P > 0.05$ لمستويات sCD40L مع التغيرات التخطيطية المشاهدة عند مرضى ACS.

4.2.10 نتائج مقارنة للأهمية التنبؤية لـ sCD40L لإصابة STEMI-ACS مقابل العمر والتدخين كعوامل خطورة هامة:

تم رسم منحنى ROC لتقدير أهمية sCD40L مع العوامل الخطورة الأخرى كالعمر والتدخين



الشكل 23: منحنى ROC لمقارنة مستويات sCD40L والعمر والتدخين في القدرة التنبؤية لـ STEMI

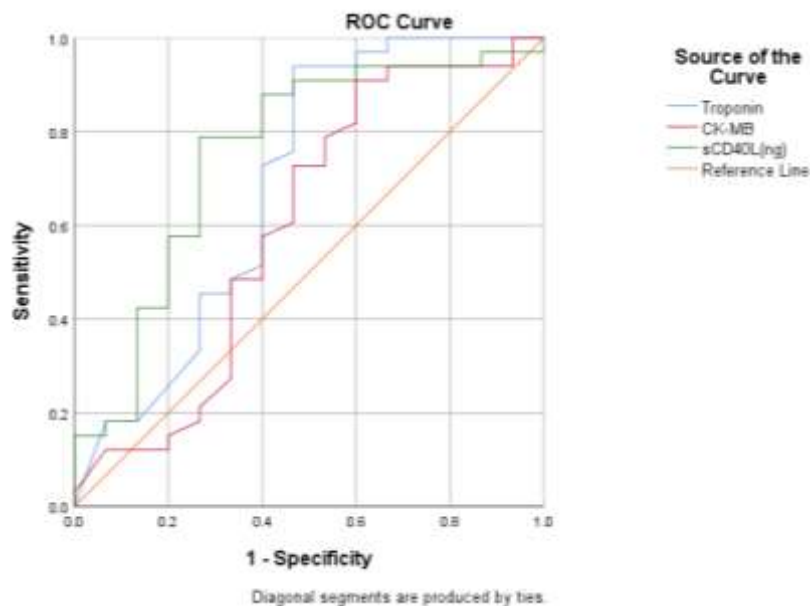
جدول 54: مقارنة القدرة التنبؤية لـ sCD40L مع عوامل الخطورة الأخرى

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error	P value	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	upper Bound
sCD40L/ng	0.75	0.04	0	0.67	0.83
Smoke	0.63	0.04	0.009	0.54	0.72
Age	0.63	0.04	0.01	0.54	0.71

نلاحظ من الجدول أن sCD40L يتفوق بشكل ملحوظ على كل من التدخين والعمر، حيث بلغت مساحة تحت المنحنى (AUC) 0.75 مقارنة بـ 0.63 لكل من التدخين والعمر، هذه النتيجة ذات دلالة إحصائية عالية ($P < .0001$)، مما يؤكد القيمة المضافة لـ sCD40L في تقييم خطر-STEMI، ومع ذلك، فإن القيم المعتدلة لـ AUC لجميع المتغيرات تشير إلى أن استخدام مجموعة من العوامل، بما في ذلك sCD40L وعوامل الخطر التقليدية، قد يوفر تقييماً أكثر شمولاً ودقة للمخاطر.

4.2.11 نتائج مقارنة أهمية SCD40L مع الواسمات القلبية CK-MB, TROPONIN:

ضمن العينة التي أجري لها التحاليل الثلاث بلغت المساحة تحت المخطط باستخدام CD40L = 75% مقابل Troponin = 68% و CK-MB = 60% كما هو موضح في المخطط التالي:



الشكل 24: منحنى ROC لمقارنة sCD40L مع الواسمات القلبية الأخرى.

يبين الجدول نتائج مقارنة بين القدرة التنبؤية لـ sCD40L والواسمات القلبية التقليدية Troponin و CK-MB

جدول:55 مقارنة القدرة التنبؤية لـ sCD40L مع الواسمات القلبية الأخرى

Area Under the Curve

Variable(s)	Area	Std. Error	P value	Asymptotic 95% Confidence Interval
Troponin	0.689	0.094	0.038	0.504_0.874
CK-MB	0.6	0.099	0.271	0.407_0.793
sCD40L(ng/ml)	0.754	0.082	0.005	0.594 - 0.913

نلاحظ أن sCD40L يتفوق على كل من Troponin و CK-MB في القدرة التنبؤية، مع مساحة تحت المنحنى (AUC) تبلغ 0.754 مقارنة بـ 0.689 لـ Troponin و 0.6 لـ CK-MB ، هذه النتيجة ذات دلالة إحصائية عالية لـ sCD40L ($P=0.005$) ، في حين أن CK-MB لم يظهر دلالة إحصائية ($P=0.271$) ، هذه النتائج تشير إلى أن sCD40L قد يكون واسماً أكثر حساسية وفعالية في تقييم ACS مقارنة بالواسمات التقليدية، ومع ذلك، من المهم ملاحظة أن الجمع بين هذه الواسمات قد يوفر تقييماً أكثر شمولاً ودقة للحالة القلبية.

4.2.12 نتائج مقارنة أهمية SCD40L مع السوابق الدوائية للمريض من المميغات:

بلغ عدد المعالجين سابقاً بالميغات وخاصة الأسبرين 49 مريضاً بنسبة 38% من المرضى بمتوسط sCD40L لديهم =40 نانوغرام/مل. وبلغ عدد المرضى غير المعالجين بالميغات 79 مريضاً وكانت قيمة sCD40L =49.2 نانوغرام/مل.

جدول:56 مستويات sCD40L وفقاً للعلاج بمضادات التخثر

sCD40L(ng)	N	Mean	Std. Deviation	Min	Max	Test	P value
No treatment with anticoagulant	79	49.22	57.84	0	259.94	ANOVA	0.35
treatment with anticoagulant	49	40.14	44.73	0.17	173.21		

نلاحظ من أن متوسط مستويات sCD40L أقل نسبياً في المجموعة المعالجة بمضادات التخثر (40.14 ng/ml) مقارنة بالمجموعة غير المعالجة (49.22 ng/ml)، ومع ذلك، هذا الفرق ليس ذا دلالة إحصائية ($P=0.35$)، هذه النتيجة تشير إلى أن العلاج بمضادات التخثر قد يكون له تأثير محدود على مستويات sCD40L، ولكن هذا التأثير ليس كبيراً بما يكفي ليكون ذا دلالة إحصائية، قد يكون من المفيد إجراء دراسات إضافية مع عينات أكبر وفترات متابعة أطول لتقييم التأثير الطويل الأمد للعلاج بمضادات التخثر على مستويات sCD40L.

4.2.13 نتائج علاقة sCD40L مع نتائج تعداد الكريات البيضاء :

استخدم معامل الارتباط Person لدراسة العلاقة بين الكريات البيضاء وأنواعها (العدلات، اللمفاويات) وبين مستويات sCD40L. تبين وجود علاقة ارتباط طردية بين قيم sCD40L وقيمة المعدلات، بينما لا ارتباط مع اللمفاويات ($P<0.05$)

جدول 57: ارتباط sCD40L مع الكريات البيضاء وصيغتها

		WBC	neutrophil	lymphocyte
sCD40L(ng)	Pearson			
	Correlation	.351**	.311**	0.09
	P value	.0001.	.0001.	0.27

يبين الجدول العلاقة بين مستويات sCD40L وتعداد الكريات البيضاء وصيغتها، نلاحظ وجود ارتباط إيجابي ذي دلالة إحصائية بين sCD40L وكل من تعداد الكريات البيضاء الكلي ($r=0.351$, $P<0.01$) والعدلات ($r=0.311$, $P<0.01$)، في المقابل، لا يوجد ارتباط ذو دلالة إحصائية مع اللمفاويات ($r=0.09$, $P=0.27$)، هذه النتائج تؤكد العلاقة بين sCD40L والاستجابة الالتهابية، خاصة تلك المرتبطة بالخلايا العدلة، هذا الارتباط يدعم فرضية دور sCD40L في الآليات الالتهابية المرتبطة بالمتلازمة الإكليلية الحادة.

4.2.14 نتائج علاقة sCD40L مع نتائج تعداد الصفيحات الدموية ومشعراتها:

تمت دراسة ارتباط مستويات sCD40L مع مشعرات الصفيحات كحجم الصفيحات، توزيعها، كذلك الصفيحات الشبكية غير الناضجة باستخدام معامل الارتباط pearson وفق الجدول التالي:

جدول 58: ارتباط sCD40L مع الصفيحات ومشعراتها

		PLT	MPV	PDW	IPF
sCD40L(ng)	Pearson	.307**	-0.06514	-0.0973	-0.04293
	Correlation				
	<i>P value</i>	.0001	0.47	0.27	0.63

نلاحظ وجود ارتباط إيجابي ذي دلالة إحصائية بين sCD40L وتعداد الصفيحات ($r=0.307$, $P<0.01$) ، في المقابل، لا توجد ارتباطات ذات دلالة إحصائية مع مشعرات الصفيحات الأخرى (MPV, PDW, IPF) ، هذه النتائج تؤكد العلاقة الوثيقة بين sCD40L والصفيحات، مما يدعم الدور المعروف للصفيحات في إفراز sCD40L ، عدم وجود ارتباط مع مشعرات حجم وتوزيع الصفيحات يشير إلى أن العدد الإجمالي للصفيحات قد يكون أكثر أهمية من خصائصها الشكلية في سياق إفراز sCD40L .

4.2.15 الاختبار متعدد العوامل للمشعرات التنبؤية بنوع المتلازمة الإكليلية الحادة

أجرينا اختبار الانحدار اللوجستي الثنائي **Binary Logistic Regression** لدراسة ارتباط ارجحية نوع المتلازمة الإكليلية الحادة بالعوامل المفترضة التأثير وهي العمر والجنس ومستوى **CD40L** والتدخين والسكري والضغط. تم التأكد من عدم وجود ارتباط خطي **multi collinearity** بين المشعرات التنبؤية حيث كانت جميع قيم التحمل **Tolerance** أكبر من 0.74. كشف تحليل القيم المتطرفة الموحدة أن هناك قيمة متطرفة واحدة فقط ذات الرقم

23 وتم الاحتفاظ بهذه القيمة المتطرفة في البيانات (**St. Residual = -4.22**)

جدول 59: نتائج تحليل الانحدار اللوجستي للتنبؤ بنوع المتلازمة الإكليلية الحادة
95% C.I.for

	B	S.E.	Wald	df	P value	exp(b)	exp(b)	
							Lower	Upper
Sex	0.01	0.55	0.00	1	0.99	1.01	0.35	2.93
Age	0.04	0.02	2.90	1	0.09	1.04	0.99	1.09
sCD40L(ng/ml)	0.02	0.01	13.77	1	0.00	1.02	1.01	1.03
HTN	-0.90	0.43	4.28	1	0.04	0.41	0.18	0.95
Diabetes	0.41	0.44	0.85	1	0.36	1.50	0.63	3.58
smoke	0.42	0.51	0.66	1	0.42	1.52	0.56	4.13

تظهر النتائج والموضحة في الجدول السابق أن النموذج كان هام احصائيا $\chi^2 (df=6, N=128) = 28.9, P < .0001$

Omnibus Tests of Model Coefficients مما يقترح قدرته على التمييز بين مجموعة **ST** ومجموعة

NSTEMI، وعلى تفوق النموذج على النموذج الصفري في التنبؤ بالنتيجة. تراوحت قوة النموذج على تفسير

التغاير في نتائج المتغير التابع بين **Cox & Snell R Square** 20.2% - **Nagelkerke R Square** 27.1%

وبلغت القدرة التصنيفية الصحيحة للنموذج **Percentage Correct** = 73.4% بينما القدرة التصنيفية الصحيحة

لنموذج الصفري بدون متغيرات تنبؤية **Percentage Correct** = 54.7%. كان النموذج مناسباً لنوع البيانات

goodness of fit حيث بلغت قيمة اختبار **Hosmer and Lemeshow Test** $P = .281$.

كان تأثير CD40L ايجابياً في علاقته مع ارجحية مجموعة ST وهام احصائيا حيث $P < 0.0001$ ، وهو المتغير الأكثر أهمية في النموذج (Wald=13.77, $P < 0.001$)، حيث أن كل زيادة بمقدار 1 ng/ml في مستوى CD40L ترتبط بزيادة احتمالية الإصابة ب STEMI بنسبة (Exp(B)=1.02) 2%، هذه النتيجة تؤكد الأهمية السريرية لـ sCD40L في التمييز بين STEMI و NSTEMI.

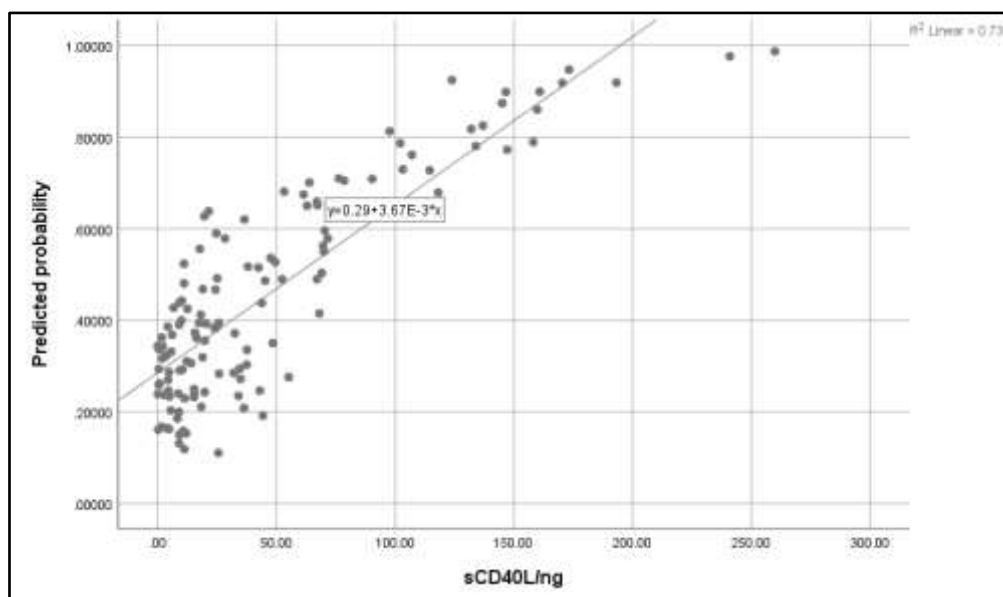
ارتفاع ضغط الدم (HTN) هو العامل الثاني الأكثر أهمية في النموذج ($P=0.04$)، كان تأثير وجود ارتفاع ضغط شرياني عكسيا في علاقته مع ارجحية مجموعة ST وهام احصائيا حيث $P=0.038$. حيث يرتبط وجوده بانخفاض احتمالية الإصابة ب STEMI (Exp(B)=0.41)، أي بوجود ارتفاع ضغط شرياني يوجد احتمالية أقل لـ ST 0.4 مرة - 60% هذه النتيجة المثيرة للاهتمام قد تشير إلى أن ارتفاع ضغط الدم قد يكون أكثر ارتباطاً ب NSTEMI كان تأثير العمر ايجابياً في علاقته مع ارجحية مجموعة ST يظهر العمر اتجاهاً نحو الأهمية الإحصائية $P=0.09$ ، مع زيادة طفيفة في احتمالية STEMI مع تقدم العمر، في المقابل، لم تظهر عوامل الخطر الأخرى مثل الجنس والسكري والتدخين تأثيراً كبيراً في هذا النموذج. حيث كانت النتائج على النحو التالي:

- كان تأثير الجنس المذكور ايجابياً في علاقته مع ارجحية مجموعة ST لكن غير هام احصائيا حيث $P=0.992$

- كان تأثير الداء السكري ايجابياً في علاقته مع ارجحية مجموعة ST لكن غير هام احصائيا حيث $P=0.357$

- كان تأثير التدخين ايجابياً في علاقته مع ارجحية مجموعة ST لكن غير هام احصائيا حيث $P=0.416$

هذه النتائج تؤكد أهمية sCD40L كعامل تنبؤي مستقل لنوع المتلازمة الإكليلية الحادة، حتى عند الأخذ في الاعتبار عوامل الخطر التقليدية الأخرى



الشكل 25: يوضح ارتفاع القدرة التنبؤية نحو STEMI مع ارتفاع مستويات sCD40L.

4.2.16 الاختبار متعدد العوامل للمشعرات التنبؤية بمستوى sCD40L

أجرينا اختبار الانحدار الخطي **linear Regression** لتقييم قدرة تعداد الكريات البيض والصفائح وعمر المريض على التنبؤ بمستوى **CD40L**. أولاً تم التأكد من عدم وجود ارتباط خطي **multi collinearity** بين المشعرات التنبؤية حيث تم إجراء اختبار **Pearson Correlation** وكانت جميع القيم ضمن مجال $[-0.7, 0.7]$ وكانت جميع قيم التحمل **Tolerance** أكبر من 0.92 و **VIF** **Variance inflation factor** أقل من 1.08. وقيم العينات المتبقية مستقلة حيث قيمة اختبار **Durbin-Watson = 1.94**. وكانت قيم البواقي (residual) بتوزيع طبيعي كما يظهر مخطط **P-P Plot**. ومن مخطط البواقي (residual) (الشكل 27) نلاحظ أن التوزيع عشوائي تقريباً دون نمط توزيع واضح أي أنه تم تحقيق افتراض **homoscedasticity**. أخيراً القيمة القصوى لمشعر **Cook** $0.27 < 1$ بالتالي لا توجد عينات مؤثرة تسبب انحياز النموذج. بذلك يحقق النموذج جميع الافتراضات المطلوبة لتكون النتائج صحيحة وقابلة للتفسير.

جدول 60: نتائج تحليل الانحدار الخطي للتنبؤ بمستوى CD40L

model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients			95.0% Confidence Interval for B		Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta	t	P value	Lower Bound	Upper Bound	Tolerance	VIF
Age	-0.21	0.372	-0.042	-0.565	0.573	-0.946	0.525	0.974	1.027
WBC	4.685	1.163	0.309	4.03	0.001	2.389	6.982	0.93	1.075
Platelets	0.123	0.051	0.186	2.417	0.017	0.022	0.223	0.923	1.083

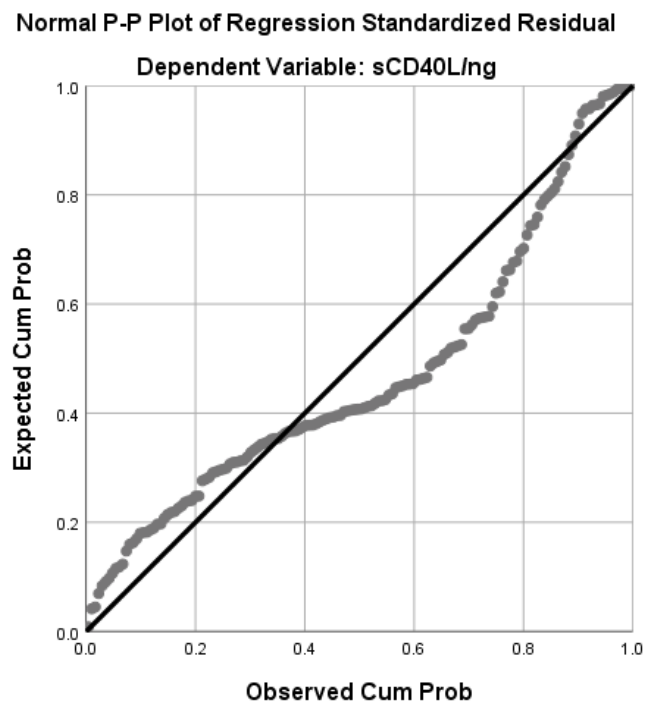
يعرض الجدول نتائج تحليل الانحدار الخطي لتحديد العوامل المؤثرة على مستويات CD40L ، نلاحظ أن تعداد الكريات البيضاء (WBC) هو المتغير الأكثر تأثيراً على مستوى CD40L ($\beta=4.68$, $t=4.17$, $P<.001$)، حيث أن كل زيادة بوحدة واحدة في WBC ترتبط بزيادة قدرها 4.685 ng/ml في مستوى CD40L ، هذه النتيجة تؤكد العلاقة القوية بين CD40L والاستجابة الالتهابية.

