



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

مستويات تروبونين I القلبي للتنبؤ بخطر الوفاة لدى مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة

Cardiac- specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير" في الامراض الباطنه

برئاسة

الأستاذ الدكتور

راند ابو حرب

بإشراف

المدرس الدكتور

محمد أمين الخطيب

إعداد طالب الدراسات العليا

د. أيمن موسى السعيد

العام 2016-2017

الباب الاول :القسم النظري

1- المتلازمة الإكليلية الحادة الوبائيات والانتشار والتصنيف:

2- الفيزيولوجيا المرضية للمتلازمة الإكليلية الحادة:

3- الأسباب :

المتلازمة الإكليلية الحادة

1- الوبائيات والانتشار:

تعتبر المتلازمة الإكليلية الحادة من أكثر الأمراض التي تسبب العجز والتكلفة الاقتصادية الأعلى بين مختلف الأمراض في العالم¹. وتعتبر من أشيع الأمراض وأخطرها وأكثرها إزمناً وتهديداً للحياة^{1,2}. وفق التقديرات؛ فإن حوالي نصف الذكور وثلث الإناث في الولايات المتحدة سيتطور لديهم بعض من تظاهرات الداء القلبي الإكليلي كما يتعرض شخص كل 29 ثانية عالمياً لإحتشاء عضلة قلبية حاد، ويموت شخص بإحتشاء حاد كل دقيقة^{1,2,3}. يعتبر الداء القلبي الإكليلي المسبب الأول للمراضة والوفيات في الدول المتقدمة وعالمياً، ، وفي دراسة سويدية تبين أن معدل الوقوع 66 حالة لكل 100 ألف شخص سنوياً ويتراوح معدل الوفيات ضمن المشفى بين 6 - 14 % وهو يتأثر بعدد من العوامل: العمر-تصنيف كيليبي-التأخر الزمني حتى بدء العلاج-نمط العلاج-سوابق احتشاء عضلة قلبية-الداء السكري-قصور الكلية-عدد الأوعية الإكليلية المصابة-الوظيفة الانقباضية-نمط المعالجة.

يقدر عدد المصابين بإحتشاء العضلة القلبية الحاد بحوالي 865 ألف مواطن أمريكي في العام، معظم هؤلاء المرضى كان لديهم احتشاء عضلة قلبية غير مترافق مع ارتفاع الشدفة ST

2- تتضمن المتلازمة الإكليلية الحادة ثلاث أمراض هي :

1- خناق صدر غير مستقر Unstable Angina

2- إحتشاء العضلة القلبية الغير مترافق مع ارتفاع ST NON STEMI

3- إحتشاء العضلة القلبية المترافق مع ارتفاع الشدفة ST STEMI

UA	NSTEMI	STEMI	الخثار الشرياني
غير كامل	غير كامل	كامل	
أعراض خناقية قد تأتي على الراحة تستمر عادة أقل من ثلاثين دقيقة	أعراض خناقية قد تأتي على الراحة تستمر عادة أقل من ثلاثين دقيقة.	الأعراض تأتي على الراحة وتستمر أكثر من ثلاثين دقيقة	الأعراض السريرية
تزحل ST نحو الأسفل أو انقلاب T او طبيعي	تزحل ST نحو الأسفل أو انقلاب T او طبيعي	ارتفاع ST أو حصار غصن أيسر حديث	التبدلات التخطيطية
--	++	+++	التربونين القلبي

خناق الصدر المستقر

التعريف والالية الامراضية:

يتميز عادة بنوب ألم صدري متكررة نتيجة عدم توازن عكوس بين التروية ومتطلبات العضلة القلبية يتعرض عادة بالجهد الفيزيائي أو الانفعال النفسي أو قد يكون عفوي، ونوب الاقفار هذه تترافق عادة مع ألم صدري أو ما يسمى بالذبحة القلبية. ويتظاهر الداء القلبي الاكليلي المستقر نتيجة عدة اليات وهي:

1. انسداد عصائدي للشرايين الاكليلية
2. تشنج موضع او منتشر لشرايين عصائدية او طبيعية
3. سوء وظيفة الأوعية الدقيقة
4. سوء وظيفة البطين الايسر المترافق مع عضل قلبي مسبوت. وهذه الاليات تكون وحيدة أو مشتركة

السمات الأساسية للداء الإكليلي المستقر

الآلية المرضية : تبدلات تشريحية أو وظيفية بالشرابين الإكليلية أو الدوارن المجهري

القصة السريرية: اعراض مستقرة أو لا عرضي مع متلازمة إكليلية حادة أحيانا

التظاهرات السريرية:

خناق صدر محرض بالجهد يحدث بسبب: تضيقات شرايين إكليلية - سوء وظيفة بطانية-
تقبض وعائي في مكان تضيق

الوبائيات:

الداء الإكليلي المستقر متعدد العوامل ويصعب تحديد معدلات الوقوع ومعدلات الانتشار وذلك تبعا للدراسات المختلفة حيث أن التشخيص يعتمد على المقاربة السريرية. يختلف معدل الانتشار حسب العمر في كلا الجنسين فيزداد من 5 - 7% لدى النساء ذوات الأعمار بين 45 و 64 إلى 10 - 12 % لدى النساء ذوات الأعمار بين ال 65 وال 85 ومن 4 - 7% لدى الرجال ذوي الأعمار بين 45 و 64 إلى 12 - 14 % لدى الرجال ذوي الأعمار بين 65 و 84 ، وبشكل مهم فإن الذبحة أشيع لدى النساء متوسطات الأعمار منه عند الرجال ولكن في الأعمار المتقدمة الأمر معكوس 3 .

التشخيص والتقييم:

يشتمل التقييم السريري والتقييم المخبري والاستقصاءات القلبية النوعية مثل اختبار الجهد وتصوير الشرايين الإكليلية. وتستعمل هذه الاستقصاءات اما لتأكيد التشخيص لمرضى لديهم الداء الإكليلي محتمل، ولتحديد الانذار للمرضى الذين لديهم داء إكليلي مثبتا وتقييم فعالية المعالجة.