تعداد الصفائح أيضاً له تأثير إيجابي ودال إحصائياً على مستوى sCD40L $\beta=0.123$, $t=2.47$, $P=.017$

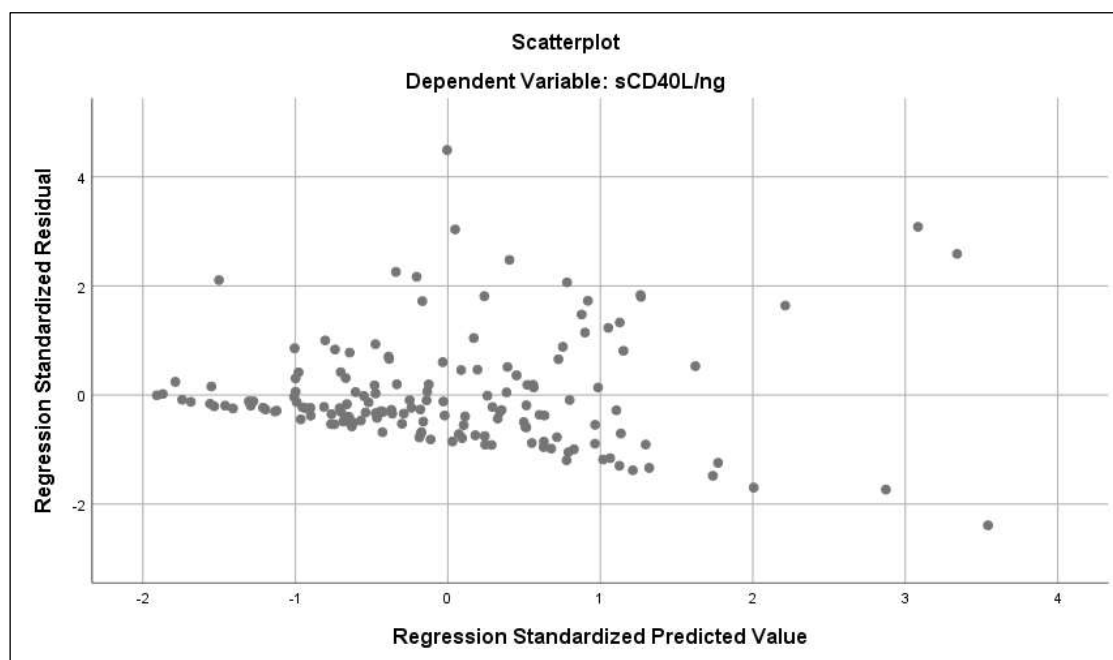
مما يدعم الدور المعروف للصفائح في إنتاج وإفراز s CD40L.

في المقابل، لم يظهر العمر تأثيراً كبيراً على مستويات sCD40L ($P=.57$) ، هذه النتيجة تشير إلى أن مستويات CD40L قد تكون أكثر ارتباطاً بالعمليات الفيزيولوجية النشطة (مثل الالتهاب وتنشيط الصفائح) من ارتباطها بالعمر الزمني.

تقترح نتائج الانحدار أن النموذج هام احصائياً وقادر على تفسير تباين مستوى sCD40L بنسبة 15.9% ($R^2=0.159$ $F(3,154)=9.71$, $P<.001$) مما يشير إلى وجود عوامل أخرى غير مدرجة في النموذج قد تؤثر على مستويات sCD40L .



الشكل 26: منحنى الانحدار الخطي للمتغيرات المدروسة



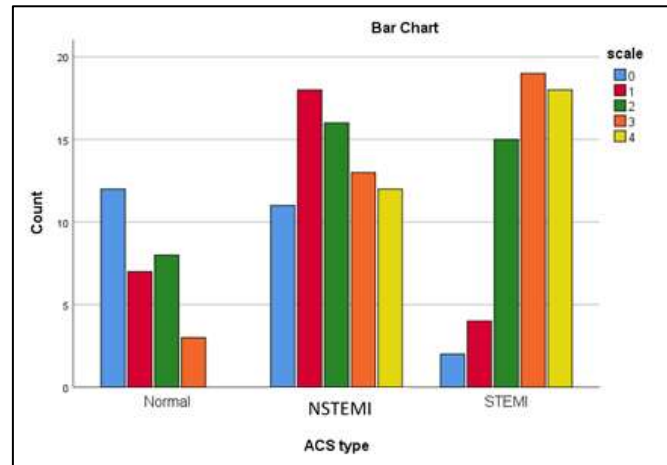
الشكل 27: التوزيع الطبيعي ل RESIDUAL

4.2.17 بناء مقياس مقترح على أساس القيم التنبؤية المحسوبة للمشعرات الهامة إحصائياً حسب الدراسة المجموعية:

بناء على النتائج السابقة علاقة الارتباط بين مستويات sCD40L وتعداد الكريات البيضاء WBC، فتم الاعتماد على هذين المتغيرين من أجل تقييم الخطورة القلبية. بمعنى هل لـ sCD40L و WBC دور للتنبؤ بالمتلازمة الإكليلية الحادة، ومتى يشكل مرضى NSTEMI خطورة للتحويل إلى STEMI بناءً على قيم sCD40L وتعداد الكريات البيضاء. لذلك بناءً على القيم الحدية التي أظهرتها دراسة المساحة تحت المخطط لارتباط CD40L مع المتلازمة الإكليلية الحادة، تم تقسيم قيم الاختبار إلى ثلاث شرائح خطورة وفق القيم الحدية التي أنتجها ROC Curve وهي: الشريحة صفر: والتي تشمل القيم > 8 ، الشريحة 1 وتشمل القيم بين 8-20 والشريحة 2 التي تشمل القيم < 20 . وب نفس الطريقة بناءً على القيم الحدية التي أظهرتها دراسة المساحة تحت المخطط لارتباط WBC مع المتلازمة الإكليلية، تم تقسيم قيم الاختبار إلى ثلاث شرائح خطورة وهي: الشريحة صفر: والتي تشمل القيم > 8.500 ، الشريحة 1 وتشمل القيم بين 8.500-10.500 والشريحة 2 التي تشمل القيم < 10.500 . تم حساب المقياس النهائي بناءً على الشرائح السابقة لكل عينة من عينات البحث. كما يظهر الجدول والمخطط التالي.

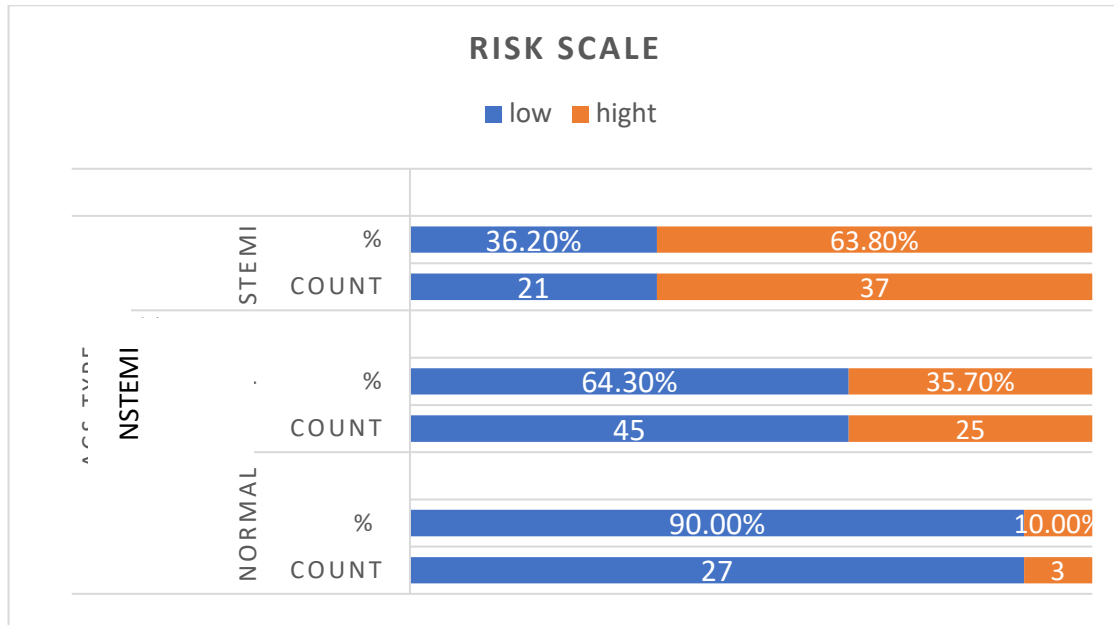
جدول 61 : توزع مرضى الدراسة وفقاً لشرائح حسب مستويات sCD40L و WBC

ACS type	0	1	2	3	4
Normal	12(40%)	7(23%)	8(27%)	3(10%)	0(0%)
NSTEMI	11(16%)	18(26%)	16(23%)	13(19%)	12(17%)
STEMI	2(3%)	4(7%)	15(26%)	19(33%)	18(31%)
Total	25(16%)	29(18%)	39(25%)	35(22%)	30(19%)



مخطط بياني 7: توزع عينات الدراسة وفق عدة مستويات من شرائح الخطورة ولتحري مصداقية المقياس تم إجراء الإسقاط العكسي بحساب نسب شرائح المقياس الخمسة في كل نوع من أنواع المتلازمة الإكليلية والعينة السليمة، وبناءً عليه كما يظهر الجدول التالي:

- تركزت العينة السليمة 90% من الشرائح في الدرجات منخفضة الخطورة (0-1-2) و 10% شرائح عالية الخطورة (3) مع عدم وجود حالات في الدرجة الأكثر خطورة (4).
- ضمت مجموعة NSTEMI توزيع أكثر انتشاراً على كافة شرائح الخطورة، حيث 64.3% من الشرائح من منخفضة الخطورة (0-1-2) و 35.7% شرائح عالية الخطورة (3-4).
- ضمت مجموعة STEMI 36.2% من الشرائح من منخفضة الخطورة (0-1-2) مع تركيز واضح في الدرجات العالية لخطورة (3-4) بنسبة 64%.



مخطط بياني 8: نسبة الخطورة المنخفضة والعالية في أنواع المتلازمة الإكليلية الحادة

تم إجراء اختبار Chi-square لدراسة العلاقة بين نتائج المقياس وأذرع البحث من حيث المتلازمة الإكليلية الحادة.

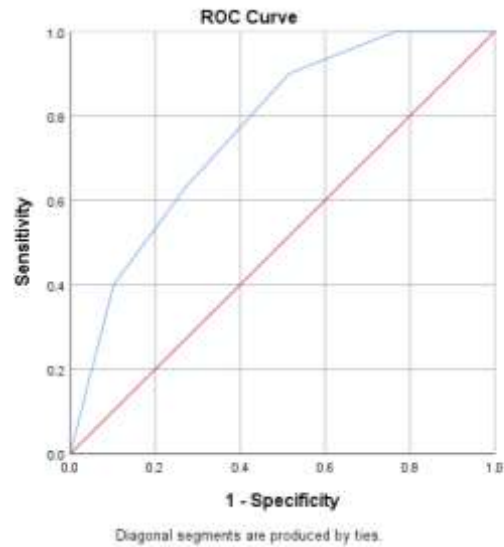
جدول 62: أهمية الارتباط بين مستويات sCD40L و WBC مع درجة الخطورة

Chi-Square Tests

	Value	df	P value
Pearson Chi-Square	39.097 ^a	8	0
Likelihood Ratio	44.603	8	0
Linear-by-Linear Association	33.162	1	0
N of Valid Cases	158		

هذا التوزيع يدعم فعالية المقياس المقترح في التمييز بين الحالات الطبيعية وأنواع ACS المختلفة، الفروق

الإحصائية الهامة ($P < 0.05$) في توزيع الدرجات بين المجموعات تؤكد القدرة التمييزية للمقياس.



الشكل 28: منحنى ROC للقيمة التنبؤية للمقياس للمتلازمة الحادة

Area	Std. Error	P value	Asymptotic 95% Confidence Interval
0.767	0.043	0	0.682 _0.852

نلاحظ مما سبق ارتفاع نسبة خطورة المتلازمة الإكليلية مع ارتفاع قيمة المقياس، مما يدل على صلاحية المقياس، علماً أن المساحة تحت المخطط للقيمة التنبؤية للمقياس على المتلازمة الإكليلية 76.7% (يمكن رد النسبة الباقية للعوامل الأخرى المؤثرة على نوع المتلازمة مثل العمر، الجنس، الضغط، العامل الوراثي والتدخين،....) وهذا يشير

إلى قدرة تنبؤية جيدة، مما يدعم استخدامه كأداة تشخيصية وتنبؤية محتملة في تقييم ACS.

4.3 نتائج الدراسة وفقاً لنتائج تصوير الأوعية الإكليلية باستخدام القثطرة الإكليلية

4.3.1 نتائج علاقة نوع المتلازمة الإكليلية الحادة مع التدبير المتخذ بعد تصوير الأوعية الإكليلية

تمت دراسة نسبة توزع التدابير العلاجية المتخذة بعد إجراء تصوير الأوعية الإكليلية في مجموعتي NSTEMI وSTEMI، يبين الجدول النسب التالية حيث 43% من المرضى احتاج لتركيب شبكة، ثم 37% من ACS طلب إجراء جراحة مجازات إكليلية. وتمت دراسة الأهمية لهذه الفروق بين التدابير وفق الجدول التالي:

جدول 63: توزيع التدابير العلاجية بعد تصوير الأوعية في مجموعات الدراسة

	Post_cath_Treatment		
	Medication	Stent	surgery
NSTEMI	19/28%	20/29%	29/43%
STEMI	6/11%	33/60%	16/29%
ACS	25/20%	53/43%	45/37%

Chi-Square Tests

	Value	df	P value
Pearson Chi-Square	12.470 ^a	2	0.0
Likelihood Ratio	12.8	2	0.0
Linear-by-Linear Association	0.1	1	0.8
N of Valid Cases	123.0		

نلاحظ من الجدول اختلافات واضحة في نمط العلاج بين المجموعتين:

1. مجموعة NSTEMI:

- نسبة أعلى من المرضى (43%) تطلبت جراحة مجازة شريانية.
- توزيع متساو تقريباً بين المعالجة الدوائية (28%) وتركيب الشبكات (29%).

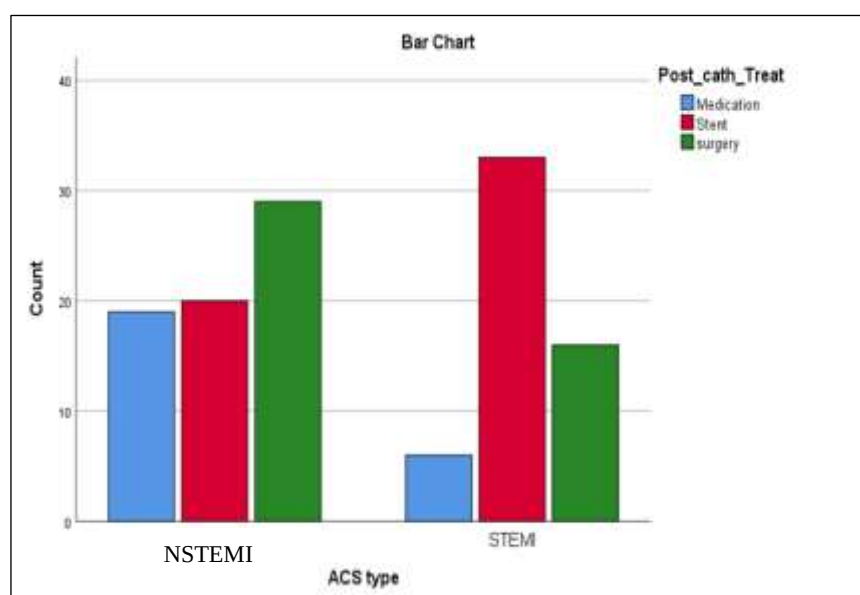
2. مجموعة STEMI:

- الغالبية العظمى (60%) تم علاجها بتركيب الشبكات.
- نسبة أقل (29%) احتاجت إلى جراحة مجازات إكليلية
- نسبة قليلة (11%) اكتفت بالعلاج الدوائي.

هذه الاختلافات في نمط العلاج تعكس الفروق الفيزيولوجية المرضية بين NSTEMI و STEMI:

- في STEMI ، الانسداد الكامل والحاد للشريان يتطلب غالباً تدخلاً فورياً لاستعادة تدفق الدم، مما يفسر النسبة العالية لتركيب الشبكات.
- في NSTEMI ، قد يكون التضيق أكثر انتشاراً أو تعقيداً، مما يفسر النسبة الأعلى للجراحة.

الفروق في التدبير العلاجي بين المجموعتين ذات دلالة إحصائية ($P < 0.001$) حسب اختبار chi-square مما يؤكد أهمية التشخيص الدقيق لنوع المتلازمة الإكليلية الحادة في توجيه استراتيجية العلاج. هذه النتائج تسلط الضوء على أهمية التقييم الفردي لكل حالة وتكييف استراتيجية العلاج وفقاً لنوع المتلازمة الإكليلية الحادة وشدها، مما يؤكد على ضرورة وجود بروتوكولات علاجية مرنة ومخصصة لكل نوع من ACS



مخطط بياني 9: نسبة توزيع التدابير العلاجية لنوعي المتلازمة STEMI, NSTEMI

4.3.2 نتائج مقياس GINSINI عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة

أجريت القنطرة الشريانية لجميع مرضى الدراسة، وسجلت نسبة تضيق كل شريان، ثم تم حساب مقياس Ginsini score لكل مريض لتقييم شدة التضيق الشرياني الإكليلية، والتي تراوحت بين 1-210 بمتوسط 60.2 عند المجموعة الكلية ACS. بينما بلغ متوسط Ginsini score عند مرضى NSTEMI = 63 بينما كانت عند مرضى STEMI = 56.

جدول: 64 نتائج مقياس GINSINI SCORE في مجموعات الدراسة

Ginsini score							P value
	N	Mean	Std. Deviation	Min	Max	Test	
NSTEMI	70	62.86	48.79	2.5	210.5	ANOVA	0.35
STEMI	58	56.02	29.65	0	126	A	
Total	128	59.76	41.23	0	210.5		

نلاحظ من الجدول أن متوسط Ginsini Score أعلى قليلاً في مجموعة NSTEMI مقارنة بـ STEMI ، لكن هذا الفرق ليس ذا دلالة إحصائية ($P=0.35$). هذه النتيجة مثيرة للاهتمام، حيث قد نتوقع درجات أعلى في STEMI ، يمكن تفسير ذلك بأن NSTEMI قد يرتبط بتضيق أكثر انتشاراً في الشرايين الإكليلية، بينما STEMI قد ينتج عن انسداد حاد في شريان رئيسي واحد، التباين الكبير في القيم خاصة في NSTEMI يشير إلى تنوع كبير في شدة المرض داخل كل مجموعة.

هذه النتائج تؤكد أهمية التقييم الشامل لكل حالة، وتشير إلى أن شدة التضيق الشرياني وحدها قد لا تكون كافية

للتمييز بين NSTEMI و STEMI.

4.3.3 مقارنة نتائج GINSINI SCORE مع التدبير العلاجي المتخذ وفقاً لنتيجة تصوير الأوعية الإكليلية:

تمت دراسة أهمية قيمة مستويات Ginsini مع القرار العلاجي المتخذ، أي ماعلاقة قيمة Ginsini مع شدة الإصابة وبالتالي التدبير الأكثر ضرورة. فأظهرت النتائج متوسط Ginsini عند مرضى الجراحة أعلى قيمة ثم انخفض إلى 52 عند مرضى الذين احتاجوا لزراعة لشبكات، لتتخفص قيمته عند المعالجة الدوائية. ثم درست الأهمية الإحصائية بين المجموعات الثلاث باختبار LSD وفق الجدول التالي:

جدول 65: يوضح نسبة GINSINI عند كل نوع من التدابير المتخذة وأهمية هذا الاختلاف

Post_cath_Treatment	N	Mean	Std. Deviation	Min	Max	Test	P value
Medication	25	19.9	27.2	0	139	ANOVA	<.0001
Stent	53	52.1	28.9	12	157.5		
Surgery	45	91.6	36.4	36.5	210.5		

بإجراء الاختبار البعدي LSD لتحري الاختلاف بين كل مجموعتين

				LSD	
DePendent Variable			Mean Difference (I-J)	Std. Error	<i>P value</i>
Gensini Score	Medication	Stent	-32.2060*	7.65	0
		surgery	-71.7511*	7.87	0
	Stent	Medication	32.2060*	7.65	0
		surgery	-39.5451*	6.4	0

نلاحظ من الجدول تدرجاً واضحاً في متوسط Ginsini Score بين مجموعات العلاج المختلفة:

1. المعالجة الدوائية: أدنى متوسط Ginsini ل (19.9)

2. تركيب الدعامات: شدة متوسطة ل Ginsini (52.1)

3. الجراحة: أعلى متوسط (91.6)

هذه الفروق ذات دلالة إحصائية عالية ($P < .0001$) ، مما يؤكد أن Gensini Score يلعب دوراً هاماً في توجيه القرار العلاجي، المرضى ذوو الدرجات الأعلى يميلون إلى الحاجة لتدخلات جراحية، بينما يمكن علاج المرضى ذوي الدرجات المتوسطة باستخدام الدعامات، فيما تعالج المرضى ذوي الدرجات المنخفضة دوائياً. هذه النتائج تؤكد أهمية Gensini Score كأداة موضوعية في تقييم شدة مرض الشريان التاجي وتوجيه استراتيجيات العلاج، ومع ذلك، من المهم ملاحظة أن القرار العلاجي يعتمد أيضاً على عوامل أخرى مثل الحالة السريرية للمريض والأمراض المصاحبة.

4.3.4 نتائج أهمية sCD40L مع التدابير المتخذة وفقاً لنتائج تصوير الأوعية:

تم دراسة ارتباط sCD40L مع التدبير المتخذ بعد إجراء القثطرة، فكانت متوسط مستويات sCD40L مرتفعة 55.9 نانوغرام عند مرضى زرع الشبكات مقارنة بـ 29.6 نانوغرام عند مرضى الذين تمت متابعتهم بالمعالجة الدوائية. كما يظهر الجدول التالي:

جدول 66 : علاقة مستويات sCD40L مع التدابير المتخذة بعد التصوير الوعائي

		N	Mean	Std. Deviation	ANOVA		
					Min	Max	P value
sCD40L(ng)	Medication	25	29.67	30.57	0.02	134.02	0.13
	Stent	53	55.91	65.28	0.00	259.94	
	surgery	45	44.89	47.55	0.17	173.21	
LSD							
dependent Variable		Mean Difference (I-J)		Std. Error		P value	
sCD40L(ng)	Medication	Stent	-26.234511*	13.0	0.0		
		surgery	-15.2217	13.3	0.3		
	Stent	Medication	26.234511*	13.0	0.0		
		surgery	11.01285	10.8	0.3		

نلاحظ من النتائج في الجدول اختلافات في متوسط مستويات sCD40L بين مجموعات العلاج المختلفة:

1. المعالجة الدوائية: أدنى متوسط لـ sCD40L (29.67 ng/ml)
2. الجراحة: في المرتبة الثانية من حيث مستويات sCD40L (44.89 ng/ml)
3. تركيب الدعامات: أعلى مستوى لـ sCD40L (55.91 ng/ml)

ومع ذلك، يظهر اتجاه واضح نحو ارتفاع مستويات sCD40L في الحالات التي تتطلب تدخلاً أكثر شدة (دعامات أو جراحة). باختبار التحليل البعدي LSD تبين وجود الأهمية الإحصائية لقيم sCD40L بين المجموعة المعالجة بالأدوية مقارنة مع المجموعة المعالجة بالدعامات ($P < .0001$). وبالتالي قد يعتمد عليها في تحديد نوع التدبير. هذه النتائج تشير إلى أن sCD40L قد يكون مؤشراً محتملاً على شدة المرض وقد يساعد في توقع الحاجة إلى تدخل أكثر شدة.

4.3.5 نتائج ارتباط SCD40L مع مقياس GINSINI SCORE:

بعد حساب Ginsini score لجميع المرضى الذي يقيم شدة التضيق، دُرِس ارتباطه مع sCD40L

جدول 67: علاقة الارتباط بين sCD40L و GINSINI SCORE

Descriptive Statistics			
	N	Mean	Std. Deviation
sCD40L(ng)	128	45.75	53.21
Gensini Score	128	59.76	41.23

Correlations			
		sCD40L(ng)	Gensini Score
Gensini Score	Pearson	0.01	1
	Correlation		
	P value	0.93	

يوضح الجدول العلاقة بين مستويات sCD40L ودرجات Gensini Score ، نلاحظ عدم وجود ارتباط ذي دلالة إحصائية بين المتغيرين ($r=0.01, P=0.93$) ، هذه النتيجة مثيرة للاهتمام وقد تكون غير متوقعة، حيث كنا قد نفترض وجود علاقة بين مستويات sCD40L (كمؤشر للالتهاب وتفعيل الصفائح) وشدة تضيق الشرايين الإكليلية كما يقيسها Gensini Score.

هذا الافتقار إلى الارتباط قد يشير إلى أن sCD40L يعكس جوانب مختلفة من العملية المرضية عن تلك التي يقيسها Gensini Score ، بينما يركز Gensini Score على الجانب التشريحي (درجة تضيق الشرايين)، قد يعكس sCD40L الجوانب الوظيفية والالتهابية للمرض، والتي قد لا ترتبط مباشرة بدرجة التضيق.

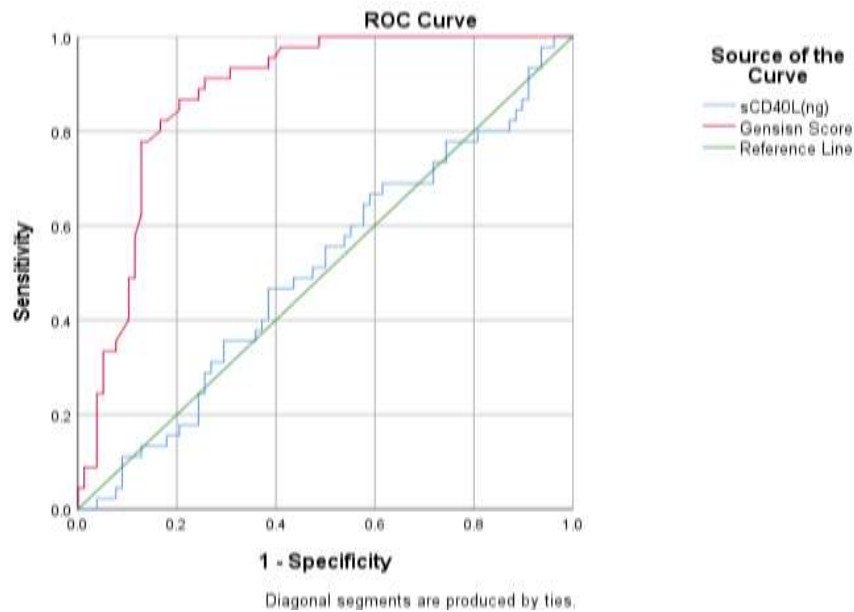
هذه النتيجة تؤكد أهمية استخدام مجموعة متنوعة من المؤشرات الحيوية والتصويرية لتقييم شامل لمرض الشريان التاجي، حيث قد توفر كل أداة معلومات فريدة وتكميلية عن حالة المريض.

4.3.6 نتائج الحساسية والنوعية لقيمة GENSINI SCORE في تحديد التدبير والعلاج المناسب للمرضى:

تم رسم منحنى ROC لقياس المساحة تحت المخطط لكل من sCD40L , Gensini

جدول 68: مقارنة القدرة التنبؤية لـ GENSINI SCORE و sCD40L في تحديد التدبير العلاجي

Test Result Variable(s)	Area	P value
sCD40L(ng)	0.51	>0.05
Gensini Score	0.88	<.0001



الشكل 29: منحنى ROC للمقارنة بين GENSINI, sCD40L للتنبؤ بنوع التدبير المتخذ

جدول 69 : اختيار القيمة الحدية لـ GINSINI التي تعطي احتمالية الحاجة لإجراء عمل جراحي

Positive if Less Than or Equal To a	sensitivity	1- specificity
55.25	0.87	0.22
56.25	0.87	0.21
58.75	0.84	0.21
61.00	0.82	0.18
61.75	0.82	0.17

يعرض الجدول مقارنة بين القدرة التنبؤية لـ Gensini Score و sCD40L في تحديد التدبير العلاجي المناسب،
نلاحظ أن:

1. Gensini Score: يظهر قدرة تنبؤية ممتازة مع مساحة تحت المنحنى (AUC) تبلغ 0.88 ودلالة إحصائية عالية. ($P < .0001$)

2. sCD40L: يظهر قدرة تنبؤية ضعيفة مع AUC تبلغ 0.51 وعدم وجود دلالة إحصائية. ($P > 0.05$)

هذه النتائج تؤكد الأهمية الكبيرة لـ Gensini Score في توجيه القرارات العلاجية لمرضى المتلازمة الإكليلية الحادة، القيمة العالية لـ AUC تشير إلى أن Gensini Score يمكن أن يميز بدقة بين المرضى الذين يحتاجون إلى تدخلات مختلفة (دوائية، دعامات، جراحة). وتم تحديد القيمة الحدية لـ Gensini التي بعدها المريض بحاجة إلى علاج جراحي $\text{cutoff} = 58.7$ وذلك بحساسية 84% ونوعية 79%.

في المقابل، فإن sCD40L لا يبدو أنه يوفر معلومات مفيدة في هذا السياق، هذا لا يقلل من أهمية sCD40L كمؤشر حيوي، ولكنه يشير إلى أن دوره قد يكون أكثر أهمية في جوانب أخرى من تقييم المرض (مثل التشخيص أو التنبؤ بالمضاعفات) وليس في تحديد استراتيجية العلاج المباشرة.

هذه النتائج تؤكد أهمية الجمع بين التقييم التشريحي (Gensini Score) والمؤشرات الحيوية مثل sCD40L للحصول على صورة شاملة عن حالة المريض، بينما قد يكون Gensini Score أكثر فائدة في توجيه القرارات العلاجية المباشرة، قد يوفر sCD40L معلومات تكميلية قيمة حول الحالة الالتهابية والوظيفية للمريض.

فيما يتعلق بمتابعة المرضى خلال فترة الاستشفاء التي تراوحت بين 24-72 ساعة لم يطور أي من المرضى من المضاعفات القلبية أو غيرها، ثم تم الاتصال هاتفياً فقط مع المرضى خلال 6-12 شهراً أيضاً جميع المرضى ملتزمين بالمعالجة ولا يوجد أي مضاعفات. لكن لم يتم التقييم بشكل سريري ومخبري واضح.

في الختام، تؤكد هذه النتائج على أهمية استخدام نهج متعدد الأوجه في تقييم وعلاج مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة، مع الاعتماد على مجموعة متنوعة من الأدوات التشخيصية والتقييمية لضمان الرعاية المثلى للمرضى.

5 الفصل الخامس: مناقشة النتائج

Chapter 5: Discussion of results

توضح الدراسة الحالية أن CD40L المنحل في المصل هو علامة حيوية لفعالية الخثار والالتهاب عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة. تحدد المستويات المرتفعة من sCD40L الفئة الأكثر خطورة لتطور الإصابة الحادة. وهذا يتوافق مع الأدلة المتزايدة إلى أن بروتين CD40L يلعب دوراً هاماً في تطور التصلب العصيدي وعدم استقرار العسيبة المتشكلة. فقد أظهرت الدراسات السابقة دوراً هاماً لـ CD40L في مراحل متعددة من العسيبة المستقرة نحو التطور لـ ACS [81].

أجريت الدراسة الحشدية المستقبلية على مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة (n=128 مريضاً) المقبولين في قسم الطوارئ والعناية المركزة خلال أقل من 24 ساعة من قبول المرضى من ثلاث مراكز مختلفة تستقبل الحالات الإسعافية لأمراض القلب في محافظة دمشق. وُزعت العينة بين 70 مريضاً مشخصاً متلازمة إكليلية حادة دون ارتفاع ST (NSTEMI) و 58 مريضاً مشخصاً متلازمة إكليلية حادة مع ارتفاع ST (STEMI)، إضافة إلى 30 عينة من الأشخاص الأصحاء ظاهرياً. أظهرت النتائج نسبة الذكور المصابين بـ ACS 78% مقابل 22% عند الإناث، يظهر هذا التوزيع سيطرة الذكور على الإناث وهذا يتوافق مع الدراسات التي تشير إلى أن الذكور أكثر عرضة للإصابة بالأمراض القلبية، لذلك أيضاً تم اختيار العينة الشاهدة بنسبة ذكور 60%. شملت عينة مرضى NSTEMI ومرضى STEMI الذكور بنسبة (77%، 79.3%) على التوالي دون وجود أهمية إحصائية لمتغير الجنس بين مجموعات الدراسة. فيما يخص متوسط العمر لدى مرضى ACS 57 عاماً وذلك بنسبة متقاربة بين مرضى STEMI 57 عاماً ومرضى NSTEMI 56 عاماً.

بدراسة عوامل الخطورة لدى عينة البحث بلغت نسبة المدخنين من مرضى ACS 70.3% بنسبة أعلى عند مرضى STEMI بنسبة 74% مقابل 67% لدى مرضى NSTEMI. لكن دون وجود اختلافات إحصائية هامة.

تعتبر الدراسة الوصفية للسوابق المرضية، ولا سيما ارتفاع الضغط الشرياني، أحد العناصر الأساسية في تقييم عوامل الخطر المتعلقة بالمتلازمة الإكليلية الحادة (ACS). وجد أن 54% من مرضى ACS لديهم سوابق ارتفاع ضغط شرياني، مما يشير إلى أن أكثر من نصف المرضى يعانون من ارتفاع الضغط الشرياني. قد بلغت نسبة ارتفاع الضغط الشرياني ضمن مجموعة مرضى المتلازمة الحادة دون ارتفاع ST (NSTEMI) 63%. بينما بلغت سوابق HTN 43% من مجموعة STMI، هذا يشير إلى أن مرضى NSTEMI لديهم نسبة أعلى بشكل ملحوظ من ارتفاع الضغط الشرياني ($P=0.026 > 0.05$) وهذا يدل على وجود اختلافات هامة إحصائياً في معدل ارتفاع الضغط الشرياني بين مجموعتي NSTEMI وSTEMI. هذا الاختلاف يعزز الفرضية القائلة بأن ارتفاع الضغط الشرياني قد يكون له تأثيرات مختلفة على أنواع معينة من المتلازمة الإكليلية الحادة. قد تفسر هذه النتائج إلى أن ارتفاع الضغط الشرياني قد يكون عاملاً أكثر تأثيراً في حدوث NSTEMI مقارنة بـ STEMI. تتوافق نتيجة دراستنا مع دراسة (Picariello et.al 2011) كذلك مع وهذا يتوافق مع الدراسات الوبائية التي أجريت على مرضى احتشاء عضلة القلب بدون ارتفاع ST (NSTEMI)، يعد HTN المزمّن هو عامل الخطر الأكثر شيوعاً لدى هذه الفئة من المرضى [125, 126]. حيث أظهرت بيانات السجل الوطني لمرض الشرايين الإكليلية لجمعية القلب الأمريكية (Guidelines-Coronary Artery Disease national registry data of the American Heart Association) أن لارتفاع الضغط الشرياني يبلغ 30-40% عند مرضى STEMI ويرتفع نحو 70-75% عند مرضى NSTEMI. يمكن تبرير هذا الانتشار من خلال حقيقة أن مرضى NSTEMI عادة ما يكونون أكبر سناً ويتأثرون بمزيد من الأمراض المصاحبة فيما يتعلق بمرضى أكبر سناً وأكثر عرضة للأمراض المصاحبة مثل داء السكري والخلل الكلوي [126, 127].

توضح دراستنا أن نسبة الداء السكري بين مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة (ACS) بلغت 35% وتعتبر نسبة هامة وهذا ما يؤكد أن الداء السكري يعد عاملاً مهماً في زيادة مخاطر ACS. شكل 33% من سوابق NSTEMI، بينما 38% من مرضى STEMI في سوابقهم الداء السكري لكن لا يوجد دلالة إحصائية هامة لهذا الاختلاف.

تبين وجود سوابق نقص تروية Ischemia لدى 39% من مرضى ACS، 50% من مرضى NSTEMI في سوابقهم نقص تروية بينما 26% من مرضى STEMI وهذا يتوجب مراقبة مرضى NSTEMI من أجل تفادي حدوث الإصابة الحادة.

كذلك أثبتت دراستنا أهمية الأنزيمات القلبية الواسمة كالتروبونين Troponin في التمييز بين مرضى STEMI, NSTEMI حيث بلغ متوسط التروبونين (1.7 ng/ml) عند مرضى NSTEMI بينما كان أعلى عند مرضى STEMI بمتوسط 8.3 ng/ml وهذا يدل على شدة تنخر العضلة القلبية عند مرضى STEMI نتيجة الانسداد الكلي. وهذا ما يعطي Troponin أهمية لارتفاع مستوياته مع شدة الأذية القلبية المرافقة ل STEMI. [128, 129].

بينما حقيقة لم يظهر أهمية ل CK-MB بين مجموعتي الدراسة حيث بلغ المتوسط U/L (98، 103) لمجموعتي (STEMI, NSTEMI) على التوالي. وهذا يخالف مبادئ التشخيص العالمية لكن قد يعود ذلك إلى حجم العينة أو إلى اختلاف القيم حسب المستوى الزمني لسحب العينات.

بدراسة نتائج مخطط كهربائية القلب ECG للفروق في التغيرات التخطيطية بين مرضى STEMI و NSTEMI تبين وجود الأهمية الإحصائية لارتفاع موجة ST بين المجموعتين. وهذا ما يتوافق مع الطرق التشخيصية المعيارية للاحتشاء الحاد STEMI بارتفاع موجة ST < 1 مم . وفقاً لمعايير الجمعية الأوروبية لأمراض القلب والأوعية. [45].

5.1 دلالات المشعرات الصفيفية والالتهابية عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة

تعددت الدراسات والأدلة حول مشاركة الآلية الخثارية والالتهابية للتصلب العصيدي وتطورها للحدثية الخثارية عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة. لذلك تمت دراسة أهمية تعداد الكريات البيضاء والصفائح في مرضى الدراسة. تظهر النتائج ارتفاع في تعداد الكريات البيضاء (WBC) لدى المرضى الذين يعانون من STEMI و NSTEMI مقارنة بالأفراد الأصحاء ظاهرياً. بلغ متوسط WBC في عينة المرضى الكلية ACS = 9.6×10^3 /ملم³ عند مرضى NSTEMI 9×10^3 /ملم³ مرضى STEMI 10.4×10^3 /ملم³ بينما كان متوسط الكريات البيضاء عند العينة الشاهدة = 6.6×10^3 /ملم³ (P=0.0001) هذا قدم أهمية معنوية لفروقات الكريات البيضاء بين مجموعة ACS

والأشخاص الأصحاء ظاهرياً، كذلك بين مرضى STEMI, NSTEMI. هذا أعطى أهمية لقدرة الكريات البيضاء على التنبؤ بالمتلازمة الإكليلية الحادة. هذا يمكن أن يشير إلى وجود استجابة التهابية نتيجة احتشاء العضلة القلبية كذلك ارتفاع العدلات يعكس الاستجابة الحادة وهذا ما أظهرته بعض الدراسات بارتفاع الكريات البيض يعطي مشعر خطورة عند مرضى ACS ويساهم بنقص التروية وكذلك بنكس الإصابة [130]. في دراسة ل Julio NÚÑEZ ET AL تم ربط WBC عند دخول المستشفى في مرضى STEMI مع الوفيات على المدى الطويل، بشكل مستقل عن المتغيرات الأخرى. وبالتالي، قد تكون الكريات البيضاء أداة مفيدة لتحديد المرضى المعرضين لزيادة الخطر [131].