الأعراض والعلامات:

تبقى القصة السريرية المفصلة حجر الزاوية في تشخيص الداء الاكليلي، ويكمن وضع التشخيص في معظم المرضى اعتمادا على قصة سريرية مفصلة لوحدها، مع ذلك تعتبر الاستقصاءات الموضوعية والفحص الفيزيائي ايضا مهمة لاثبات التشخيص او نفي التشخيص الاخرى او تحديد شدة الإصابة. ويمكن اعتبار المكان والمدة ونمط الألم وارتباط الألم مع الجهد والعوامل المحرصة او المخففة الاخرى

السمات الأساسية لعدم الارتياح ذو المنشأ القلبي (الذبحة الصدرية)

عدم الارتياح قلبي المنشأ يتوضع عادة خلف القص ولكن يمكن ان يتوضع في اي مكان بين الشرسوف والحنك وحتى الاسنان والذراعين والاصابع وبين الكتفين، ويوصف عادة على انه حس ضغط أو ثقل أو احساس حارق أو عاصر.

الاعراض اشد مع استمرار الجهد أو زيادة شدته كما هو عند صعود منحدر أو جو بارد ويزول بسرعة عند زوال العامل المحرض. يعتبر ترقى الأعراض بعد وجبة دسمة أو صعود منحدر من المظاهر الكلاسيكية،

ويمكن ان يخف الألم الصدري مع استمرار الجهد (المشي ضمن الخناق) أو بعد إعادة الجهد (التحمية للخناق)،

يريح النتترات الشدقي أو تحت اللسان الألم الصدري بشكل سريع، ان عتبة الخناق تختلف من يوم الى يوم أو حتى ضمن اليوم نفسه.

التصنيف التقليدي السريري للألم الصدري

1- الخناق الوصفي: تتواجد فيه الصفات الثلاث التالية: عدم ارتياح خلف القص بمدة ونمط

محدد_ يتحرض بالجهد الفيزيائي او الشدة النفسية يخف بالراحة أو بالنتترات خلال دقائق

2- الخناق غير الوصفي: فيه صفتين فقط من الصفات السابقة

3- الألم غير الخناقي : لا يشتمل او فيه صفة واحدة من الصفات الثلاث من الافضل ان نسأل

المريض عن عدم ارتياح أكثر منه عن ألم لان كثير من المرضى لا يحسون بألم،

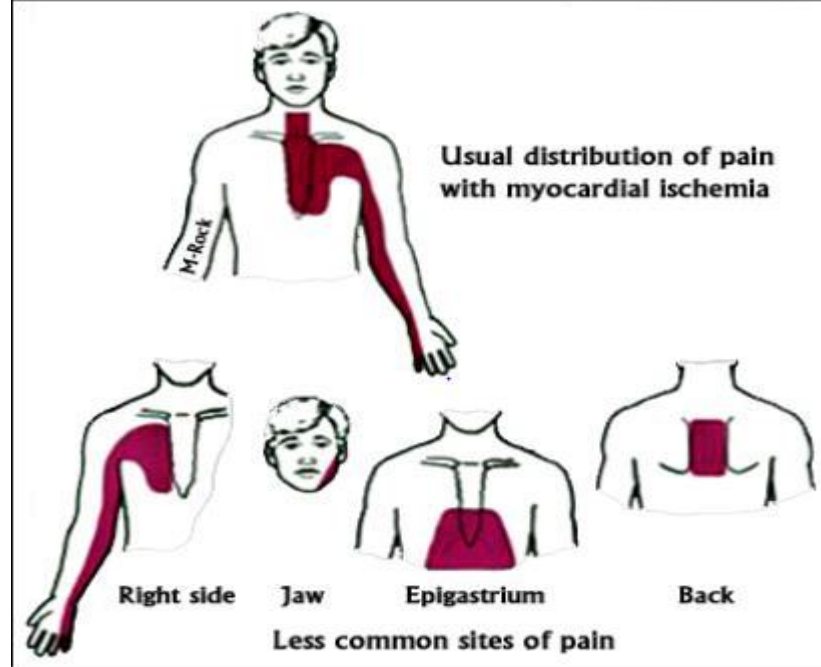
وربما يترافق هذا الألم مع زلة تنفسية او اعراض اقل نوعية مثل التعب العام أو الاعياء او

احساس حارق، حتى انه من الممكن ان تكون الزلة التنفسية العرض الوحيد للداء الاكليلي

ويصعب هنا التمييز عن الامراض الرئوية.مدة عدم الارتياح قصيرة وليس أكثر من 10 دقائق

في معظم الاحيان، لكن عادة لا يكون الألم الصدري الذي يستمر ثواني فقط خناقي. ويتميز

أيضا بالعلاقة مع الجهد وبعض الفعاليات الفيزيائية المحددة أو الانفعالات العاطفية،



نقص التروية الصامت والاحتشاء:

بعض مرضى الداء السكري لديهم تقدير غير جيد للألم الخنقي والذي يمكن أن ينتج عنه أعراض غير وصفية أو نقص تروية صامت أو حتى احتشاء صامت. الخناق الصامت عند مرضى السكري يعتقد أنه مسبب جزئياً على الأقل بإزالة التعصيب الودي للقلب ما يدعم هذه الفرضية ملاحظة ان قبط $\text{metaiodobenzylganidine (MIBG)}$ مشابه للنورايبينفرين ينقص عند مرضى السكري مع نقص تروية صامت من مكونات نقص تقدير نقص التروية القلبية هو ان مرضى السكري لديهم تطاول في عتبة إدراك الخناق أثناء اختبار الجهد. وهذه تعني الزمن من بداية تبدلات نقص التروية على تخطيط القلب الكهربائي إلى الزمن الذي تبدأ عنده الأعراض الخناقية. السكريين لديهم زيادة في تكرار حدوث ترحلات القطعة ST الصامت وشذوذات التروية الإكليلية خلال ال stress testing ومن هنا تم اعتبار السكري كمكافئ لداء الشرايين الإكليلية حيث اعتبر كل من The National Cholesterol Education Program الصادر في الولايات المتحدة والتوصيات الأوروبية أن الداء السكري النمط الثاني مكافئ لداء الشرايين الإكليلية، لذلك تم رفعه إلى درجة المجموعة الأعلى خطورة 19 .