أظهرت نتائج الدراسة بأن عند القيمة 8.6×10^3 /ملم³ تفصل بين مريض ACS والأشخاص الأصحاء ظاهرياً، بينما القيم 9.4×10^3 /ملم³ ترفع الاحتمالية للإصابة ب NSTEMI بحساسية 100%. قيمة WBC < 10.5×10^3 /ملم³ تزيد احتمالية الإصابة بالمتلازمة الحادة من نوع STEMI وبحساسية 71%. على الرغم من أن تعداد الصفيحات الدموية لم يظهر فروقاً كبيرة بين المجموعات STEMI, NSTEMI (248.245) 10^3 /ملم³ على التوالي كذلك قياس MPV, IPF لم تظهر أهمية بين المجموعتين، فإن الدور الوظيفي للصفيحات قد يكون أكثر أهمية. وهذا ما أثبتته بعض الدراسات لدور الصفيحات الوظيفي عند مرضى ACS [132]. وهذا ما أوجدته دراسة Heenschet, al حيث درس فعالية الصفيحات عند مرضى 161 مريضاً يشكو من ألم صدري حاد (ACS 131, 20 Stable angina) باستخدام تقنية flowcytometry بعد استخدام أعداد وحيدة النسيلة للبروتين السكري glycoProtein IIb, P-selectin ف لوحظ تكدس بين الصفيحات-الوحدات وزيادة فعالية الصفيحات عند هذه الفئة من المرضى [6].

5.2 دلالات مستويات SCD40L في تشخيص وتصنيف المتلازمة الإكليلية الحادة

أظهرت نتائج هذه الدراسة ارتفاعاً ملحوظاً في مستويات (sCD40L في مصل الدم لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة (Acute Coronary Syndrome - ACS) مقارنة بالأشخاص الأصحاء ظاهرياً، حيث بلغ متوسط مستوى sCD40L عند مرضى ACS (53 ± 45.7) نانوغرام/مل، بينما كان (16 ± 17.14) نانوغرام/مل لدى

الأشخاص الأصحاء ($P < 0.001$)، هذه النتائج تتوافق مع الأدلة المتزايدة على الدور المحوري للالتهاب، وخاصة مسار CD40/CD40L، في الآليات المرضية الكامنة وراء ACS [108].

كما أظهرت الدراسة فروقاً هامة في مستويات sCD40L بين نوعي المتلازمة الإكليلية الحادة، حيث كانت المستويات أعلى بشكل ملحوظ لدى مرضى احتشاء عضلة القلب مع ارتفاع ST (ST-Elevation Myocardial Infarction - STEMI) مقارنة بمرضى احتشاء عضلة القلب دون ارتفاع ST (Non-ST-Elevation Myocardial Infarction - NSTEMI)، بمتوسط (61.4 ± 68.5) نانوغرام/مل و (36 ± 26.9) نانوغرام/مل على التوالي ($P < 0.0001$)، هذا يشير إلى ارتباط مستويات sCD40L بشدة الإصابة القلبية وحدة الانسداد الشرياني،

حيث أن STEMI ينتج عن انسداد كامل للشريان التاجي، بينما يرتبط NSTEMI بانسداد جزئي [133] وقد حددت هذه الدراسة قيماً حدية (cut-off values) لمستويات sCD40L للتمييز بين مرضى ACS والأصحاء ظاهرياً، وكذلك بين نوعي ACS، فعند قيمة sCD40L تساوي 8 نانوغرام/مل، ترتفع احتمالية الإصابة بـ ACS بحساسية 80% ونوعية 47%، أما القيم بين 8-32 نانوغرام/مل فتشير إلى احتمالية NSTEMI، في حين أن القيم أعلى من 32 نانوغرام/مل ترفع احتمالية STEMI، لتصل حساسية التنبؤ بـ STEMI إلى 100% عند تجاوز 64 نانوغرام/مل، وتتفق هذه النتائج مع دراسات سابقة أشارت إلى ارتفاع مستويات sCD40L لدى مرضى ACS، وارتباطها بشدة الإصابة [134].

فإن CD40L هو جزيء يلعب دوراً هاماً في الحدوثات الالتهابية وتخثر الدم، معبر عنه على الصفيحات الدموية والخلايا المناعية الالتهابية كالكريات البيضاء وخاصة الخلايا اللمفاوية، ويفرز بشكل كبير من الصفيحات عند تفعيلها وهذا يتناسب مع نتائج الدراسة فإن زيادة تركيزه في الدم عند مرضى NSTEMI مقارنة بالأشخاص الأصحاء ظاهرياً يشير إلى الانسداد الجزئي ولأقل شدة مقارنة مع الاحتشاء الكلي الحاد حيث يرتفع إلى مستوياته الأعلى ويعود ذلك إلى تمزق البطانة وزيادة تفعيل الصفيحات وتكدسها. حيث تبلغ أعلى نسبة لتفعيل الصفيحات عند مرضى STEMI ذات المستويات الأعلى من CD40L. فارتفاع مستويات sCD40L المنحل في الدوران المحيطي قد يكون مؤشراً هاماً مفيداً لتقييم شدة الالتهاب وفعالية الصفيحات عند مرضى ACS، وبالتالي يساعد في تحديد

المرضى الذي هم في خطر أعلى لتطور مضاعفات قلبية وعائية حادة [78]. في دراسة Jin-Chuan Yan التي أجريت على 128 مريض ACS بارتفاع مستويات sCD40L عند هذه المجموعة <8 نانوغرام/مل، وأوجدت هذه الدراسة بعد تقسيم قين CD40L لفئات أن كلما ارتفعت قيم CD40L كلما زاد خطورة الاحتشاء الكامل والوفيات بعد متابعة لمدة 6 أشهر [106]

في دراسة في قسم الأمراض القلبية في الهند لـ Priya Gururajan تم قياس sCD40L في المصل بواسطة ELISA في 485 مريضاً تم قبولهم في وحدة رعاية الطوارئ، بينهم 89 مريضاً تم تشخيصهم وألم الصدر غير القلبي (NCCP). تم زيادة مستويات sCD40L بشكل ملحوظ في المرضى الذين يعانون من ACS بالمقارنة مع الضوابط وNCCP. تم تحديدي القيمة الحدية 2.9 نانوغرام/مل لتكون قيمة sCD40L إيجابية أيضاً هذه الدراسة لم تذكر قيمة CD40L في أنماط ACS أو ماهي القيمة التي تعتبر قيمة تحول خطيرة لـ STEMI [120]. وبالتالي، يمكن استخدام sCD40L كعلامة حيوية (biomarker) واعدة للتشخيص المبكر لـ ACS والتمييز بين أنواعها الفرعية، مما قد يساعد في توجيه القرارات العلاجية، فالكشف عن المرضى ذوي المستويات المرتفعة من sCD40L يمكن أن يحدد المرضى الأكثر عرضة لتطور انسداد كامل وبالتالي STEMI، ويوجه نحو تدخلات علاجية أكثر.

5.3 العلاقة بين SCD40L و WBC,PLT

تبين هذه الدراسة وجود علاقة ارتباط إيجابية بين مستويات sCD40L وتعداد الكريات البيضاء (White Blood Cells - WBC) ($r=0.351$, $P<0.001$)، وذلك بعد استخدام معامل ارتباط بيرسون للارتباط بين المتغيرات الكمية، هذا يشير إلى الدور التفاعلي للالتهاب والخثار في تطور ACS، حيث أن sCD40L يتم التعبير عنه على سطح الخلايا المناعية ويساهم في تعزيز الاستجابة الالتهابية [135]

كما تم إيجاد علاقة ارتباط إيجابية أيضاً بين sCD40L وتعداد الصفيحات الدموية مما يعكس دور sCD40L في تفعيل وتكدس الصفيحات، حيث يتم إفرازه بشكل رئيسي من الصفيحات المفعلة [81]، فارتباط sCD40L بمستقبلات الغليكوبروتين IIb/IIIa على سطح الصفيحات يؤدي إلى تفعيلها وتكدسها مساهماً في تكوين الخثرات [105]، كما

لوحظ ارتفاع تزامني في كل من sCD40L وتعداد WBC، خاصة عند مرضى STEMI، مما قد يشير إلى الارتباط بين التفعيل الصفحي والاستجابة الالتهابية في حالات الاحتشاء الكامل. في المقابل، لم تُظهر الدراسة أي علاقة ارتباط بين sCD40L وكل من حجم الصفائح (MPV) وتوزعها (PDW) والصفائح غير الناضجة (IPF).

بدراسة أهمية sCD40L مع السوابق الدوائية للمريض من المميعات، أظهرت الدراسة أن 38% من المرضى كانوا يتناولون المميعات بمتوسط مستوى sCD40L يبلغ 40 نانوغرام/مل. وُجد أن متوسط مستويات sCD40L عند المرضى الذين يتناولون المميعات أقل من المرضى الذين لا يتناولونها، ولكن هذا الفرق لم يكن ذو دلالة إحصائية هذا يعني أنه لا يوجد تأثير مهم إحصائياً للمميعات على مستويات sCD40L في الدم.

5.4 ارتباط SCD40L والخصائص الديموغرافية وعوامل الخطورة لمرضى ACS

طالما أثبتت الدراسات وجود مورثة CD40L على الصبغي الجنسي X لذلك كان من الضروري دراسة علاقته مع الجنس، فقد تمت مقارنة هذه المستويات عند الذكور والإناث، حيث بلغ متوسط sCD40L عند الذكور 45 نانوغرام بينما كانت نسبة أعلى عند الإناث 49.4 نانوغرام. لكن دون وجود أهمية إحصائية لهذه الفروق. فيما أثبتت دراسة Heescheen, et al وجد أن النساء الأصحاء ظاهرياً ذات التركيز المرتفع من sCD40L ذات عامل خطورة للإصابة بالحوادث القلبية [6]

ضمن عينة الدراسة الحالية، لم تتبين علاقة هامة بين مستويات sCD40L وكل من العمر أو التدخين أو وجود داء سكري أو ارتفاع ضغط شرياني مسبق، كما لم يتم إيجاد ارتباط هام إحصائياً بين sCD40L والصورة التخطيطية أو سوابق نقص التروية، أيضاً لم يكن لتناول الأدوية المميعة للدم مسبقاً تأثير هام على مستويات sCD40L لدى مرضى ACS.

5.5 مناقشة نتائج SCD40L مع الواسمات القلبية

تعتبر الخمائر القلبية (CK-MB, Troponin) من المعايير الهامة لتشخيص وتصنيف المتلازمة الإكليلية الحادة، بالمقارنة مع الواسمات القلبية، تميز sCD40L بقدرة تنبؤية أعلى من التروبونين (Troponin) و CK-MB، حيث

بلغت المساحة تحت منحنى ROC (AUC) 75% مقارنة بـ 68% و 60% على التوالي، وذلك لدى العينة التي خضعت لقياس المؤشرات الثلاث، هذا يقترح إمكانية استخدام sCD40L كأداة تشخيصية غير باضعة وحساسة في مراحل مبكرة لتحديد الحالات الحرجة، قبل ارتفاع واسمات النخر القلبي. تتوافق أهمية CD40L مقارنة مع Tn في دراسة henscheen,C,et al أجريت لدى 1088 مريض ACS في مركز Frankfort وذلك بأن المرضى سلبي ترونين T بينما مستويات عالية من sCD40L تؤهب لحدوث الاحتشاء القلبي بعد متابعة 6 أشهر [6].

5.6 الأهمية التنبؤية ل SCD40L في تطور الإصابة نحو STEMI.

وباستخدام اختبارات الانحدار المتعدد العوامل، تبين أن sCD40L يمثل أهم المتغيرات المنبئة بشدة الإصابة، حيث ارتبط ارتفاعه بزيادة احتمالية الإصابة ب STEMI بنسبة 1.9%، وذلك بشكل مستقل عن العمر والجنس والعوامل الأخرى، في حين كان المتغيرات الأخرى غير هامة في النموذج الانحداري.

كما لوحظ تأثير سلبي هام لارتفاع الضغط الشرياني على احتمالية وجود STEMI (OR=0.41, P=0.038)، مما قد يعكس الدور الوقائي للعلاج المبكر لارتفاع الضغط ضد النتائج الأكثر حدة، فيما لم يكن للسكري أو التدخين أو العمر تأثير هام في نتائج الانحدار اللوجستي الثنائي (Binary Logistic Regression).

وبالتالي، يمكن اعتبار مستوى sCD40L عاملاً تنبؤياً مستقلاً لشدة ACS، بغض النظر عن العوامل السريرية الأخرى المعروفة بعلاقتها ب ACS، وهذا يدعم فرضية الدور الأساسي للتنشيط الصفحي والالتهابي في تطور الاحتشاء، وذلك حتى عند المرضى دون عوامل خطورة تقليدية بارزة أو سوابق ل ACS.

تشير نتائج اختبار الانحدار الخطي الذي أجريناه بعد أن تم التأكد من تحقيق جميع الافتراضات الضرورية للنموذج الانحداري، إلى أن تعداد الكريات البيض (WBC) هو المتغير الأكثر تأثيراً على مستوى CD40L، مما يشير إلى أنه لكل زيادة وحدة واحدة في تعداد الكريات البيض، يمكن توقع زيادة قدرها 4.68 في مستوى CD40L، مما يعني أن هناك ارتباطاً قوياً ومؤثراً بين تعداد الكريات البيض ومستوى CD40L. يمكن تفسير ذلك بأن الكريات البيض تلعب دوراً هاماً في التفاعلات المناعية والالتهابية، وهو ما ينعكس على مستوى CD40L. تعتبر هذه النتائج متفقة مع الأدبيات العلمية التي تشير إلى أن CD40L يتم التعبير عنه على سطح الكريات البيض ويلعب

دوراً هاماً في التفاعلات الخلوية المناعية، وهذا يتوافق مع نتائج الدراسات التي درست تعبيرية CD40L على الكريات البيضاء أثناء تطور التصلب العصيدي بسبب ارتشاحها بالكريات البيضاء حيث أوجدوا أن CD40L موجود في مراحل تشكل العصيدة لكن النسبة الأعلى في مناطق العصيدة المتمزقة وهذا يعود إلى تكس الصفائح أيضاً [8] وهو يساهم في عدم استقرار العصيدة لأن معظم أنواع الخلايا التي تشارك في العصيدة تعبر عن CD40/CD40L وتزداد تعبيرته بإفراز الوسائط الالتهابية $TNF-\alpha, IL-1, INF-\gamma$.

كان لتعداد الصفائح (Platelets) أيضاً تأثير دال إحصائياً على مستوى CD40L ، بالرغم من أن تأثيره أقل مقارنة بتعداد الكريات البيض، إلا أنه لا يزال هاماً، وهذا ما أثبتته الدراسات أهمية تفعيل الصفائح ووظيفتها [106]. تلعب الصفائح دوراً في العمليات الالتهابية وفي تحفيز الاستجابة المناعية، وهو ما قد يفسر تأثيرها على مستوى CD40L. تستخدم واسمات تفعيل الصفائح لتحديد فعالية المرض قبل حدوث النخر القلبي حيث تقدم معلومات كافية من أجل تشخيص المتلازمة الإكليلية الحادة. CD40L هو رابط ل غليكوبروتين IIb/IIIa ومناهض للصفائح وهو ضروري من أجل استقرار الخثرة الشريانية. هذا يقترح دوره في الآلية المرضية للمتلازمة الحادة، وتم إثبات ذلك عن طريق المعالجة ب abciximab يقلل مستويات CD40L وبالتالي عدم فعالية الصفائح واستقرار اللويحة. فإن بروتين CD40L لا يساهم بشكل مهم فقط في الفيزيولوجيا المرضية لمتلازمات الشرايين الإكليلية ولكنه يمثل أيضاً علامة مخبرية هامة للاستخدام في تحديد المرضى الذين يعانون من آفات عصيدية عالية الخطورة، أو تخثر الشريان الإكليلي، أو كليهما [95, 136].

في دراسة Y Lee,et,al لمعرفة دور CD40L في تفعيل الصفائح عند مرضى ACS تمت على 49 مريضاً (ACS 10 ، Unstable angina 19) مع 14 شخصاً من الأصحاء ظاهرياً و14 خناق صدر مستقر، تم دراسة فعالية الصفائح باستخدام FLOWCYTOMETRY فأظهرت الدراسة تعبيرية CD40L على الصفائح فقط عند مرضى المتلازمة الحادة وهذا ما يشير إلى أن تمزق اللويحة العصيدية وتكوين الخثرة يفعل CD40L في الصفائح ويزداد إفرازه في الدوران [137].

قدمت دراستنا مقياساً تنبؤياً مقترحاً للخطورة، يركز على قيم sCD40L وتعداد الكريات البيضاء WBC كمشتريات هامة إحصائياً لنوع المتلازمة الإكليلية الحادة، ولوحظ ترافق بين ارتفاع درجات الخطورة وتزايد احتمالية الإصابة ب-STEMI.

حيث ضمت العينة السليمة 90% من شرائح الخطورة المنخفضة، في حين ضمت مجموعة 63.8% STEMI من شرائح الخطورة العالية، وقد بلغت المساحة تحت منحنى ROC للقيمة التنبؤية للنموذج 76.7%، ويمكن إرجاع لعوامل الخطورة الأخرى كالعمر والجنس والضغط والعامل الوراثي والتدخين، وبالتالي، يمكن اعتبار هذا النموذج أداة تنبؤية واعدة لتصنيف مرضى ACS وتقدير احتمالية الإصابة بالاحتشاء الكامل STEMI، وبالتالي توجيه القرار العلاجي.

وهذه النتائج تتوافق مع الأدلة المتزايدة على الدور المحوري للالتهاب والتفعيل الصفحي في تطور ACS، فالتفاعل بين sCD40L والكريات البيضاء والصفائح يساهم في تشكيل الخثرات وتقدم الآفة العصيدية نحو الانسداد الكامل، حيث تشير الدراسات إلى أن المرضى ذوي المستويات المرتفعة من sCD40L هم أكثر عرضة لتطور مضاعفات خطيرة، مثل احتشاء عضلة القلب المتكرر والوفاة القلبية المفاجئة.

وبالمقارنة مع بعض الدراسات السابقة، كدراسة [6] Heeschen وزملائه التي أجريت على 1088 مريضاً ب-ACS، تتفق نتائجنا حول ارتفاع مستويات sCD40L لدى مرضى ACS وارتباطها بزيادة خطر الحوادث القلبية، كما تتوافق مع دراسة Yan وزملائه [105] التي حددت قيمة 8 نانوغرام/مل كعتبة حدية لزيادة احتمالية ACS، ولكن ما يميز دراستنا هو التمييز بين أنماط ACS الفرعية، وتحديد عتبات متدرجة للمستويات الحرجة من sCD40L المرتبطة بتطور STEMI.

5.7 SCD40L وشدة إصابة الشرايين الإكليلية وفقاً لتصوير الأوعية الإكليلية

يعتبر تصوير الأوعية الإكليلية المعيار الأساسي للتشخيص والمعالجة عند مرضى ACS، حيث يتم تقييم وضع الأوعية الدموية ونسبة التضيق وحالة الشرايين ليتم بعدها أخذ القرار العلاجي المناسب للمريض.

عند دراسة نتائج تصوير الأوعية الإكليلية ومؤشر Gensini لتصنيف تضيق الشرايين، تبين مع ارتفاع قيمة Gensini score ترتفع درجة التدبير وفقاً للتراتبية (معالجة دوائية ثم زرع شبكات، إجراء مجازات إكليلية) وهذا مايتوافق مع دراسة Aksu.F وزملائه بعد إجراء القثطرة ل 278 مريضاً بتضيق الأوعية الإكليلية، حيث وجدوا ازدياد قيم Gensini مع ازدياد شدة التضيق وبالتالي التدبير الأكثر بضعا[138]

لم يتبين ارتباط هام بين sCD40L ودرجة إصابة الشرايين، ووفقاً لمؤشر Gensini، كان متوسط التضيق أعلى عند مرضى NSTEMI مقارنة بمرضى STEMI، فتطلب التدبير الاستشارة الجراحية لإجراء تركيب مجازات إكليلية بنسبة 43% من المرضى. في حين الغالبية العظمى من مرضى STEMI احتاجوا لتركيب شبكة (60%)، مما يعكس الحاجة الملحة لتدخلات سريعة وشديدة في حالات STEMI. وهذا ما يعكس أهمية التقييم الدقيق لنوع المتلازمة القلبية الحادة لتحديد التدبير الأمثل، حيث أن التفاوت بين حالات NSTEMI و STEMI يتطلب استراتيجيات علاجية مخصصة لتحقيق أفضل النتائج العلاجية.

يقترح هذا أن sCD40L يعكس بشكل رئيسي شدة التفاعلات الالتهابية والصفحية وليس درجة الانسداد الشرياني بحد ذاته، ففي حين أن مستويات sCD40L ترتفع بشكل كبير عند مرضى STEMI مقارنة بـ NSTEMI، فإن ذلك لا يرتبط بالضرورة بانسداد أكبر بل قد يعكس الحدة الأكبر للاستجابة الالتهابية[79].

وبالفعل، وجد أهمية sCD40L هاماً كمحدد للتدبير العلاجي المتبع بعد تصوير الأوعية، خاصة بين مجموعات العلاج الدوائي أو تركيب الشبكات بينما مؤشر Gensini، الذي ارتبطت الدرجات الأعلى منه بشكل معنوي بالحاجة للتدخل الجراحي لتركيب المجازات.

وبالتالي، بينما يقدم مؤشر Gensini أداة مفيدة لتقييم شدة التضيق الشرياني والحاجة للعلاج الجراحي، فإن sCD40L يبدو أكثر ارتباطاً بالآليات الالتهابية والتفعيل الصفحي المسببة لـ ACS، بغض النظر عن الشدة التشريحية، ودوره ربما يتركز في التشخيص المبكر والتمييز بين أنماط ACS بناءً على شدة الاستجابة المناعية. بالمجمل، تقدم هذه الدراسة، ضمن محدودياتها، مساهمة علمية هامة في فهم دور sCD40L كمسعر حيوي للتشخيص المبكر والتنبؤ بالمتلازمة الإكليلية الحادة وأنماطها الفرعية، وتقترح إمكانية استخدام sCD40L منفرداً

أو ضمن نماذج متعددة المتغيرات لتقييم مخاطر الإصابة بالاحتشاء الحاد، وبالتالي تحسين استراتيجيات العلاج والوقاية لدى المرضى المعرضين للخطر.

إلا أن هذه النتائج تبقى أولية وتمهيدية، وتتطلب المزيد من الدراسات المستقبلية على عينات أكبر وبأساليب موحدة لتأكيد الدور التشخيصي والتنبؤي لـ sCD40L، كما يلزم فهم أفضل للآليات الجزيئية والخلوية التي يساهم فيها sCD40L بالضبط في مسار ACS، وذلك لتطوير مقاربات علاجية أكثر دقة واستهدافاً.

6 المقارنة مع الدراسات العالمية

6.1 المقارنة مع دراسة HEESCHEN وزملائه 2003 [6]

في دراسة أصلية نُشرت عام 2003 في قسم طب القلب الجزيئي بجامعة فرانكفورت بألمانيا ومركز ثوراكس بجامعة إيراسموس في هولندا، قام الباحثون Heeschen وزملاؤه بدراسة القيمة التنبؤية لمستويات sCD40L فيما يتعلق بالحوادث القلبية، وتأثير مثبط glycoProtein IIb/IIIa Abciximab على هذه المستويات لدى 1088 مريضاً بالمتلازمات الإكليلية الحادة (ACS) و626 مريضاً بألم صدري حاد.

أظهرت الدراسة ارتفاع مستويات sCD40L لدى 57.8% من مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة (فوق 5 ميكروغرام/لتر)، وارتباط هذه المستويات المرتفعة بمخاطر أعلى للوفيات والاحتشاء القلبي خلال 6 أشهر من المتابعة، كما بينت الدراسة أن العلاج بـ Abciximab قلل بشكل كبير من المخاطر المرتفعة المرتبطة بالمستويات العالية من sCD40L.

تشابه هذه الدراسة مع دراستنا في عدة جوانب، كتضمن مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة وقياس مستويات sCD40L بتقنية ELISA، وإظهار ارتفاع مستويات sCD40L لدى هؤلاء المرضى مقارنة بالأفراد الأصحاء ظاهرياً، إلا أن الدراسة الحالية تميزت بتحديد قيم حدية مقترحة لمستويات sCD40L للتمييز بين مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة والأصحاء ظاهرياً، وبين نوعي المتلازمة الحادة (STEMI) و (NSTEMI)، حيث بينا أن القيم فوق 8 نانوغرام/مل ترفع احتمالية الإصابة بالمتلازمة الإكليلية الحادة، والقيم فوق 32 نانوغرام/مل ترفع احتمالية STEMI لتصل الحساسية إلى 100% عند تجاوز 64 نانوغرام/مل، بينما اقترحت دراسة Heeschen قيمة حدية وحيدة تساوي 5 ميكروغرام/لتر.

ومن جهة أخرى، لم تتضمن الدراسة الحالية متابعة للنتائج السريرية لتقييم قدرة مستويات sCD40L على التنبؤ بمخاطر الأحداث القلبية، كما لم ندرس تأثير العلاج بـ Abciximab، وهذه جوانب مهمة تناولتها دراسة Heeschen بالتفصيل.

أما بخصوص العلاقة بين sCD40L ومؤشرات النخر القلبي كالتروبونين T ، فقد أظهرت دراستنا تفوق sCD40L على التروبونين في التنبؤ بالمتلازمة الحادة، بينما ذكرت دراسة Heeschon عدم وجود ارتباط، وهذا الاختلاف قد يُعزى لتباين حجم العينات وطريقة تدبير العلاج بين الدراستين.

جدول 70: مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة HEESCHEN.

جانب المقارنة	الدراسة الحالية	دراسة Heeschon وزملاؤه
حجم العينة ونوع المرضى	128 مريضاً بالمتلازمة الإكليلية الحادة (STEMI 58 ، NSTEMI 70) ، 30 فرداً سليماً	1088 مريضاً بالمتلازمة الإكليلية الحادة، 626 مريضاً بألم صدري حاد
تقنية قياس sCD40L	ELISA	ELISA
مستويات sCD40L لدى مرضى ACS مقارنة بالأصحاء ظاهرياً	أعلى بشكل ملحوظ	أعلى لدى 57.8% من المرضى (فوق 5 ميكروغرام/لتر)
القيم الحدية المقترحة لـ sCD40L	8 نانوغرام/مل للمتلازمة الإكليلية الحادة، 32 نانوغرام/مل لـ STEMI	5 ميكروغرام/لتر
تقييم النتائج السريرية على المدى البعيد	لم تكن دقيقة لأنها لم تعتمد على معايير سريرية أو تحليلية دقيقة	ارتباط sCD40L المرتفع بمخاطر أعلى للوفيات والاحتشاء خلال 6 أشهر
تأثير العلاج بـ Abciximab	لم يتم دراسته	خفّض المخاطر المرتبطة بمستويات sCD40L المرتفعة
الارتباط مع التروبونين T	ارتباط ضعيف ($r=0.21$)	لا يوجد ارتباط

باختصار، تتفق الدراسة الحالية مع دراسة Heeschon في إظهار الارتفاع الملحوظ لمستويات sCD40L لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة، وتكمن أهمية الدراسة الحالية في اقتراح قيم حدية متدرجة لمستويات sCD40L للتمييز بين حالات المتلازمة الإكليلية المختلفة، بينما تميزت دراسة Heeschon بتقييم القيمة الإنذارية لـ sCD40L على المدى البعيد وتأثير العلاج عليها، ويبقى الجمع بين الجوانب التي تناولتها الدراستان ضرورياً في الأبحاث المستقبلية لتعزيز الدور التشخيصي والإنذاري لـ sCD40L في المتلازمات الإكليلية الحادة.

6.2 المقارنة مع دراسة YAN وزملائه (2004) [106]

في دراسة نُشرت عام 2004، قام Yan وزملاؤه بدراسة تأثير المستويات المرتفعة من sCD40L على القيمة الإنذارية لدى 128 مريضاً بالمتلازمات الإكليلية الحادة و68 مريضاً بألم صدري حاد، تم تقسيم المرضى لثلاث مجموعات حسب مستويات sCD40L لديهم (2-5، 5-8، أكثر من 8 نانوغرام/مل)، وأظهرت النتائج ارتباط المستويات المرتفعة من sCD40L (فوق 8 نانوغرام/مل) بمخاطر أعلى للإصابة باحتشاء عضلة القلب والموت المفاجئ وتكرار الذبحة الصدرية خلال 30 يوماً و6 أشهر من المتابعة.

تتوافق هذه النتائج مع ما توصلنا له في دراستنا، حيث أظهرنا دور sCD40L كمؤشر إنذاري هام لتطور المتلازمات الإكليلية الحادة، مع وجود مستويات أعلى بشكل ملحوظ لدى مرضى STEMI مقارنة بـ NSTEMI، واقترحنا القيم فوق 32 نانوغرام/مل كمؤشر لخطر الإصابة بـ STEMI بحساسية 83% ترتفع إلى 100% عند تجاوز 64 نانوغرام/مل، وهذه القيم الحدية تتفق مع الحد الأعلى الذي اقترحه دراسة Yan (8 نانوغرام/مل)،

كما بيّنت دراستنا sCD40L أفضل من التروبونين في التنبؤ بالإصابة الحادة، بينما دراسة Yan وجد ارتباط ضعيف بين sCD40L ومستويات التروبونين T، وعلاوة على ذلك، أظهرت دراسة Yan ارتباطاً قوياً بين تفعيل الصفائح (ارتباط الصفائح بالوحدات) و sCD40L لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة ($r=0.52$)، وهو جانب لم نتناوله في الدراسة الحالية.

وبخصوص العوامل المؤثرة على مستويات sCD40L، بيّنت الدراسة الحالية أن السكري والتدخين هما العاملان الوحيدان المرتبطان باستقلالية مع sCD40L لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة، بينما لم تتطرق دراسة Yan لهذه العوامل.

جدول 71: مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة Yan.

جانب المقارنة	الدراسة الحالية	دراسة Yan وزملاؤه
حجم العينة ونوع المرضى	128 مريضاً بالمتلازمة الإكليلية الحادة (70 NSTEMI، 58 STEMI) ، 30 فرداً سليماً	128 مريضاً بالمتلازمة الإكليلية الحادة، 68 مريضاً بآلم صدري حاد
تقسيم مجموعات sCD40L	لم يتم التقسيم	3 مجموعات: 2-5، 5-8، أكثر من 8 نانوغرام/مل
القيم الحدية المقترحة لـ sCD40L	32 نانوغرام/مل ل STEMI حساسية 83%	فوق 8 نانوغرام/مل كمؤشر للمخاطر العالية
ارتباط sCD40L بالنتائج السريرية	تم الاتصال هاتفياً مع المرضى وجميع المرضى بحالة جيدة	ارتباط المستويات فوق 8 نانوغرام/مل بمخاطر أعلى للمضاعفات خلال 6 أشهر
ارتباط sCD40L بالتروبونين T	sCD40L أكثر أهمية	ارتباط ضعيف
ارتباط sCD40L بتنشيط الصفائح	لم يتم تقييمه	ارتباط قوي (r=0.52)
عوامل الخطورة المرتبطة بـ sCD40L	السكري، التدخين	لم يتم تقييمها

خلاصة القول، تتفق الدراسة الحالية مع دراسة Yan في إبراز الدور الإنذاري الهام لـ sCD40L في المتلازمات الإكليلية الحادة، مع بعض الاختلافات في القيم الحدية المقترحة ومنهجية الدراسة، وتكمن أهمية الدراسة الحالية في اقتراح قيم حدية متدرجة وربطها بأنماط محددة من المتلازمة الإكليلية، وتحديد عوامل الخطورة المرتبطة بـ sCD40L كالسكري والتدخين، بينما تميزت دراسة Yan بتقسيم المرضى حسب مستويات sCD40L، وتتبع النتائج السريرية، ودراسة الارتباط مع تنشيط الصفائح، ويبقى الجمع بين مناهج الدراستين ضرورياً لتعزيز فهم الدور الإنذاري لـ sCD40L والعوامل المؤثرة عليه.

6.3 المقارنة مع دراسة TOUSOULIS وزملائه [101] (2007)

في دراسة نشرها Tousoulis وزملاؤه عام 2007، تم استكشاف الارتباط بين المحفزات الالتهابية وإطلاق CD40L لدى 286 فرداً سليماً و 201 مريضاً بمتلازمة إكليلية مزمنة (خناق مستقر) (CAD) و 109 مريضاً بالاحتشاء القلبي الحاد (AMI)، وأظهرت النتائج ارتفاع مستويات IL-6 و sCD40L و sVCAM-1 و sICAM-1 لدى مرضى CAD و AMI مقارنة بالأصحاء ظاهرياً، كما بينت الدراسة أن IL-6 ارتبط باستقلالية مع sCD40L لدى الأفراد الأصحاء ظاهرياً، بينما ارتبط السكري والتدخين و ليس IL-6 أو جزيئات الالتصاق (باستقلالية مع sCD40L لدى مرضى CAD و AMI.

تتفق هذه النتائج بشكل كبير مع ما توصلنا إليه في الدراسة الحالية، حيث وجدنا ارتفاعاً ملحوظاً في sCD40L لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة مقارنة بالأصحاء ظاهرياً، وبالمثل، أظهرنا أن السكري والتدخين هما العاملان الوحيدان المرتبطان باستقلالية مع مستويات sCD40L لدى هؤلاء المرضى.

لم نتناول دراستنا العلاقة بين IL-6 و sCD40L لدى الأصحاء ظاهرياً والمرضى بشكل مفصل كما فعلت دراسة Tousoulis، التي بينت أن IL-6 ارتبط باستقلالية مع sCD40L لدى الأصحاء ظاهرياً فقط، مما يشير لاحتمالية وجود آليات مختلفة تنظم إطلاق sCD40L في الحالات الصحية والمرضية، وهذا الجانب يستحق المزيد من البحث لفهم هذه الآليات المعقدة بشكل أعمق.

وبشكل عام، تتوافق النتائج بين الدراستين في إظهار الارتفاع الملحوظ لمستويات sCD40L ومؤشرات الالتهاب الأخرى لدى المرضى بأمراض الشرايين التاجية مقارنة بالأصحاء ظاهرياً، وفي تحديد السكري والتدخين كعاملين مستقلين مرتبطين ب sCD40L لدى هؤلاء المرضى.

جدول 72: مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة TOSOUSLIS.

دراسة TOSOUSLIS وزملائه	الدراسة الحالية	
201 مريض بمرض الشريان التاجي المستقر، 109 مريض بالاحتشاء القلبي الحاد، 286 فرداً سليماً	128 مريضاً بالمتلازمة الإكليلية الحادة (NSTEMI 70)، 58 (STEMI)، 30 فرداً سليماً	حجم العينة ونوع المرضى
sICAM-1، sVCAM-1، IL-6 sCD40L	sCD40L	المؤشرات الالتهابية المقاسة
أعلى بشكل ملحوظ	أعلى بشكل ملحوظ	مستويات sCD40L والمؤشرات الأخرى لدى المرضى مقارنة بالأصحاء ظاهرياً
ارتباط مستقل لدى الأصحاء ظاهرياً فقط	لم يتم تقييمها بالتفصيل	العلاقة بين IL-6 و sCD40L
السكري، التدخين	السكري، التدخين	العوامل المستقلة المرتبطة ب sCD40L لدى المرضى

باختصار، فإنه وعلى الرغم من الاختلاف في تصميم الدراسة والتركيز على جوانب مختلفة، إلا أن الدراسة الحالية تتوافق مع دراسة TOSOUSLIS في النتائج الرئيسية التي تظهر الارتباط بين sCD40L والحالة الالتهابية في أمراض الشرايين الإكليلية، وتكمن أهمية دراسة TOSOUSLIS في استكشاف التفاعل المعقد بين sCD40L والمؤشرات الالتهابية لدى الأصحاء ظاهرياً والمرضى، مما يلقي الضوء على احتمالية وجود آليات تنظيمية مختلفة في الحالات المختلفة، بينما ركزت الدراسة الحالية بشكل أكبر على الدور التشخيصي والإنذاري لـ sCD40L وعلاقته بعوامل الخطورة، ويبقى الجمع بين مناهج الدراستين ضرورياً لفهم أعمق للمكانة الفسيولوجية المرضية لـ sCD40L وإمكانات استخدامه في تقييم وإدارة المتلازمات الإكليلية الحادة.

6.4 المقارنة مع دراسة GURURAJAN وزملائه: (2009) [120]

هدفت دراسة Gururajan إلى دراسة القيمة التشخيصية والإنذارية لـ sCD40L في المتلازمة الإكليلية الحادة (ACS)، فيما هدفت دراستنا إلى دراسة القيمة التشخيصية والإنذارية لـ sCD40L في ACS، مع التمييز بين STEMI و NSTEMI.

حجم العينة ومجموعات الدراسة: دراسة Gururajan 485 : مريضاً (396 ACS) و 89 ألم صدري غير قلبي، دراستنا: 128 ACS (70= NSTEMI، 58= STEMI) و 30 شخصاً من الأصحاء ظاهرياً.

النتائج الرئيسية: وجدت دراسة Gururajan ارتفاع ملحوظ في مستويات sCD40L لدى مرضى ACS مقارنة بمجموعة الألم الصدري غير القلبي، وبلغت القيمة الحدية لـ sCD40L: 2.9 نانوغرام/مل للتمييز بين ACS والألم الصدري غير القلبي.

بينما أوجدت دراستنا:

- ارتفاع ملحوظ في مستويات sCD40L لدى مرضى ACS مقارنة بالأصحاء.
- مستويات أعلى من sCD40L في STEMI مقارنة بـ NSTEMI.
- القيمة الحدية لـ sCD40L = 8 نانوغرام/مل للتمييز بين ACS والأصحاء، و 32 نانوغرام/مل للتمييز

بين STEMI و NSTEMI.

الاختلافات الرئيسية:

1. ميزت دراستنا بين STEMI و NSTEMI، بينما لم تفعل دراسة Gururajan ذلك.
2. المجموعة الضابطة: استخدمنا أشخاصاً أصحاء، بينما استخدمت دراسة Gururajan مرضى ألم صدري غير قلبي.
3. القيم الحدية: اختلفت القيم الحدية بين الدراستين، مما قد يعود لاختلاف تقنيات القياس أو خصائص السكان.

أوجه التشابه: كلتا الدراستين أكدت على أهمية sCD40L كمؤشر حيوي في تشخيص ACS وتقييم شدته.

الاستنتاجات: تعزز دراستنا نتائج Gururajan وتوسعها من خلال التمييز بين أنماط ACS المختلفة، مما يوفر فهماً أعمق لدور sCD40L في تشخيص وتصنيف ACS.

6.5 المقارنة مع دراسة NÚÑEZ وزملائه: (2005) [131]

هدف دراسة: Núñez: تقييم القيمة الإنذارية لتعداد الكريات البيض (WBC) في الوفيات طويلة الأمد لدى مرضى احتشاء عضلة القلب الحاد، دراستنا: تقييم العلاقة بين sCD40L وتعداد الكريات البيض في ACS، مع التركيز على القيمة التشخيصية والإنذارية قصيرة المدى.

حجم العينة ومدة المتابعة: دراسة Núñez: 1118 مريضاً، متابعة لمدة 4 سنوات (متوسط)، بينما في دراستنا: 128 مريضاً، متابعة قصيرة المدى (أثناء الاستشفاء).

النتائج الرئيسية: دراسة: Núñez

- ارتباط مستقل بين ارتفاع تعداد الكريات البيض والوفيات على المدى الطويل.
- تعداد الكريات البيض < 10,000 خلية/مم³ مرتبط بزيادة خطر الوفاة بنسبة 21%.

دراستنا:

- ارتباط إيجابي بين تعداد الكريات البيض ومستويات sCD40L.
- تعداد الكريات البيض > 10,500 خلية/مم³ مرتبط بزيادة احتمالية STEMI.

الاختلافات الرئيسية:

1. مدة المتابعة: دراسة Núñez كانت طويلة الأمد، بينما دراستنا كانت قصيرة الأمد.
2. التركيز: ركزت دراسة Núñez على الوفيات فقط، بينما ركزت دراستنا على التشخيص وتصنيف ACS.
3. المؤشرات الحيوية: دراستنا جمعت بين تعداد الكريات البيض و sCD40L، بينما اقتصرَت دراسة Núñez على الكريات البيض فقط.

أوجه التشابه: كلتا الدراستين أكدتا على أهمية تعداد الكريات البيض كمؤشر إنذاري في أمراض القلب الحادة.

الاستنتاجات: تكمل دراستنا نتائج Núñez من خلال ربط تعداد الكريات البيض بمؤشر حيوي آخر (sCD40L) وتوفير رؤى إضافية حول دوره في التشخيص المبكر وتصنيف ACS.