وجد في دراسة فرامينغهام Framingham Heart Study أن وجود الداء السكري يضاعف الخطورة القلبية الوعائية المعدلة بالعمر مرتين عند الرجال ويضاعفه ثلاث مرات عند النساء الداء السكري يبقى عامل خطر كبير ومستقل بالإضافة لعوامل الخطر الأخرى (العمر المتقدم - ارتفاع الضغط الشرياني - التدخين - ارتفاع الكوليسترول - ضخامة البطن الأيسر) باستخدام التعريف العريض لل CHD فإن العمر الذي يصنف عنده مريض السكري أنهم عاليو الخطورة هو 41 سنة للرجال و 48 سنة للإناث.

خناق الصدر غير المستقر وإحتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع ST - NSTEMI - UA :

- من الصعب سريريا اوحتى بواسطة تصوير الاوعيه الاكليلية التمييز بين مرضى UA و NSTEMI بشكل مبدئي.
- هؤلاء المرضى لديهم عادة خثرة سادة بشكل جزئي أو متقطع. هاتان المتلازمتان الإكليليتان (إحتشاء أو خناق غير مستقر) قد تأتيا بأعراض وتبدلات تخطيطية متشابهة. التظاهرات السريرية قد تتماشى مع الطبيعة الديناميكية لتشكل الخثرة و زوالها⁸.
- تخطيط القلب يبيدي مجالاً واسعاً من الموجودات تتضمن: طبيعى، تبدلات ST و T صغرى غير نوعية وتزحل ST للأسفل وانقلاب T. كما أن ارتفاع أحد الواسمات القلبية يميز NSTEMI عن UA وله قيمة إضافية إلى جانب ECG.

التعريف:

متلازمة سريرية تعتبر جزءا من المتلازمة الاكليلية الحادة والسبب غالبا هو التصلب العصيدي ولكن ليس دائما، ويتوافق مع خطر قلبي للموت القلبي والحوادث القلبية. ويعتبر خناق الصدر غير المستقر والاحتشاء بدون ارتفاع ST متلازمتين سريريتين متشابهتين من حيث الالية الامراضية والتظاهر السريري لكن مختلفتين بالشدة، حيث أن الاقفار القلبي في الاحتشاء يكون شديد لدرجة أن يسبب أذية قلبية وتحرر الخمائر القلبية مثل التربونين والكرياتنين كيناز ويتم تشخيص خناق الصدر غير المستقر باستمرار وجود الأنزيمات الواسمه للنخر القلبي ضمن الحدود الطبيعية وعدم ارتفاعها وذلك خلال المعاييرة بفاصل 6 ساعات.

الالية الامراضية:

اضطراب توازن بين التزويد القلبي بالأكسجين والحاجة وهما متلازمتين سريرتين وليست تشخيص محدد والاسباب موضحة كالتالي:

- 1- خثرة أو صمة خثرية تأتي من عسيده متقرحة
- 2- انسداد ميكانيكي ناتج عن تشنج اكليلي بالشرابين الاكليلية
- 3- انسداد ميكانيكي ناجم عن ترقى الانسداد بالعصيدة
- 4- التهاب الشريان الاكليلي
- 5- تسلخ الشريان الاكليلي ومن الممكن أن يجتمع أكثر من سبب لدى المريض الواحد

التظاهرات السريرية:

- 1- يوجد 3 تظاهرات اساسية للحناق غير المستقر:
حناق الصدر على الراحة: حناق الصدر الذي يحدث على الراحة الذي يستمر أكثر من 20 دقيقة
 - 2 - حناق الصدر حديث العهد: منذ أقل من شهرين- بشدة على الأقل 3 وفق التصنيف الكندي لحناق الصدر
 - 3- الحناق المترقي: حناق مشخص سابقا وحاليا لدى المريض زيادة في المدة والشدة والتواتر. زيادة في شدة الحناق درجة واحدة على الأقل وفق التصنيف الكندي
- التدبير: يبدأ تحديد الخطوره عند هؤلاء المرضى من لحظه بدء الاعراض ومن ثم تستمر العمله لكشف المرضى مرتفعي الخطوره لتطور الحوادث الحناقيه في المستقبل او سوء النتائج والانذار
- يفيد تحديد الخطوره في 1- اختيار مكان العناية (وحده العناية المشدده،وحده المراقبه ،او كمريض خارجي) 2- تحديد طريقه المعالجه سواء كانت المحافظه او التداخلية
 - يتم تحديد الخطوره (منخفضه ،متوسطه'عاليه) بواسطه TIMI RISK SCORE الذي طوره ANTMAN وزملاؤه .
 - يرتبط ارتفاع معيار الخطر لTIMI بزياده عدد الحواث القلبيه خلال 14 يوم (الوفاة،تكررااحتشاء ،' نقص ترويه متكرر شديد يتطلب اعاده الترويه)
- يمكن تقسيمه إلى التقييم المبدئي والتدبير-العناية ضمن المشفى المبكرة-إجراءات إعادة التروية -العناية ضمن المشفى المتأخرة وتخريج المريض والعناية بعد تخريج المريض

- ارتفاع التروبونين/القلبي يدل على خطورة عالية لتطور حوادث قلبية كبرى وعلى فائدة من اتخاذ إستراتيجية غازية.