6.6 المقارنة مع دراسة VERMA وزملائه: (2005)

هدفت دراسة Verma: تقييم العلاقة بين مستويات sCD40L ودرجة خطورة Framingham لأمراض القلب التاجية لدى متطوعين أصحاء، بينما هدفت دراستنا: تقييم دور sCD40L في تشخيص وتصنيف المتلازمة الإكليلية الحادة (ACS).

حجم العينة ومجموعات الدراسة: دراسة Verma: 1131 متطوعاً صحيحاً، دراستنا: 128 مريضاً ACS و 30 شخصاً سليماً.

النتائج الرئيسية: دراسة Verma:

- ارتباط إيجابي بين مستويات sCD40L ودرجة خطورة Framingham.
- ارتباط sCD40L مع عوامل الخطورة التقليدية مثل العمر، ضغط الدم، والتدخين.

دراستنا:

- ارتفاع ملحوظ في مستويات sCD40L لدى مرضى ACS مقارنة بالأصحاء.
- مستويات أعلى من sCD40L في STEMI مقارنة بـ NSTEMI.
- ارتباط sCD40L مع تعداد الكريات البيض والصفائح الدموية.

الاختلافات الرئيسية:

1. مجموعات الدراسة: دراسة Verma ركزت على الأصحاء، بينما ركزت دراستنا على مرضى ACS.
2. الهدف: هدفت دراسة Verma لتقييم الخطر المستقبلي، بينما هدفت دراستنا للتشخيص والتصنيف الحالي.
3. المؤشرات المرتبطة: ربطت دراسة Verma sCD40L مع درجة Framingham، بينما ربطنا sCD40L مع الواسمات القلبية وتعداد الكريات البيض.

أوجه التشابه: كلتا الدراستين أكدتا على أهمية sCD40L كمؤشر حيوي في تقييم خطر أمراض القلب.

الاستنتاجات: تكمل دراستنا نتائج Verma من خلال توسيع فهم دور sCD40L في سياق ACS الحاد، بدلاً من تقييم الخطر المستقبلي لدى الأصحاء.

6.7 المقارنة مع دراسة KAYRAK وزملائه [139]: (2011)

هدف الدراسة: دراسة Kayrak: تقييم تركيز sCD40L في البلازما لدى المدخنين المصابين باحتشاء عضلة القلب الحاد، فيما هدفت دراستنا: تقييم دور sCD40L في تشخيص وتصنيف ACS، مع التمييز بين STEMI و NSTEMI.

حجم العينة ومجموعات الدراسة: دراسة Kayrak: 46 مريضاً (23 مدخناً و 23 غير مدخن) مصابين باحتشاء عضلة القلب الحاد، دراستنا: 128 مريضاً (58 STEMI و 70 ACS، 70 NSTEMI و 30 شخصاً سليماً).

النتائج الرئيسية: دراسة Kayrak:

- ارتفاع مستويات sCD40L لدى المدخنين المصابين باحتشاء عضلة القلب مقارنة بغير المدخنين.
- ارتباط إيجابي بين التدخين ومستويات sCD40L.

دراستنا:

- ارتفاع ملحوظ في مستويات sCD40L لدى مرضى ACS مقارنة بالأصحاء.
- مستويات أعلى من sCD40L في STEMI مقارنة بـ NSTEMI.
- ارتباط sCD40L مع تعداد الكريات البيض والصفائح الدموية.
- لم نجد ارتباطاً قوياً بين التدخين ومستويات sCD40L.

الاختلافات الرئيسية:

1. التركيز: ركزت دراسة Kayrak على تأثير التدخين، بينما كان تركيزنا على التشخيص والتصنيف بغض النظر عن حالة التدخين.

2. حجم العينة: دراستنا شملت عدداً أكبر من المرضى.

3. تصنيف ACS: ميزنا بين STEMI و NSTEMI، بينما لم تفعل دراسة Kayrak.

خلاصة مقارنة النتائج:

بعد مراجعة شاملة للدراسات السابقة ومقارنتها بنتائج الدراسة الحالية الحالية، يمكننا استخلاص عدة نقاط رئيسية:

” تتفق الدراسة الحالية مع الأدلة المتزايدة على الارتفاع الملحوظ لمستويات sCD40L في الدوران لدى مرضى المتلازمات الإكليلية الحادة مقارنة بالأفراد الأصحاء ظاهرياً، وهذا يعزز الدور المحوري المقترح ل sCD40L في الآليات المرضية لهذه المتلازمات.

” اقترحت الدراسة الحالية قيمة حدية متدرجة جديدة لمستويات sCD40L للتمييز بين المتلازمة الإكليلية الحادة والحالة الصحية، وكذلك بين أنماط المتلازمة المختلفة STEMI و NSTEMI ، وهذه النتيجة تعزز القيمة التشخيصية المحتملة ل sCD40L وتدعو إلى مزيد من الدراسات التأكيدية.

” أظهرت العديد من الدراسات وجود ارتباط بين المستويات المرتفعة من sCD40L ومخاطر الأحداث القلبية الوعائية، مثل الوفيات والاحتشاء وتكرار حالات الخناق غير المستقر، وهذا يبرز الدور الإنذاري الهام ل sCD40L، ومع ذلك، لم تتضمن الدراسة الحالية متابعة سريرية لتأكيد هذا الدور، مما يستدعي إجراء دراسات مستقبلية في هذا الصدد.

” أوضحت الدراسة الحالية ودراسات أخرى أن السكري والتدخين هما عاملا الخطورة الرئيسيان المرتبطان باستقلالية مع مستويات sCD40L لدى مرضى المتلازمات الإكليلية الحادة، وهذه نتيجة مهمة يجب أخذها بعين الاعتبار عند تقييم مرضى القلب وتحديد مستويات الخطورة لديهم.

” تناولت بعض الدراسات تأثير التدخلات العلاجية، مثل مضادات الصفائح ومثبطات الـ HMG-CoA ريدوكتاز (الستاتينات)، على مستويات sCD40L والنتائج السريرية، وهذا يفتح الباب أمام توظيف sCD40L كهدف علاجي محتمل في المستقبل، وهو جانب لم نتطرق له في الدراسة الحالية الحالية.

6.8 محددات الدراسة

study limitation

1. جم العينة الصغير :حجم العينة في هذه الدراسة كان صغيراً نسبياً مقارنة بعدد مرضى متلازمة الشريان الإكليلي الحادة (ACS) هذه المحدودية تنعكس على قوة النتائج الإحصائية وإمكانية تعميمها.
2. انسحاب بعض المرضى :خروج بعض المرضى من الدراسة لأسباب شخصية أو لعدم توافر الإجراء العلاجي كالقنطرة الإسعافية، مما قلل من تكامل البيانات.
3. المتابعة الزمنية للتحاليل: نظراً لأن البحث يتناول واسم التهابي، كان من الأفضل إجراء التحاليل بشكل دوري لمتابعة التغيرات على مدار الزمن وربطها مع المضاعفات.
4. المعالجات المختلفة للمرضى بأنواع مختلفة من المميعات وخافضات الشحوم قد يكون له تأثير على النتائج.

7 الفصل: الخاتمة

Chapter 7: Conclusion

7.1 الاستنتاجات:

ضمن محدوديات وإمكانيات هذه الدراسة حول القيمة الإنذارية لـ sCD40L لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة (ACS) من نوع NSTEMI نستنتج مايلي:

- ” إجمالاً، قدمت هذه الدراسة الحشدية المستقبلية أدلة على الدور الهام sCD40L كعلامة حيوية واعدة للتشخيص المبكر والتنبؤ بشدة المتلازمة الإكليلية الحادة (ACS) لدى عينة من المرضى.
- ” حيث وجدت الدراسة ارتفاعاً ملحوظاً في مستويات sCD40L في مصل الدم لدى مرضى ACS مقارنة بالأصحاء، وخاصة لدى المصابين باحتشاء عضلة القلب مع ارتفاع وصلة (STEMI) مقارنة بالمصابين باحتشاء عضلة القلب دون ارتفاع مقطع (NSTEMI) ST، وقد حددت الدراسة قيماً حدية لـ sCD40L للتمييز بين مرضى ACS والأصحاء، وكذلك بين نوعي ACS الفرعية.
- ” كما لوحظ ارتباط إيجابي بين مستويات sCD40L وتعداد الكريات البيضاء والصفائح الدموية، مما يعكس التفاعل بين الالتهاب والتفعيل الصفحي في مسار ACS، وقدم sCD40L قدرة تنبؤية أعلى من الواسمات التقليدية كالتروبونين و CK-MB.
- ” وضمن النماذج الانحدارية، تبين أن sCD40L يمثل أهم المتغيرات المنبئة بشدة الإصابة.
- ” واستناداً لقيم sCD40L وتعداد الكريات البيضاء، قدمت الدراسة مقياساً تنبؤياً مقترحاً للخطورة، حيث ترافق ارتفاع درجات الخطورة مع تزايد احتمالية الإصابة بـ STEMI، وبلغت دقته التنبؤية 76.7%.
- ” وبالتالي، تشير هذه النتائج إلى إمكانية استخدام sCD40L كأداة تشخيصية وتنبؤية لـ ACS، وخاصة للتمييز بين أنماطها الفرعية وتحديد المرضى الأكثر عرضة لتطور انسداد كامل و STEMI، كما.

” يتميز sCD40L بحساسية ونوعية أعلى مقارنة بالتروبونين و CK-MB ، مما يجعله أداة أكثر فعالية

للتشخيص المبكر وتحديد الحالات الحرجة.

” أهمية مقياس Gensini score في اتخاذ قرار فعال بخصوص التدابير العلاجية اللازمة للمرضى بعد

إجراء القثطرة القلبية.

7.2 التوصيات:

RECOMMENDATION

- بناء على نتائج هذه الدراسة نوصي بمايلي:
- استخدام sCD40L كعلامة تنبؤية يمكن الاعتماد عليه كجزء من بروتوكولات الفحص والتشخيص للمرضى المشتبه بإصابتهم بمتلازمة الشريان الإكليلي الحادة، خاصة في حالات NSTEMI لتحديد خطر التحول إلى STEMI. متابعة المرضى على المدى الطويل لمراقبة تطور الحالات وربط مستويات sCD40L بالتطورات السريرية اللاحقة والمضاعفات المحتملة.
- تطوير إرشادات سريرية لاستخدام sCD40L كأداة تشخيصية وتنبؤية في الممارسات الطبية اليومية، مع تحديد البروتوكولات اللازمة للتقييم والعلاج.
- يمكن دمج قياس sCD40L مع الفحوصات الأخرى مثل تعداد الكريات البيضاء والصفائح والواسمات القلبية للحصول على تقييم شامل لحالة المرضى.
- متابعة مرضى نقص التروية بمعايرة مستويات sCD40L كمؤشر خطورة لبداية أذية البطانة وبالتالي حدوث الإصابة الحادة.

7.3 المقترحات:

في ضوء نتائج هذه الدراسة حول أهمية sCD40L في تحديد مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة (ACS) والتمييز بين أنواعها المختلفة نقترح:

- إجراء المزيد من الدراسات المستقبلية على عينات أوسع، مع ضرورة المتابعة الطويلة الأمد للمرضى، لفهم أفضل لدور sCD40L في مسار ACS.
- تطوير نماذج تنبؤية أكثر دقة وفعالية تدمج المشعرات الحيوية والعوامل السريرية والتصويرية، كما يمكن البحث في دور sCD40L كهدف محتمل لمقاربات علاجية جديدة تعمل على تثبيط الآليات الالتهابية والخثرية الكامنة وراء المتلازمات الإكليلية الحادة.
- دراسة العلاقة بين sCD40L وعوامل الخطورة القلبية مثل السكري وارتفاع ضغط الدم والتدخين ومستوى الكوليسترول على مستويات sCD40L في مرضى ACS وكيفية تفاعل sCD40L مع هذه العوامل وتأثيرها على تطور المرض ومضاعفاته.
- مراقبة مستويات sCD40L على مدار فترة زمنية محددة بعد حدوث ACS (مثل 1 شهر، 3 أشهر، 6 أشهر) لتحديد ديناميكية التغيرات وكيفية ارتباطها بالتحسن السريري أو تدهور الحالة.
- دراسة التأثيرات العلاجية على مستويات sCD40L: وخاصة تأثير الأدوية المختلفة المستخدمة في علاج ACS (مثل الأسبرين، مضادات التخثر، مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين) على مستويات sCD40L.
- دراسة sCD40L من ناحية العوامل المؤثرة عليه من الناحية المخبرية والعوامل المؤثرة على تفعيل الصفائح.
- دراسة sCD40L وعلاقته مع الشحوم والكوليسترول بارتباط هذه العوامل مع الإصابات القلبية.
- دراسة فعالية استخدام sCD40L كمؤشر حيوي للكشف المبكر عن ACS لدى المرضى لدى مرضى نقص التروية القلبية.

- العلاقة بين sCD40L والمشعرات الالتهابية الأخرى ودراسة كيفية ارتباط مستويات sCD40L بمؤشرات الالتهاب الأخرى مثل CRP (C-reactive Protein) في مرضى ACS.

المراجع

References

- .1 Licordari, R., et al., *The Evolving Field of Acute Coronary Syndrome Management: A Critical Appraisal of the 2023 European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndrome*. Journal of Clinical Medicine, 2024. **13**(7): p. 188-5
- .2 Santos-Gallego, C.G., B. Picatoste, and J.J. Badimón, *Pathophysiology of acute coronary syndrome*. Curr Atheroscler Rep, 2014. **16**(4): p. 401.
- .3 Daub, S., et al., *CD40/CD40L and Related Signaling Pathways in Cardiovascular Health and Disease-The Pros and Cons for Cardioprotection*. Int J Mol Sci, 2020. **21**.(22)
- .4 Pamukcu, B., et al., *The CD40-CD40L system in cardiovascular disease*. Ann Med, 2011. **43**(5): p. 331-40.
- .5 Lutgens, E., et al., *CD40 and its ligand in atherosclerosis*. Trends Cardiovasc Med, 2007. **17**(4): p. 118-23.
- .6 Heeschen, C., et al., *Soluble CD40 Ligand in Acute Coronary Syndromes*. New England Journal of Medicine, 2003. **348**(12): p. 1104-1111.
- .7 Pereira-da-Silva, T., et al., *Inflammation is associated with the presence and severity of chronic coronary syndrome through soluble CD40 ligand*. Am J Cardiovasc Dis, 2020. **10**(4): p. 329-339.
- .8 Michel, N.A., A. Zirlik, and D. Wolf, *CD40L and its receptors in atherothrombosis—an update*. Frontiers in cardiovascular medicine, 2017. **4**: p. 40.
- .9 Lacy, M., et al., *Cell-specific and divergent roles of the CD40L-CD40 axis in atherosclerotic vascular disease*. Nat Commun, 2021. **12**(1): p. 3754.
- .10 Libby, P., et al., *Atherosclerosis*. Nat Rev Dis Primers, 2019. **5**(1): p. 56.
- .11 Roffi, M., et al., *2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2016. **37**(3): p. 267-315.
- .12 Piepoli, M.F., et al., *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*. Eur Heart J, 2016. **37**(29): p. 2315-2381.
- .13 Thygesen, K., et al., *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)*. J Am Coll Cardiol, 2018. **72**(18): p. 2231-2264.
- .14 Thygesen, K., et al., *Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)*. Eur Heart J, 2019. **40**(3): p. 237-269.

- .15 Martin, S.S., et al., *2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association*. Circulation, 2024. **149**(8): p. e347-e913.
- .16 *Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. Lancet, 2018. **392**(10159): p. 1736-1788.
- .17 Timmis, A., et al., *European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021*. Eur Heart J, 2022. **43**(8): p. 716-799.
- .18 Khan, S.S., et al., *Optimizing prepregnancy cardiovascular health to improve outcomes in pregnant and postpartum individuals and offspring: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation, 2023. **147**(7): p. e76-e91.
- .19 Virani, S.S., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2020. **141**(9): p. e139-e596.
- .20 Benjamin, E.J., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2019. **139**(10): p. e56-e528.
- .21 Hall, M., et al., *Guideline-indicated treatments and diagnostics, GRACE risk score, and survival for non-ST elevation myocardial infarction*. Eur Heart J, 2018. **39**(42): p. 3798-3806.
- .22 Reed, G.W., J.E. Rossi, and C.P. Cannon, *Acute myocardial infarction*. Lancet, 2017. **389**(10065): p. 197-210.
- .23 Arora, S., et al., *Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults Hospitalized With Acute Myocardial Infarction*. Circulation, 2019. **139**(8): p. 1047-1056.
- .24 Roth, G.A., et al., *Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study*. J Am Coll Cardiol, 2021. **76**(25): p. 2982-3021.
- .25 Munnur, R.K., et al., *Cardiac CT: atherosclerosis to acute coronary syndrome*. Cardiovasc Diagn Ther, 2014. **4**(6): p. 430-48.
- .26 Lanza, G.A. and F. Crea, *Acute Coronary Syndromes Without Obstructive Coronary Atherosclerosis*. Circulation: Cardiovascular Interventions, 2014. **7**(3): p. 278-281.
- .27 Waterbury, T.M., et al., *Non-atherosclerotic causes of acute coronary syndromes*. Nat Rev Cardiol, 2020. **17**(4): p. 229-241.
- .28 Jebari-Benslaiman, S., et al., *Pathophysiology of atherosclerosis*. International journal of molecular sciences, 2022. **23**(6): p. 3346.
- .29 Libby, P., P.M. Ridker, and G.K. Hansson, *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis*. Nature, 2011. **473**(7347): p. 317-25.
- .30 Galis, Z.S. and J.J. Khatir, *Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly*. Circ Res, 2002. **90**(3): p. 251-62.
- .31 Furie, B. and B.C. Furie, *Mechanisms of thrombus formation*. N Engl J Med, 2008. **359**(9): p. 938-49.
- .32 Gawaz, M. and S. Vogel, *Platelets in tissue repair: control of apoptosis and interactions with regenerative cells*. Blood, 2013. **122**(15): p. 2550-4.
- .33 Kaplan, Z.S. and S.P. Jackson, *The Role of Platelets in Atherothrombosis*. Hematology, 2011. **2011**(1): p. 51-61.
- .34 Davì, G. and C. Patrono, *Platelet activation and atherothrombosis*. N Engl J Med, 2007. **357**(24): p. 2482-94.
- .35 Ruggeri, Z.M., *Platelets in atherothrombosis*. Nat Med, 2002. **8**(11): p. 1227-34.

- .36 Yellon, D.M. and D.J. Hausenloy, *Myocardial reperfusion injury*. N Engl J Med, 2007. **357**(11): p. 1121-35.
- .37 Jennings, R.B. and K.A. Reimer, *The cell biology of acute myocardial ischemia*. Annu Rev Med, 1991. **42**: p. 225-46.
- .38 Schirone, L., et al., *An Overview of the Molecular Mechanisms Associated with Myocardial Ischemic Injury: State of the Art and Translational Perspectives*. Cells, 2022. **11**(7): p. 1165.
- .39 Libby, P., et al., *Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes*. Circ Res, 2014. **114**(12): p. 1867-79.
- .40 Faxon, D.P. ,et al., *Atherosclerotic Vascular Disease Conference*. Circulation, 2004. **109**(21): p. 2617-2625.
- .41 Weber, C. and H. Noels, *Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options*. Nat Med, 2011. **17**(11): p. 1410-22.
- .42 Owen, D.R., et al., *Imaging of atherosclerosis*. Annu Rev Med, 2011. **62**: p. 25-40.
- .43 Ross, R., *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s*. Nature, 1993. **362**(6423): p. 801-9.
- .44 Yusuf, S., et al., *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. Lancet, 2004. **364**(9438): p. 937-52.
- .45 Byrne, R.A., et al., *2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)*. European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care, 2023. **13**(1): p. 55-161.
- .46 Canto, J.G., et al., *Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality*. Jama, 2012. **307**(8): p. 813-22.
- .47 Braunwald, E., et al., *ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina)*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(7): p. 1366-74.
- .48 Ibanez, B., et al., *2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2018. **39**: p. 119-177.
- .49 Diercks, D.B., et al., *Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative)*. Am J Cardiol, 2006. **97**: p. 437-42.
- .50 Nestelberger, T., et al., *Effect of Definition on Incidence and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction*. J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(13): p. 1558-1568.
- .51 Chapman, A.R., et al., *Long-Term Outcomes in Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury*. Circulation, 2018. **137**(12): p. 1236-1245.
- .52 Lindahl, B., et al., *Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. N Engl J Med, 2000. **343**(16): p. 1139-47.