- ارتفاع التروبونينات يدل على تنخر قلبي على الرغم من أن أسباب أخرى عديدة غير ACS ترفع الواسمات (مثلاً التهاب العضلة القلبية، قصور القلب، الصمة الرئوية^{8,9})

العصيدة غير المستقرة

مع ازدياد اللب الشحمي للويحه وتجمع البالعات خاصه على الجانب القريب من اللمعه فانه يزداد خطر تمزق الغلاله الليفيه للعصيدة وخطر التعرض لمحتويات العصيدة المؤهبة للخطر

ان هذا الضعف في اللويحه يبدو اكثر تواردا في التضيق المتوسط منه في التضيق الشديد ونظريا فان الافه المضيقه للشريان بشكل متوسط تتعرض لقوه مطبقه على حوافها اكثر من الافه المسببه لتضيق قريب من الانسداد الكامل

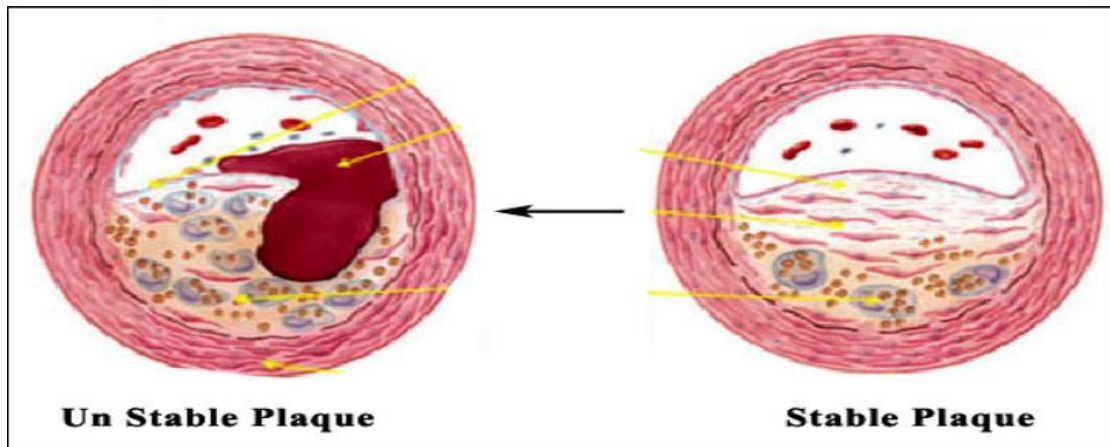
بالاضافه الى الترقق في الغلاله الليفيه ودرجه الارتشاح الالتهابي فان الالوعيه المغذيه تزداد حوالي اربعة اضعاف في اللويحه المتمزقه

ليس من الواضح بشكل كامل لماذا تتحول الافه الاكليليه من لويحه عصيديه ليفيه غير عرضيه الى افه ذات خطوره عاليه للتمزق مع غلاله ليفيه رقيقه ولب متنخر غني بالشحم

في اللويحه غير المستقره يشكل اللب المتنخر الغني بالشحم 30% - 50% من مساحه اللويحه الكليه بينما يشكل 20% في معظم اللويحات المستقره

في دراسات نسيجييه على عينات عصائد مستاصله من مرضى سكريين وغير سكريين وجد ان النسيج الاكليلي عند المرضى السكريين يحتوي كميته اكبر من العصائد الغنيه بالشحوم وغزو اكبر بالبالعات وهذا ما يترافق مع خطوره اكبر للتمزق

بينما اللويحات التي تتميز بنسيج ليفي كثيف وعدد قليل من الخلايا الرغويه تعتبر اكثر استقرارا واقل قابليه للتمزق



يستعمل تصنيف الجمعية الكندية لأمراض القلب بشكل واسع لتصنيف خناق الصدر ولتحديد العتبة التي يحدث فيها الألم الصدري:

الدرجة الاولى	لاتحدد بالنشاط الاعتيادي حيث انه لا يتعرض الخناق الصدري بالمشي وصعود الدرج لكن يتعرض بالجهد الشديد او السريع او بالمشي المديد
الدرجة الثانية	تحدد بسيط بالنشاط الاعتيادي حيث انه يتعرض الخناق الصدري عند صعود طابق او طابقين او بعد وجبه دسمه او بالطقس البارد او بالانفعال العاطفي أو مشي اعتيادي لمسافة اكثر من طابق او عند عبور اكثر من بنائين
الدرجة الثالثة	تحدد واضح بالنشاط الاعتيادي حيث يتعرض الخناق الصدري عند صعود طابق واحد او عند عبور بناء او بنائين
الدرجة الرابعة	تحدد شديد و لا يستطيع المريض ان يقوم بأي مجهود ,واحيانا الخناق على الراحة

تقييم الانذار و الخطورة عند مرضى UA- NSTEMI يكون بواسطة TIMI Risk Score

TIMI Risk Score For Patients With UA/NSTEMI

المتغير النقاط	النقاط
عمر ≤ 65 سنة	1
≤ 3 عوامل خطورة: قصة عائلية لـ CAD (رجال < 55 سنة، نساء < 65) ارتفاع ضغط شرياني داء سكري فرط كوليسترول مدخن حالي	1
استعمال أسبرين خلال آخر (7) أيام	1
أعراض شديدة/ حديثة لحناق صدر ك نوبتي حنق صدر خلال آخر 24 ساعة	1
ارتفاع الواسمات القلبية CK-MB أو التروبونين "النوعي للقلب"	1
ترحل $ST \leq 0.5$ ملم للأعلى عابر لأقل من (20) دقيقة يعامل كترحل ST للأسفل وهو عالي الخطورة، أو ترحل ST للأعلى ≤ 1 ملم يضع المرضى في تصنيف وعلاج مرضى STEMI.	1
تضييق إكليلي سابق $< 50\%$.	1

TIMI Risk Score For Patients With UA/NSTEMI

حالة الخطر	الـ TIMI score المحسوب
%5	0 أو 1 منخفضة
%8	2 منخفضة
%13	3 متوسطة
%20	4 متوسطة
%26	5 عالي

إحتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع ST STEMI:

إن ترحل وصلة ST للأعلى يشير إلى أذية مستمرة وشاملة للجدار، وفي حال عدم استعادة التروية بشكل آني فإن معظم هؤلاء المرضى سيتطور لديهم موجة Q على تخطيط القلب الكهربائي معبرةً عن منطقة متموتة من العضلة القلبية.

التعريف العالمي لاحتشاء العضلة القلبية :

هو ارتفاع في قيم الأنزيمات القلبية التروبونين مع واحد على الأقل مما يلي:

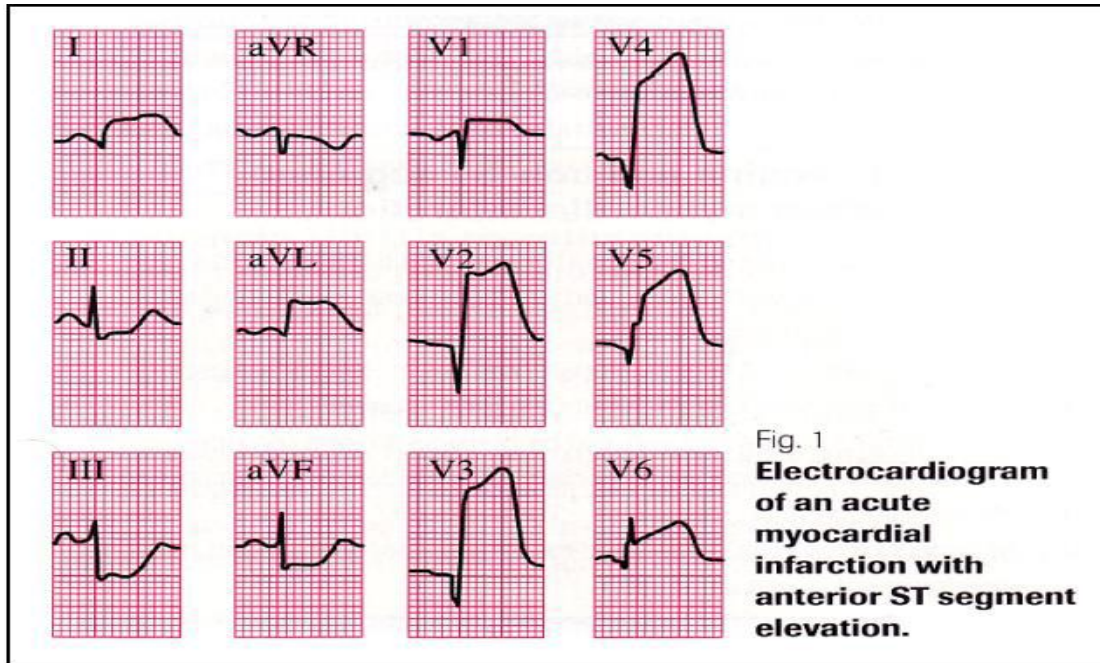
1. أعراض اقفار قلبي.
2. تغيرات تخطيطية مثل انقلاب T أو ارتفاع ST.
3. تطور موجات Q في التخطيط القلبي.
4. دليل تصويري على فقد في عيوشية العضلة القلبية أو شذوذ حركية.
5. دليل تصويري وعائي على خثرة أو بتشريح الجثة.

الالية الامراضية :

تحدث الأذية عادة بعد انسداد خثاري تالي لأذية الشريان الاكليلي المتعصد أصلاً"، لا يحدث الانسداد المتلقي عادة أذية من هذا النمط لتطور دوارن جانبي رديف مع الوقت، تتعرض الأذية عند حدوث أذية خثارية سريعة في مكان الأذية الشريانية، والعصائد التي تتمزق تكون عادة بغطاء ليفي رقيق وبنية شحمية غنية قد ينجم الانسداد عن صمه اكليلية، تشوه اكليلي، تشنج اكليلي، الأدوية الالتهابية

التظاهرات السريرية :

قد يوجد في نصف الحالات عامل مؤهب مباشر مثل نشاط فيزيائي او انفعال نفسي، قد يبدأ التظاهر السريري بأي وقت ولكن لوحظ تجمع للحالات في الصباح الباكر، ويعتبر الألم التظاهر السريري الاشيع وهو عميق وحشوي ويوصف بأنه عاصر، ضاغط، حارق، ويكون مشابه للألم في خناق الصدر غير المستقر لكنه أشد ويستمر لفترة أطول وقد ينتشر للذراعين والكتف ويترافق مع تعب عام وتعرق وغثيان وإقياء وقلق، وتعتبر نسبة الاحتشاء غير المؤلم أعلى عند المرضى المسنين والسكريين أما النساء فتتظاهرن بألم صدري غير وصفي. ومن التظاهرات الاقل شيوعا اضطراب الوعي أو تخطيط أو برودة أطراف وصدمة.



الموجودات الفيزيائية :

يشعر معظم المرضى بقلق وعدم ارتياح ويحاولون تخفيف الألم بالمشي جيئة وذهابا دون فائدة، ويمكن مشاهدة شحوب وبرودة أطراف. وعلى الرغم من أن معظم المرضى يأتون بضغط طبيعي ونبض طبيعي لكن يمكن أن يأتي ربع المرضى بأعراض ودية سواء تسرع نبض و/أو ارتفاع ضغط

التدبير: التدبير الاسعافي: التقييم المبدئي-تخطيط القلب- الراحة- تدبير الألم والزلة والقلق- تدبير توقف القلب- الازمنة الضرورية للوصول الى المشفى التدبير ضمن المشفى: اعادة التروية سواء عن طريق حالات الخثرة او عبر الجلد

تقييم الانذار و الخطورة عند مرضى STEMI تصنيف كليلب وهو الاسهل والاشيع -

Forrester- Timi risk score

تصنيف TIMI

عوامل الخطورة	النقاط	الوفيات الباكرة (خلال 30 يوم)
العمر 74-65	2	0.8%
العمر < 75	3	1.6%
HTN/DM	1	2.2%
SBP > 100	2	4.4%
HR < 100	2	7.3%
KILLIP II-IV	2	12.4%
الوزن > 67 كغ	1	16.1%
احتشاء امامي او LBBB	1	23.4%
زمن البدء بالتدبير < 4 ساعات	1	26.8%

تصنيف FORRESTER :