- .53 Storrow, A.B., et al., *Absolute and relative changes (delta) in troponin I for early diagnosis of myocardial infarction: Results of a prospective multicenter trial* .Clin Biochem, 2015. **48**(4-5): p. 260-7.
- .54 Patel, M.R., et al., *Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) initiative*. Am Heart J, 2006. **152**(4): p. 641-7.
- .55 Kost, G.J., J.D. Kirk, and K. Omand, *A strategy for the use of cardiac injury markers) troponin I and T, creatine kinase-MB mass and isoforms, and myoglobin) in the diagnosis of acute myocardial infarction*. Arch Pathol Lab Med, 1998. **122**(3): p. 245-51.
- .56 Osredkar, J., et al., *Cardiac Troponins I and T as Biomarkers of Cardiomyocyte Injury—Advantages and Disadvantages of Each*. Applied Sciences, 2024. **14**(14): p. 6007.
- .57 Garg, P., et al., *Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin*. Intern Emerg Med, 2017. **12**(2): p. 147-155.
- .58 Chacko ,S., et al., *The role of biomarkers in the diagnosis and risk stratification of acute coronary syndrome*. Future Sci OA, 2018. **4**(1): p. Fso251.
- .59 Gensini, G.G., *A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease*. Am J Cardiol, 1983. **51**(3): p. 606.
- .60 Gibbons, R.J., et al., *ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina)*. Circulation, 1999. **99**(21): p. 2829-48.
- .61 Ndrepepa, G., et al., *Association of coronary atherosclerotic burden with clinical presentation and prognosis in patients with stable and unstable coronary artery disease*. Clin Res Cardiol, 2012. **101**(12): p. 1003-11.
- .62 Knuuti, J., et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*. Eur Heart J, 2020. **41**(3): p. 407-477.
- .63 Collet, J.P., et al., *2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation*. Eur Heart J, 2021. **42**(14): p. 1289-1367.
- .64 Braunwald, E. and D.A. Morrow, *Unstable angina: is it time for a requiem?* Circulation, 2013. **127**(24): p. 2452-7.
- .65 Ellis, S.G., et al., *Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial*. Am Heart J, 2004. **147**(4): p. E16.
- .66 Collet, J.-P., et al., *2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. European heart journal, 2021. **42**(14): p. 1289-1367.
- .67 Members, A.T.F., et al., *Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment*

- elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology*. European Heart Journal, 2008. **29**(23): p. 2909-2945.
- .68 Theofilis, P., et al., *Pathophysiology of Acute Coronary Syndromes-Diagnostic and Treatment Considerations*. Life (Basel), 2023. **13**(7)
 - .69 Virani, S.S., et al., *Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2020. **141**(9): p. e139-e596.
 - .70 Lindholm, D., et al., *Biomarkers and Coronary Lesions Predict Outcomes after Revascularization in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome*. Clin Chem, 2017. **63**(2): p. 573-584.
 - .71 Johnson, K.W., et al., *Artificial Intelligence in Cardiology*. J Am Coll Cardiol, 2018. **71**(23): p. 2668-2679.
 - .72 Libby, P. and G.K. Hansson, *Taming Immune and Inflammatory Responses to Treat Atherosclerosis*. J Am Coll Cardiol, 2018. **71**(2): p. 173-176.
 - .73 Elgueta, R., et al., *Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system*. Immunol Rev, 2009. **229**(1): p. 152-72.
 - .74 Tousoulis, D., et al., *Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes: From bench to bedside*. Cytokine & Growth Factor Reviews :**(4)**17 .2006 ,p. 225-233.
 - .75 Anand, S.X., et al., *Membrane-associated CD40L and sCD40L in atherothrombotic disease*. Thrombosis and haemostasis, 2003. **90**(09): p. 377-384.
 - .76 Schönbeck* RID="*" ID="*" Corresponding author, U. and P. Libby, *The CD40/CD154 receptor/ligand dyad*RID="+" ID="+" Review. Cellular and Molecular Life Sciences CMLS, 2001. **58**: p. 4-43.
 - .77 Murphy, K. and C. Weaver, *Janeway's immunobiology*. 2016: Garland science.
 - .78 Antoniadou, C., et al., *The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis*. Journal of the American College of Cardiology, 2009. **54**(8): p. 669-677.
 - .79 Aloui, C., et al., *The signaling role of CD40 ligand in platelet biology and in platelet component transfusion*. Int J Mol Sci, 2014. **15**(12): p. 22342-6.4
 - .80 van Kooten, C. and J. Banchereau, *CD40-CD40 ligand*. J Leukoc Biol, 2000. **67**(1): p. 2-17.
 - .81 Schönbeck, U. and P. Libby, *CD40 signaling and plaque instability*. Circ Res, 2001. **89**(12): p. 1092-103.
 - .82 Blumberg, N., et al., *An association of soluble CD40 ligand (CD154) with adverse reactions to platelet transfusions*. Transfusion, 2006. **46**(10): p. 1813-21.
 - .83 Lievens, D., et al., *The multi-functionality of CD40L and its receptor CD40 in atherosclerosis*. Thromb Haemost, 2009. **102**(2): p. 206-14.
 - .84 Ma, D.Y. and E.A. Clark, *The role of CD40 and CD154/CD40L in dendritic cells*. Semin Immunol, 2009. **21**(5): p. 265-72.
 - .85 Munroe, M.E., *Functional roles for T cell CD40 in infection and autoimmune disease: the role of CD40 in lymphocyte homeostasis*. Semin Immunol, 2009. **21**(5): p. 283-8.
 - .86 Locksley, R.M., N. Killeen, and M.J. Lenardo, *The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology*. Cell, 2001. **104**(4): p. 487-501.
 - .87 Yacoub, D., et al., *CD154 is released from T-cells by a disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10 (ADAM10) and ADAM17 in a CD40 protein-dependent manner*. J Biol Chem, 2013. **288**(50): p. 36083-93.

- .88 Rahman, M., et al., *Platelet shedding of CD40L is regulated by matrix metalloproteinase-9 in abdominal sepsis*. J Thromb Haemost, 2013. **11**(7): p. 1385-98.
- .89 van Kooten, C. and J. Banchereau, *CD40-CD40 ligand*. Journal of leukocyte biology, 2000. **67**(1): p. 2-17.
- .90 Leroyer, A.S., et al., *CD40 ligand+ microparticles from human atherosclerotic plaques stimulate endothelial proliferation and angiogenesis: a potential mechanism for intraplaque neovascularization*. Journal of the American College of Cardiology, 2008. **52**(16): p. 1302-1311.
- .91 Hassan, G.S., Y. Merhi, and W.M. Mourad, *CD154 and its receptors in inflammatory vascular pathologies*. Trends Immunol, 2009. **30**(4): p. 165-72.
- .92 Grewal, I.S. and R.A. Flavell, *CD40 and CD154 in cell-mediated immunity*. Annu Rev Immunol, 1998. **16**: p. 111-35.
- .93 Henn, V., et al., *The inflammatory action of CD40 ligand (CD154) expressed on activated human platelets is temporally limited by coexpressed CD40*. Blood, 2001. **98**(4): p. 1047-54.
- .94 Lievens, D., et al., *Platelet CD40L mediates thrombotic and inflammatory processes in atherosclerosis*. Blood, 2010. **116**(20): p. 4317-27.
- .95 André, P., et al., *Platelet-derived CD40L: the switch-hitting player of cardiovascular disease*. Circulation, 2002. **106**(8): p. 896-9.
- .96 Ferroni, P., et al., *Biomarkers of platelet activation in acute coronary syndromes*. Thrombosis and Haemostasis : (12)108 .2012 ,p. 1109-1123.
- .97 Cipollone, F., et al., *Association between enhanced soluble CD40L and prothrombotic state in hypercholesterolemia: effects of statin therapy*. Circulation, 2002. **106**(4): p. 399-402.
- .98 Elgueta, R., et al., *Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system*. Immunological Reviews, 2009. **229**(1): p. 152-172.
- .99 Bosmans, L.A., et al., *The CD40-CD40L dyad as immunotherapeutic target in cardiovascular disease*. Journal of cardiovascular translational research, 2021. **14**: p. 13-22.
- .100 Shami, A., et al., *Soluble CD40 Levels in Plasma Are Associated with Cardiovascular Disease and in Carotid Plaques with a Vulnerable Phenotype*. J Stroke, 2021. **23**(3): p. 367-376.
- .101 Tousoulis, D., et al., *Interaction between cytokines and sCD40L in patients with stable and unstable coronary syndromes*. European Journal of Clinical Investigation, 2007. **37**(8): p. 623-628.
- .102 Angeli, F., et al., *Soluble CD40 ligand and outcome in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2022. **60**(1): p. 118-126.
- .103 Daub, S., et al., *CD40/CD40L and related signaling pathways in cardiovascular health and disease—the pros and cons for cardioprotection*. International journal of molecular sciences, 2020. **21**(22): p. 8533.
- .104 Tousoulis, D., et al., *From atherosclerosis to acute coronary syndromes: the role of soluble CD40 ligand*. Trends Cardiovasc Med, 2010. **20**(5): p. 153-64.
- .105 Yan, J.C., et al., *Effect of CD40-CD40 ligand interaction on diacylglycerol-protein kinase C signal transduction pathway and intracellular calcium in cultured human monocytes*. Acta Pharmacol Sin, 2003. **24**(7): p. 687-91.
- .106 Yan, J.C., et al., *The effect of elevated serum soluble CD40 ligand on the prognostic value in patients with acute coronary syndromes*. Clin Chim Acta, 2004. **343**(1-2): p. 155-9.

- .107 Varo, N., et al., *Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes*. Circulation, 2003. **108**(9): p. 1049-1052
- .108 Heeschen, C., et al., *Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes*. New England Journal of Medicine, 2003. **348**(12): p. 1104-1111.
- .109 Nannizzi-Alaimo, L., et al., *Cardiopulmonary Bypass Induces Release of Soluble CD40 Ligand*. Circulation, 2000. **102**(24): p. 2849-2854.
- .110 Koguchi, Y., et al., *Preformed CD40 ligand exists in secretory lysosomes in effector and memory CD4+ T cells and is quickly expressed on the cell surface in an antigen-specific manner*. Blood, 2007. **110**(7): p. 2520-7.
- .111 Kuryk, L., A.W. Møller, and M. Jaderberg, *Quantification and functional evaluation of CD40L production from the adenovirus vector ONCOS-401*. Cancer Gene Ther, 2019. **26**(1-2): p. 26-31.
- .112 Notarangelo, L.D., M. Duse, and A.G. Ugazio, *Immunodeficiency with hyper-IgM (HIM)*. Immunodef Rev, 1992. **3**(2): p. 101-21.
- .113 Liang, Y., et al., *Persistently higher serum sCD40L levels are associated with outcome in septic patients*. BMC Anesthesiology, 2021. **21**(1): p. 26.
- .114 Murugaiyan, G., S. Martin, and B. Saha, *CD-40 induced countercurrent conduits for tumor escape or elimination?* Trends Immunol, 2007. **28**(11): p. 467-73.
- .115 Hock, B.D., et al., *Circulating levels and clinical significance of soluble CD40 in patients with hematologic malignancies*. Cancer, 2006. **106** (10): p. 2148-2157.
- .116 Caggiari, L., et al., *High serum levels of soluble CD40-L in patients with undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: pathogenic and clinical relevance*. Infect Agent Cancer, 2007. **2**: p. 5.
- .117 Huang, J., et al., *Elevated serum soluble CD40 ligand in cancer patients may play an immunosuppressive role*. Blood, 2012. **120**(15): p. 3030-3038.
- .118 Goules, A., et al., *Elevated levels of soluble CD40 ligand (sCD40L) in serum of patients with systemic autoimmune diseases*. Journal of Autoimmunity, 2006. **26**(3): p. 165-171.
- .119 Aoui, C., et al., *The signaling role of CD40 ligand in platelet biology and in platelet component transfusion*. International journal of molecular sciences, 2014. **15**(12): p. 22342-22364.
- .120 Gururajan, P., et al., *Increased serum concentrations of Soluble CD40 Ligand as a prognostic marker in patients with Acute Coronary Syndrome*. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2009. **24**(3): p. 229-233.
- .121 Lutgens, E., et al., *Requirement for CD154 in the progression of atherosclerosis*. Nat Med, 1999. **5**(11): p. 1313-6.
- .122 Boumpas, D.T., et al., *A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis*. Arthritis Rheum, 2003. **48** (3): p. 719-27.
- .123 Byrne, R.A., et al., *2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)*. European Heart Journal, 2023. **44**(38): p. 3720-3826.
- .124 Kott, K.A., et al., *Biobanking for discovery of novel cardiovascular biomarkers using imaging-quantified disease burden: protocol for the longitudinal, prospective, BioHEART-CT cohort study*. BMJ Open, 2019. **9**(9): p. e028649

- .125 Hasdai, D., et al., *A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS)*. (Eur Heart J, 2002. **23**(15): p. 1190-201.
- .126 Picariello, C., et al., *The impact of hypertension on patients with acute coronary syndromes*. Int J Hypertens, 2011. **2011**: p. 563657.
- .127 Konstantinou, K., et al., *Hypertension and patients with acute coronary syndrome: Putting blood pressure levels into perspective*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2019. **21**(8): p. 1135-1143.
- .128 Nomura, O., et al., *Performance of the 0-Hour/1-Hour Algorithm for Diagnosing Myocardial Infarction in Patients With Chest Pain in the Emergency Department - A Systematic Review and Meta-Analysis*. Circ Rep, 2022. **4**(6): p. 241-247.
- .129 Sandoval, Y., et al., *High-Sensitivity Cardiac Troponin and the 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guidelines for the Evaluation and Diagnosis of Acute Chest Pain*. Circulation, 2022. **146**(7): p. 569-581.
- .130 Lowe, G.D., et al., *White blood cell count and haematocrit as predictors of coronary recurrence after myocardial infarction*. Thromb Haemost, 1985. **54**(3): p. 700-3.
- .131 Núñez, J., et al., *Prognostic Value of White Blood Cell Count in Acute Myocardial Infarction: Long-Term Mortality*. Revista Española de Cardiología (English Edition), 2005. **58**(6): p. 631-639.
- .132 Fuchs, I., et al., *Platelet function in patients with acute coronary syndrome (ACS) predicts recurrent ACS*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006. **4**(12): p. 2547-2552.
- .133 Schönbeck, U., et al., *Soluble CD40L and Cardiovascular Risk in Women*. Circulation, 2001. **104**(19): p. 2266-2268.
- .134 Yan, J., et al., *Clinical implications of increased expression of CD40L in patients with acute coronary syndromes*. Chinese medical journal, 2002. **115**(04): p. 491-493.
- .135 Michelson, A.D., et al., *Circulating monocyte-platelet aggregates are a more sensitive marker of in vivo platelet activation than platelet surface P-selectin: studies in baboons, human coronary intervention, and human acute myocardial infarction*. Circulation, 2001. **104**(13): p. 1533-1537.
- .136 André, P., et al., *CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta3 integrin--dependent mechanism*. Nat Med, 2002. **8**(3): p. 247-52.
- .137 Lee, Y., et al., *CD40L activation in circulating platelets in patients with acute coronary syndrome*. Cardiology, 1999. **92**(1): p. 11-6.
- .138 Aksu, F. and S.A. Ahmed, *Gensini Score's Severity and Its Relationship with Risk Factors for Coronary Artery Disease Among Patients Who Underwent Angiography in Somalia's Largest PCI Centre*. Int J Gen Med, 2024. **17**: p. 187-192.
- .139 Kayrak, M., et al., *Plasma concentrations of soluble CD40 ligand in smokers with acute myocardial infarction: a pilot study*. Heart and Vessels, 2011. **26**(2): p. 131-137.

الملحقات

APPENDIX A

استمارة البحث

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

استمارة البحث العلمي:

القيمة الإنذارية لـ CD40L المنحل عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة دون ارتفاع ST
معلومات عامة

البند	التفاصيل
عنوان الدراسة	القيمة الإنذارية لـ CD40L المنحل عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة دون ارتفاع ST
الباحث الرئيسي	طالبة الدكتوراه رهام نوفل
المشرفون	أ. د. تهماني علي، أ. م. د. أحمد رشيد السعدي
المؤسسة	كلية الطب البشري، جامعة دمشق، الجمهورية العربية السورية
1. معلومات المريض	
الرقم التسلسلي	_____
الاسم الثلاثي للمشارك	_____
تاريخ القبول	/ /
تاريخ التخرج (إن وجد)	/ /
العمر	_____ سنة
الجنس	☐ ذكر ☐ أنثى
التدخين	☐ مدخن ☐ غير مدخن ☐ مدخن سابق
رقم الهاتف	_____
2. التشخيص والحالة المرضية	

الحالة المرضية																									
تاريخ التشخيص																									
الاختبار المشخص																									
3. عوامل الخطورة والسوابق المرضية <table border="1"> <thead> <tr> <th>الحالة</th> <th>العامل</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>☐ نعم - ☐ لا</td> <td>سوابق نقص تروية</td> </tr> <tr> <td>☐ نعم - ☐ لا</td> <td>سوابق عائلية لأمراض القلب</td> </tr> <tr> <td>☐ نعم - ☐ لا</td> <td>الداء السكري</td> </tr> <tr> <td>☐ نعم - ☐ لا</td> <td>سوابق احتشاء قلبي</td> </tr> <tr> <td>☐ نعم - ☐ لا</td> <td>ارتفاع الضغط الشرياني</td> </tr> <tr> <td>☐ نعم - ☐ لا</td> <td>سوابق سكتات دماغية</td> </tr> <tr> <td>☐ نعم - ☐ لا</td> <td>حوادث خثارية أخرى</td> </tr> <tr> <td>☐ نعم - ☐ لا</td> <td>إصابات إكليلية سابقة</td> </tr> <tr> <td>☐ نعم - ☐ لا</td> <td>مجازات إكليلية قديمة</td> </tr> <tr> <td>☐ نعم - ☐ لا</td> <td>توسيع إكليلي سابق</td> </tr> <tr> <td>☐ نعم - ☐ لا</td> <td>إجراء قثطرة قلبية سابقاً</td> </tr> </tbody> </table>		الحالة	العامل	☐ نعم - ☐ لا	سوابق نقص تروية	☐ نعم - ☐ لا	سوابق عائلية لأمراض القلب	☐ نعم - ☐ لا	الداء السكري	☐ نعم - ☐ لا	سوابق احتشاء قلبي	☐ نعم - ☐ لا	ارتفاع الضغط الشرياني	☐ نعم - ☐ لا	سوابق سكتات دماغية	☐ نعم - ☐ لا	حوادث خثارية أخرى	☐ نعم - ☐ لا	إصابات إكليلية سابقة	☐ نعم - ☐ لا	مجازات إكليلية قديمة	☐ نعم - ☐ لا	توسيع إكليلي سابق	☐ نعم - ☐ لا	إجراء قثطرة قلبية سابقاً
الحالة	العامل																								
☐ نعم - ☐ لا	سوابق نقص تروية																								
☐ نعم - ☐ لا	سوابق عائلية لأمراض القلب																								
☐ نعم - ☐ لا	الداء السكري																								
☐ نعم - ☐ لا	سوابق احتشاء قلبي																								
☐ نعم - ☐ لا	ارتفاع الضغط الشرياني																								
☐ نعم - ☐ لا	سوابق سكتات دماغية																								
☐ نعم - ☐ لا	حوادث خثارية أخرى																								
☐ نعم - ☐ لا	إصابات إكليلية سابقة																								
☐ نعم - ☐ لا	مجازات إكليلية قديمة																								
☐ نعم - ☐ لا	توسيع إكليلي سابق																								
☐ نعم - ☐ لا	إجراء قثطرة قلبية سابقاً																								
4. الأدوية المستخدمة																									
☐ نعم ☐ لا الجرعة _____ :	ASPIRIN																								
☐ نعم ☐ لا الجرعة _____ :	CLOPIDOGREL																								
_____	أدوية السكري (إن وجدت)																								
_____	أدوية أخرى																								
5. الفحص السريري عند القبول																									
/ملم زئبق	الضغط الشرياني																								