يعتمد على قياس المشعر القلبي و ال PCWP

الوفيات تقدر 3% class I و 9% class II و 23% CLASS III و 51% CLASS IV

Table 60-7 Forrester Classification of Myocardial Infarction		
	Cardiac Index (L/min/m ²)	Wedge (mmHg)
Class I	>2.2	<18
Class II	>2.2	>18
Class III	<2.2	<18
Class IV	<2.2	>18

تصنيف كيليبي لإحتشاء العضلة القلبية الحاد يعتمد على موجودات الفحص السريري حسب
دراسه عالميه اجريت على 41021 مريض

Killip Class	المميزات	نسبة المرضى %	نسبة الوفيات % خلال شهر
I	لا دليل على قصور قلب احتقاني	85	6
II	خراخر، JVD ، أو S ₃	13	17
III	وذمة رئة	1	40-30
IV	صدمة قلبية المنشأ	1	80-60

الجدول التالي يبين التصنيف السريري للأنماط المختلفة لاحتشاء العضلة القلبية:

النمط 1	احتشاء عفوي ناتج عن تمزق لويحة إكليلية أو تسلخ
النمط 2	احتشاء ناتج عن ازدياد الحاجة للأوكسجين أو نقص التزويد به مثل فقر الدم، هبوط الضغط، اللانظميات - تضيق الأبهر الشديد
النمط 3	الموت القلبي المفاجئ مع أعراض إقفارية، ترحل ST للأعلى LBBB حديث، أو خثرة إكليلية.
النمط 4a	احتشاء مترافق مع PCI
النمط 4b	احتشاء مترافق مع خثار الشبكة
النمط 5	احتشاء مترافق مع CABG

التشريح النسيجي والفيزيولوجيا للشرايين

إن المقطع العرضي في الشريان يظهر وجود ثلاث مناطق متراززة وهي:

1 . الطبقة البطانية intima

2 . الطبقة المتوسطة media

3 . الطبقة الحشوية adventitia

الطبقة البطانية intima بشكل طبيعي تكون رقيقة مع اصطفااف للخلايا البطانية باتجاه الجريان ماعدا في مناطق اضطراب الجريان مثل مناطق الانقسامات والفروع. كما أنها قد تحوي وسائد cushions من الخلايا العضلية الملساء سماكتها أكثر من طبقة أو طبقتين. تميل هذه الوسائد الخلوية للحدوث أكثر في المناطق المعرضة للإصابة أكثر بالتصلب العصيدي مثل مناطق الانقسامات والفروع والقطعة القريبة من الشريان الأمامي النازل. وتظهر هذه الوسائد الخلوية منذ الطفولة وتشير إلى تسمك البطانة اللامركزي التكيفي. تتكون الطبقة البطانية من الداخل إلى الخارج من:

1 . الإندوثيليوم endothelium هي عبارة عن صف واحد من الخلايا لها خواص بيوكيميائية

2 . الغشاء القاعدي. basement membrane

3 . الطبقة المرنة الداخلية internal elastic lamina

الإندوثيليوم الطبيعي: له دور وثيق في التنظيم الوعائي الموضعي، حيث أن الخلايا البطانية تفرز النترريك اوكسيد NO وهو مضاد تخثر ومضاد تكاثر وموسع وعائي، كما انها يمكن أيضاً أن تصنع الإندوثيلين endothelin وهو مقبض وعائي قوي ومعرض للانقسام الخلوي، كما تصنع البروستاسكلين وهو موسع وعائي. كما يوجد فيه العديد من المستقبلات السطحية ومنها مستقبلات الليوبروتين منخفض الكثافة.

الطبقة المتوسطة: ذات تركيب متباين، حيث تكون رقيقة في الأوعية الموصلة مثل الأهر وتكون عضلية في الشرايين الإكليلية. تسيطر فيها صفائح من العضلات الملساء التي ترتبط بأغشية مرنة من الطبقة المتوسطة وأيضاً بالمسافات الخلالية (تكون غنية بالإيلاستين أيضاً الحد الفاصل بين الطبقة المتوسطة والحشوية يسمى الطبقة المرنة الخارجية external elastic lamina

الطبقة الحشوية: تكون مختلفة نسيجياً مع كميات مختلفة من شبكات من الأوعية المغذية والأوعية اللمفاوية والأعصاب. إلى جانب الخلايا الوعائية واللمفية والعصبية فإن الطبقة الحشوية مكونة أيضاً بشكل أساسي من خلايا ليفية . fibroblasts

تغذية الشرايين بالأوكسجين:

يغذى الشريان بشكل طبيعي في جهة ال intima بالأوكسجين المنتشر عبر الإندوثيليوم إلى الطبقة تحت البطانية subintima

في الأجزاء الكبيرة وفي الشرايين مع سماكة جدار أكثر من 250 um فإن انتشار الأوكسجين يكون غير كافٍ ليغذي الطبقة المتوسطة والحشوية، لذلك فإن الأوعية المغذية للأوعية vasa vasorum تدخل إلى الطبقة الحشوية.

الأوعية المغذية للشرايين الإكليلية تنشأ غالباً من فروع جانبية من الشريان؛ فقط حوالي 16% تنشأ مباشرة من اللمعة الرئيسية.

تلعب الأوعية المغذية دوراً أساسياً في تشكل اللويحات العصيدية وزيادة حجمها

3- الفيزيولوجيا المرضية للمتلازمة الإكليلية الحادة:

احتشاء العضلة القلبية: هو بالتعريف التنخر غير العكوس الذي يحدث في العضلة القلبية نتيجة نقص التروية المطول نسبياً. وهذا ما ينتج عن اختلال التوازن بين توافر الأوكسجين للعضلة القلبية وبين الحاجة له، وهذا بدوره ينتج - في الغالبية العظمى من الحالات - عن تمزق العصيدة وتشكل خثرة ضمن الوعاء الإكليلي، مما يؤدي إلى نقص في كمية الدم المغذي للعضلة القلبية. ويتعلق ذلك بسرعة القلب وقلوصية العضلة القلبية والتوتر الجداري للبطين الأيسر. (5)

ويتميز الدم الوريدي القلبي بأنه الأقل أكسجه بين باقي الدم الوريدي حيث أن العضلة القلبية تقوم باستهلاك الأوكسجين من الدم الشرياني على الحدود القصوى.

وحتى نؤمن إرواء قلبي مناسب يجب تأمين حصيل إكليلي مناسب عبر التوزيع التشريحي الوظيفي للفروع الإكليلية:

_ الفروع الإكليلية الكبيرة السطحية تحت التامورية.

_ الشريانات: التي تنشأ من الفروع الكبيرة السطحية وتتجه عميقاً في سماكة العضلة القلبية وتنتهي في شغاف القلب وتؤمن الحصيل الإروائي القلبي الفعلي، فأثناء الانبساط يكون الضغط ضمن الشريانات مساوياً على الأقل للضغط بنهاية الانبساط البطيني الأيسر مما يسهل مرور الحصيل من الفروع الكبيرة إلى الشريانات تحت الشغافية.

-الأسباب :

يعتبر التصلب العصيدي Atherosclerosis المسؤول الرئيس عن حالات المتلازمة الإكليلية الحادة، حيث تعزى حوالي 90% من حالات احتشاء العضلة القلبية الحاد إلى تشكل خثرة سادة للشريان الإكليلي المتصلب، كما يعتبر تمزق العصيدة الإكليلية هو المحرض الأهم لحدوث الخثار الإكليلي، وذلك متبوعاً بتفعيل الصفائح وتفعيل شلال التخثر وما يرافق ذلك من حدوث تشنج وعائي إكليلي⁹.

أما عن الأسباب الأخرى المؤدية لحدوث احتشاء العضلة القلبية (غير الناجم عن التصلب العصيدي):

- انسداد الشرايين الإكليلية بشكل ناجم عن التهاب الأوعية (كاوازاكي ، تاكاياسو).
- الضخامات البطينية (ضخامة البطين الأيسر، التضيق تحت الأبهرى الضخامي، الآفات الصمامية).
- الصمات الشريانية الإكليلية (الصمات الكولسترولية ، الهوائية).
- التشوهات الخلقية للشرايين الإكليلية.
- الرض الوعائي الإكليلي.
- التشنج الوعائي الإكليلي البدئي (خناق برينز ميتال).
- الأدوية (الكوكائين، الامفيتامين، الافدرين).
- أمهات الدم الإكليلية.
- العوامل المؤدية لزيادة حاجة العضلة القلبية للأوكسجين بشكل كبير (الجهد الشديد، الحمى ، فرط نشاط الدرق).
- العوامل المؤدية لنقص القدرة على نقل الأوكسجين (فقر الدم ، التسمم بأول أوكسيد الكربون).
- تسلخ الأبهر مع إصابة مناشئ الشرايين الإكليلية بشكل راجع

الحدثيات المبكرة للتصلب العصيدي:

التبدل التشريحي المرضي الباكر في التصلب العصيدي هو تسمك الطبقة البطانية تحت الإندوتيليوم. حيث تبدل الخلايا العضلية الملساء في الطبقة البطانية نمطها الظاهري كما أن عوامل الخطر الكلاسيكية، خاصة ارتفاع الـ LDL-C، تؤدي إلى ارتكاس التهابي في الإندوتيليوم وهو ما يسمى (تفعيل الإندوتيليوم) حيث أنه وبشكل طبيعي يرتبط الـ LDL-C بمستقبلات خاصة في الإندوتيليوم ويمر عبر الطبقة البطانية والمتوسطة إلى الأوعية المغذية واللمفية في الطبقة الحشوية. أما في حال وجود كمية أكبر من الـ LDL-C فإن الـ LDL-C الزائد يتجمع في الطبقة تحت البطانة ويرتبط بالبروتينوغلين في المطرق خارج الخلوي. إن الـ LDL-C الجائل في الدوران يقاوم الأكسدة لكن الـ LDL-C المرتبط بالبروتينوغلين يتعرض للأنزيمات المؤكسدة لذلك ينتج لدينا LDL-C مؤكسد في الطبقة تحت البطانية وهذا الشكل المؤكسد يعتبر مركباً قبل التهابي. ثم يقوم الـ LDL-C المؤكسد بتفعيل الخلايا البطانية فتنتج جزيئات التصاق تتضمن VAKM-1 وشيموكينات مثل MCP-1 لتبدأ الخطوة الحرجة لارتباط الوحيدات الجائلة بالدوران إلى الإندوتيليوم. ثم تدخل الوحيدات التي التصقت بالإندوتيليوم إلى الطبقة تحت البطانية وتنمايز إلى بالعات. ثم تقوم البالعات تحت البطانية ببلعمة الـ LDL-C المؤكسد والتي تتحول إلى خلايا رغوية

في هذه المرحلة المبكرة تكون الخلايا الرغوية قادرة على ارجاع الكوليسترول إلى سطح البطانة ليرتبط بالكوليسترول عالي الكثافة الجائل في الدوران الذي يرتبط بالكوليسترول ويعود به إلى الكبد. لكن عندما يتضخم التصلب العصيدي فإن الخلايا الرغوية تبقى في الطبقة تحت البطانة كمستودعات للكوليسترول، حتى يحدث لها الموت المبرمج وتحرر الشحوم إلى المطرق خارج الخلوي تحت البطانة، منتجاً بحيرة خارج خلوية من الشحوم تحت البطانة.

تقوم البالعات بإنتاج سيتوكينات والتي بدورها تؤدي إلى:

- زيادة المستقبلات البطانية للـ LDL-C وزيادة التوضع والتليف في المطرق خارج الخلوي للخلايا العضلية الملساء المعدلة مما يؤدي إلى تضخم التصلب العصيدي.

- تفعيل أنزيمات الميتالوبروتيناز المطرقي التي تقوم بهضم الأغشية مثل الصفيحة المرنة الداخلية والخارجية.

- تحريض تشكيل أوعية جديدة في الطبقة المتوسطة والحشوية.