_____ نبضة/دقيقة	معدل النبض
6. نتائج التخطيط الكهربائي للقلب	
☐ نعم ☐ لا	التخطيط طبيعي
☐ نعم ☐ لا	ارتفاع قطعة ST
☐ نعم ☐ لا	انخفاض قطعة ST
☐ نعم ☐ لا	انقلاب موجة T
☐ نعم ☐ لا	وجود موجة Q
7. الفحوصات المخبرية	
() :وحدة القياس _____	SCD40L
_____ %	EF%
_____ ng/mL	TROPONIN
_____ U/L	CK
_____ U/L	CK-MB
_____ mmol/L	NA
_____ mmol/L	K
_____ mg/dL	GLUCOSE
_____ mg/dL	CREATININE
_____ mg/dL	UREA
_____ x10 ⁹ /L	WBC
_____ %	NEUTROPHIL
_____ %	LYMPHOCYTE
_____ x10 ¹² /L	RBC
_____ g/dL	HGB
_____ %	HCT
_____ fL	MCV
_____ x10 ⁹ /L	PLT

_____ fL	MPV
_____ %	PDW
_____ %	PCT
_____ x10 ⁹ /L	IPF

8. نتائج القثطرة الإكليلية	
_____ % :نسبة التضيق	الشريان الإكليلي الأيسر الرئيسي
_____ % :نسبة التضيق	الشريان الأمامي النازل الأيسر (القريب، المتوسط، البعيد)
_____ % :نسبة التضيق	الشريان القطني (1,2)
_____ % :نسبة التضيق	الشريان المنعكس (القريب، الأوسط، البعيد)
_____ % :نسبة التضيق	الشريان الخلفي الجانبي
_____ % :نسبة التضيق	الشريان الهامشي الأساسي 2،
_____ % :نسبة التضيق	الشريان التاجي الأيمن (القريب، الأوسط، البعيد)
_____ % :نسبة التضيق	الشريان الخلفي النازل درجة GENSINI

9. التدبير العلاجي المتخذ بعد إجراء القثطرة	
_____	علاج دوائي
☐ نعم ☐ لا	جراحة
☐ نعم ☐ لا	زرع شبكات (STENTS)

10. المتابعة خلال 72 ساعة	
☐ نعم ☐ لا	تعافي المريض
☐ نعم ☐ لا	حدوث احتشاء شامل مع ارتفاع ST
☐ نعم ☐ لا	المتابعة بعد 6-12 شهرا في حال حدوث وفيات

11. ملاحظات إضافية	

توقيع الطبيب المسؤول: _____ التاريخ: // _____	

Appendix B

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث

أنا الدكتورة رهام نوفل وأقوم ببحث علمي لطبي لصالح كلية الطب البشري في جامعة دمشق. أنت مدعو للمشاركة في دراسة علمية بحثية لمعرفة قيم sCD40L المنحل عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة ولقد تم اختيارك للدخول في الدراسة بعنوان:

(القيمة الإنذارية ل CD40L المنحل عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة دون ارتفاع ST).

"والآن فإن دخولك في الدراسة طوعي تماماً، ولن تتأثر رعايتك الصحية بذلك. جميع المعلومات التي ستعطينا إياها ستكون سرية تماماً. نحن نستخدم هذه المعلومات بدون اسم مع تلك التي نحصل عليها من العديد من المشاركين الآخرين.

يرجى سؤالي إذا كان هناك شيء غير واضح أو كنت تريد معلومات إضافية. سيتم سحب عينة دم محيطي في أنبوب خاص فقط وسيتم أخذها لمعرفة قيمة sCD40L وهو واسم هام بالنسبة لحالتك.

إن موافقتك على الاشتراك في البحث هذا يعني تزويدنا بالمعلومات الضرورية لمتابعة حالتكم الصحية. كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحال المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تدخل دوائي أو استقصائي.

كما أود أن أشير إلى أن المشارك لن يحصل على أي تعويضات أو مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أي تبعات وسينال حقه من العناية الطبية.

وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت، فمن يرغب يرجى التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

الموافقة على المشاركة :

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستتيرة، وأوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر؛ مع ضرورة الإجابة، كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء ومن دون أن يعرضني ذلك لأي ضرر، وعليه أوقع.

الرقم المتسلسل للمشاركة ()

التوقيع

التاريخ / / .

ملاحظة

بالنسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلته.

دمشق في / / .

د. رهام نوفل رقم الجوال

Appendix C

البروتوكول المتبع في إجراء معايرة sCD40L وفقاً لبروتوكول الشركة ال مصنعة Raybiotech

مجموعة Ray Bio® Human CD40L ELISA هي مقايضة مناعية مرتبطة بالإنزيم تُستخدم في المختبر للقياس الكمي لـ CD40L البشري في مصل الدم والبلازما (EDTA أو الهيبارين). يعتمد هذا الاختبار على جسم مضاد خاص بـ CD40L البشري مطلي على لوحة تحتوي على 96 بئرًا. يتم إدخال المعايير والعينات في الآبار، ويرتبط CD40L الموجود في العينة بالآبار بواسطة الجسم المضاد المثبت عليها.

بعد غسل الآبار، يضاف الجسم المضاد لـ CD40L البشري المترابط بالبيوتين. بعد إزالة الأجسام المضادة غير المرتبطة، يتم إضافة مركب streptavidin HRP-conjugated إلى الآبار. يتم غسل الآبار مجدداً، ثم يضاف محلول الركيزة TMB لتطويع اللون، والذي يتناسب مع كمية CD40L المرتبطة. يغير محلول الإيقاف اللون من الأزرق إلى الأصفر، ويُقاس شدة اللون عند 450 نانومتر.

التخزين:

يمكن تخزين المجموعة كاملة في درجة حرارة -20 درجة مئوية لمدة تصل إلى عام واحد من تاريخ الشحن. يجب تجنب دورات التجميد والذوبان المتكررة. يمكن تخزين المجموعة عند 4 درجات مئوية لمدة تصل إلى 6 أشهر. وللتخزين طويل الأمد، يوصى بالتخزين عند درجة حرارة -80 درجة مئوية.

Component	Size / Description	Storage / Stability After Preparation
CD40L Microplate (Item A)	96 wells (12 strips x 8 wells) coated with anti-Human CD40L.	1 month at 4°C*
Wash Buffer Concentrate (20X) (Item B)	25 ml of 20X concentrated solution.	1 month at 4°C
Standard Protein (Item C)	2 vials of Human CD40L. 1 vial is enough to run each standard in duplicate.	1 week at -80°C
Detection Antibody CD40L (Item F)	2 vials of biotinylated anti-Human CD40L. Each vial is enough to assay half the microplate.	5 days at 4°C
HRP-Streptavidin Concentrate (Item G)	200 µl 600X concentrated HRP-conjugated streptavidin.	Do not store and reuse.
TMB One-Step Substrate Reagent (Item H)	12 ml of 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) in buffer solution.	N/A
Stop Solution (Item I)	8 ml of 0.2 M sulfuric acid.	N/A
Assay Diluent A (Item D)	30 ml of diluent buffer, 0.09% sodium azide as preservative.	N/A
Assay Diluent B (Item E)	15 ml of 5X concentrated buffer.	1 month at 4°C

طرق تحضير الكواشف:

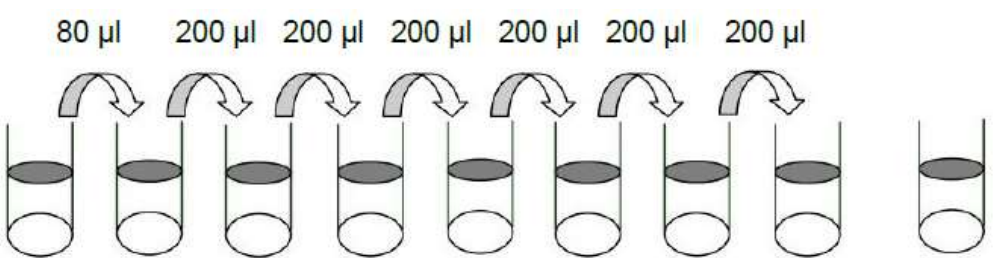
1. ضع جميع الكواشف والعينات في درجة حرارة الغرفة (18-25 درجة مئوية) قبل الاستخدام.
2. يجب تمديد الكاشف B (العلبة E) بمقدار 5 أضعاف باستخدام ماء منزوع الأيونات أو ماء مقطر قبل الاستخدام.
3. تمديد العينة: استخدم المخفف A (البند D) لتخفيف عينات المصل والبلازما. التمديد الموصى به للمصل والبلازما العادية هو 3 أضعاف.
- ملاحظة: قد تختلف مستويات CD40L بين العينات المختلفة. يجب تحديد عوامل التمديد لكل عينة من قبل الباحث.
4. إعداد العياري:
- قم بتدوير العلبة C لفترة وجيزة، ثم أضف 400 ميكرو لتر من المخفف A (لعينات المصل/البلازما) إلى العلبة C لتحضير معيار بتركيز 50 نانوجرام/مل. امزج جيدًا حتى يذوب المسحوق تمامًا.

- أضع 80 µg/L من CD40L القياسي من العلبة C إلى أنبوب يحتوي على 586.7 µg/L من المخفف A أو B لتحضير محلول معياري بتركيز 6000 بيكوغرام/مل.

a. أضع 400 µg/L من المخفف A أو المخفف B المحضر (X1) إلى كل أنبوب لاستخدامه في سلسلة التمديدات.

b. امزج كل أنبوب جيداً قبل النقل إلى الأنبوب التالي.

c. استخدم المخفف A أو B كمعيار صفري (0 بيكوغرام/مل).



		Std1	Std2	Std3	Std4	Std5	Std6	Std7	Zero Standard
Diluent volume	Item C + 400 µl	586.7 µl	400 µl	400 µl	400 µl	400 µl	400 µl	400 µl	400 µl
Conc.	50 ng/ml	6000 pg/ml	2000 pg/ml	666.7 pg/ml	222.2 pg/ml	74.07 pg/ml	24.6 pg/ml	8.23 pg/ml	0 pg/ml

1- إذا كان مركز الغسيل (X20) (العنصر B يحتوي على بلورات مرئية ، فقم بالتدفئة إلى درجة حرارة الغرفة

واخلطها برفق حتى تذوب مدد 20 مل من محلول الغسيل المركز في ماء منزوع الأيونات أو ماء مقطر

للحصول على 400 مل من X Wash Buffer1.

2- قم بتدوير قارورة الكشف عن الأجسام المضادة (العلبة F) لفترة وجيزة قبل الاستخدام. أضع 100

µg/L من X1 الممدد B (العلبة E) في الفيل لإعداد تركيز الأجسام المضادة للكشف. امزج لأعلى

ولأسفل للخلط برفق (يمكن تخزين المركز عند 4 درجات مئوية لمدة 5 أيام). يجب تمديد الجسم المضاد

المركز للكشف 80 ضعفاً باستخدام X Assay Diluent B1 (العنصر E) واستخدامه في الخطوة 5 من

الجزء السادس من إجراء الفحص.

3- قم بتدوير قنينة التركيز HRP-streptavidin لفترة وجيزة (العلبة G) والماصة لأعلى ولأسفل لخلطها برفق قبل الاستخدام، حيث قد تتشكل الرواسب أثناء التخزين. يجب تخفيف تركيز RP-streptavidin بمقدار 600 مرة باستخدام X Assay Diluent B1 (العلبة E).

على سبيل المثال: قم بتدوير القارورة لفترة وجيزة (العنصر G) والماصة لأعلى ولأسفل للخلط برفق. أضف 20 µg/L من تركيز HRP-streptavidin في أنبوب مع 12 مل X Assay Diluent B1 لتحضير محلول HRP-streptavidin المخفف 600 أضعاف (لا تقم بتخزين المحلول المخفف لاستخدام في اليوم التالي). امزج جيداً.

طريقة العمل:

1. وضع جميع الكواشف والعينات إلى درجة حرارة الغرفة (18-25 درجة مئوية) قبل الاستخدام. يوصى بتشغيل جميع المعايير والعينات في duplicate على الأقل.

2. قم بتسمية 8 آبار قابلة للإزالة بما يتناسب مع تجربتك.

3. أضف 100 µg/L من العياري (انظر الخطوة 3 من إعداد الكاشف) والعينات في الآبار المناسبة. قم بتغطية الآبار واحتضانها لمدة 2.5 ساعة في درجة حرارة الغرفة مع اهتزاز لطيف.

4. اغسل 4 مرات بمحلول غسيل X1 wash solution. اغسل بملء كل بئر Wash Buffer (300 µg/L) باستخدام ماصة متعددة القنوات أو عازل أتوماتيكي. تعتبر الإزالة الكاملة للسائل في كل خطوة ضرورية للأداء الجيد. بعد الغسل الأخير، قم بإزالة أي مخزن غسيل متبق عن طريق الشفط أو الصب. اقلب اللوحة وامسحها بمناشف ورقية نظيفة.

5. إضافة 100 µg/L من X1 الجسم المضاد بالبيوتين ال محضر biotinylated antibody (الخطوة 6 تحضير الكاشف) لكل بئر. ثم حضن لمدة ساعة في درجة حرارة الغرفة مع اهتزاز لطيف.

6. تجاهل الحل. كرر الغسل كما في الخطوة 4.

7. أضف 100 µg/L من محلول ستربتافيدين المحضر (streptavidin) (انظر الخطوة 7 من إعداد الكاشف) لكل بئر. ثم حضن لمدة 45 دقيقة في درجة حرارة الغرفة مع اهتزاز لطيف.

8. كرر الغسل كما في الخطوة 4.

9. أضف 100 µg/L من TMB خطوة واحدة substrate reagent (العلبة H) لكل بئر. حضن لمدة 30 دقيقة في درجة حرارة الغرفة في الظلام مع اهتزاز لطيف.

10. أضف 50 µg/L من StoP Soulation (العلبة I) لكل بئر. اقرأ على الفور عند 450 نانومتر.

ملخص إجراءات الفحص:

1. تحضير جميع الكواشف والعينات والمعايير حسب التعليمات.

2. أضف 100 µg/L معياري أو عينة لكل بئر. احتضان 2.5 ساعة في درجة حرارة الغرفة.

3. إضافة 100 µg/L من الجسم المضاد البيوتين المحضر Biotin antibodies لكل بئر. احتضان لمدة ساعة في درجة حرارة الغرفة.

4. أضف 100 µg/L من محلول ستربتافيدين المحضر Streptavidin. احتضان 45 دقيقة في درجة حرارة الغرفة.

5. أضف 100 µg/L من مادة كاشف الركيزة بخطوة واحدة TMB إلى كل بئر. احتضان 30 دقيقة في درجة حرارة الغرفة.

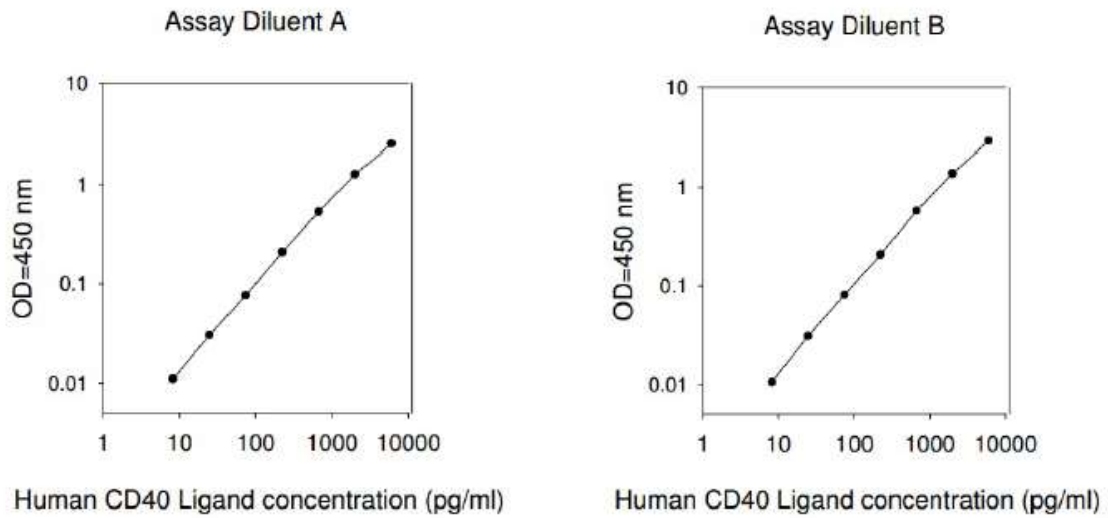
6. أضف 50 µg/L من محلول الإيقاف لكل بئر. اقرأ على الفور عند 450 نانومتر.

حساب النتائج:

احسب متوسط الامتصاصية لكل مجموعة من العياري و الكونترول والعينات، واطرح متوسط الكثافة البصرية القياسية الصفريّة. ارسم المنحنى القياسي على ورق رسم بياني لوغاريتمي أو باستخدام برنامج رسم سيجما، مع التركيز القياسي على المحور x والامتصاصية على المحور y. ارسم أفضل خط مستقيم من خلال النقاط القياسية.

البيانات النمذجية:

هذه المنحنيات القياسية هي للإيضاح فقط. يجب إجراء منحنى قياسي مع كل اختبار.



الحساسية

تم تحديد الحد الأدنى للكمية التي يمكن اكتشافها من CD40L البشري لتكون 6 بيكوغرام / مل.

يتم تعريف الحد الأدنى من الجرعة التي يمكن اكتشافها على أنها تركيز المادة التحليلية مما يؤدي إلى امتصاص

يزيد بمقدار 2 انحراف معياري عن الانحراف المعياري الفارغ (المخزن المؤقت المخفف).

Abstract

CD40Ligand is a protein of the tumor necrosis factor family, its expression has been described mainly on platelets and immune cells. The soluble fraction of CD40L has been identified in the peripheral circulation after its secretion from activated platelets, which has given it biological activity for its participation in the thrombotic and inflammatory processes, which is the main cause of acute coronary syndrome upon endothelial rupture .

This study aimed to evaluate the diagnostic and prognostic value of soluble CD40 ligand (sCD40L) in acute coronary syndrome (ACS). A prospective cohort study was conducted on 128 ACS patients (70 NSTEMI and 58 STEMI) and 30 healthy controls. sCD40L levels were measured using ELISA, and their relationship with clinical and laboratory variables was analyzed .

Results showed a significant increase in sCD40L levels in ACS patients compared to healthy controls (45.75 vs 17.14 ng/mL, $p<0.001$), with higher levels in STEMI compared to NSTEMI (68.5 vs 26.9 ng/mL, $p<0.0001$). Cut-off values of 8 ng/mL for differentiating between ACS and normal state, and 32 ng/mL for differentiating between STEMI and NSTEMI were determined. sCD40L showed a positive correlation with white blood cell count ($r=0.351$, $p<0.001$) and platelet count ($r=0.307$, $p<0.001$). In multivariate regression analysis, sCD40L was the strongest independent predictor of STEMI. A predictive model combining sCD40L and white blood cell count was developed, with a predictive accuracy of 76.7%. No correlation was found between sCD40L and the Gensini score for coronary artery stenosis severity. sCD40L demonstrated a higher predictive ability than troponin and CK-MB in diagnosing ACS. The study concluded that sCD40L represents a promising biomarker for early diagnosis and prediction of ACS severity, with potential use in differentiating between STEMI and NSTEMI and guiding therapeutic decisions.

Keywords: Soluble CD40 Ligand, Acute Coronary Syndrome, Acute Coronary Syndrome with ST Elevation, Acute Coronary Syndrome Without ST Elevation, Thrombosis, Atherosclerosis, Inflammation

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Laboratory Medicine



Prognostic Value of Soluble CD40L in Patients with Acute Coronary Syndrome without ST Elevation

**A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the degree of Doctor of Philosophy in the field of Immunology
and Hematology**

By
Reham Ali Nofal

Supervision
Prof. Tahani Ali
Professor of Hematology
and Blood Transfusion

Co-Advisor:
Asst. Prof. Ahmed Rashid Al-Saadi
Assistant Professor
of Cardiology

2024