- المعطيات التجريبية تقترح أن فعالية الخلايا الليفية الحشوية تزداد بشكل شديد بأذية الطبقة البطانية والحشوية، محرضة الهجرة من الطبقة الحشوية إلى المتوسطة والبطانية. وهذه الهجرة تقوى بالميتالوبروتيناز المطرقي والذي تتحكم به موضعياً السيتوكينات وعوامل النمو، ومنها PDGF, bFGF, TGF- β والبلازمين.

ان كل من عوامل النمو المطرقية والسيبتوكينات والميتالوبروتيناز والتثبيط النسيجي للميتالوبروتيناز وال LDL-C المؤكسد تتحكم بالموت الخلوي المبرمج وتكاثر الخلايا وتبديل النمط الظاهري في الخلايا العضلية الملساء الوعائية في الطبقة المتوسطة.

- التبدلات في الطبقة الحشوية تنسم بشكل متزامن مع نمو أوعية مغذية جديدة مؤدية إلى توسع اللويحة العصيدية.

في الحقيقة إن الكريات البيض وخاصة أنماط محددة منها تلعب دوراً حاسماً في تطور الداء العصيدي.

وظهرت مؤخراً مشعر نسبة المعتدلات إلى اللمفاويات NLR حيث اعتبرت مشعراً سهلاً للتنبؤ بخطورة ال CAD والنتائج السريرية، حيث يدمج هذا المشعر التأثير السلبي للمعتدلات والتي تقود إلى أذية البطانة وتمزق العصيدة وحوادث إكليلية حادة (مع التأثير المضاد للتصلب العصيدي للمفاويات والتي تتحكم وتنظم الحديثة الالتهابية.) 68

كما ترتبط الاختلاطات الكبيرة للداء السكري كال CAD بتعداد الكريات البيض. حيث كان لتعداد الكريات البيض أهمية انذارية عند مثل هؤلاء المرضى: البقية لخمس سنوات كانت أفضل بشكل هام عند مرضى الداء السكري مع تعداد لمفاويات طبيعي بالمقارنة مع أولئك الذين كان لديهم تعداد اللمفاويات ناقصاً نسبياً. 75

- وبالخلاصة فإن التصلب العصيدي يصيب الشرايين الكبيرة والمتوسطة بالحجم، ويتصف بالصفات التالية :

- سوء وظيفة الخلايا البطانية.- الحديثة الالتهابية. تراكم الشحوم، الكولسترول، الكالسيوم والبقايا الخلوية ضمن الطبقة البطانية لجدار الشريان.

إن تراكم هذه المواد العصيدية يؤدي إلى :

- تشكل الصفائح العصيدية.

- انسداد لمعة الشريان (بشكل حاد أو مزمن).

- اضطرابات في جريان الدم.

- نقص في تأمين وصول الأوكسجين إلى الأعضاء الهدف

إن آفات التصلب العصيدي توجد أكثر في الأبهر البطني والشرايين الإكليلية والشرايين الفخذية المأبضية والشرايين السباتية الباطنة والشرايين الفقارية القاعدية. أما بعض الشرايين مثل الثدي الباطن والكعبري فنادرًا ما تصاب بالتصلب العصيدي أو انها لا تصاب أبداً.

أسباب هذا الاختلاف في توزع التصلب العصيدي حسب المنطقة يعود إلى:

- 1- الاستجابة الموضعية المختلفة للأذية التي تسببها عوامل الخطر.
- 2- الضغط الهيموديناميكي على الفروع والانقسامات قد يزيد من سوء وظيفة الإندوثيليوم الناتجة عن التأثير الميكانيكي، كما أن الاستجابة لسوء الوظيفة تلك قد يكون مختلفاً بسبب الاختلافات في كثافة الأوعية المغذية.
- 3- الجريان المضطرب في مثل هذه الأماكن قد ينقص أيضاً من ترابط الخلايا.
- 4- اختلافات في تعبير المورثة والارتكاس الالتهابي مما قد يؤثر على تركيز عوامل النمو وجزيئات الالتصاق

اختلالات التصلب العصيدي:

- التضيق الشرياني المزمن ويتظاهر بخناق الصدر المستقر والعرج المتقطع الوعائي.
- تمزق العصيدة وحدوث خثار حاد ويتظاهر سريرياً بالمتلازمات الاكليلية الحادة.

تمزق العصيدة:

تعتبر العصابات مؤهبة للتمزق في حال كانت عالية المحتوى للأنزيمات الحالة للبروتينات خارج الخلوية (البروتيناز Proteinase) والتي تفرز من قبل البالعات والخلايا الناسجة ضمن العصيدة. يحدث التمزق عادة في محيط العصيدة في المنطقة الفاصلة بين العصيدة والمنطقة السليمة من جدار الشريان^{5.6.7}

يحدث التمزق ومن ثم الخثار الاكليلي بشكل أكبر في ساعات الصباح الباكر، خاصة في فصل الشتاء وفي فترة الكوارث الطبيعية. يعود ذلك إلى عدد من المتغيرات الفيزيولوجية المرافقة لهذه الحالات وحالات الشدة النفسية Stress، منها مستويات الأدرينالين في البلازما، مستويات الكورتيزول، فعالية مفعل البلازمينوجين النسيجي، الضغط الشرياني الانقباضي وسرعة القلب عند حدوث تمزق العصيدة، تصبح المواد المحرصة للخثار Thrombogenic في لب العصيدة الغني بالشحوم على تماس مع الدم ضمن لمعة الشريان، مما يسبب تفعيل الصفائح و تفعيل شلال التخثر وتوليد الثرومبين⁵. إن نقص إنتاج أوكسيد الأزوت والبروستاسيكلين من قبل الخلايا البطانية المريضة يحرض حدوث تقبض وعائي وتفعيل الصفائح. كما أن السيتوكينات الالتهابية تخفض من تعبير الثرومبوموديولين على سطح الخلايا البطانية مما يزيد من إنتاج الثرومبين، كما تحرض مثبط مفعل البلازمينوجين PAI-1 Plasminogen activator-inhibitor مما يثبط حل الخثرة^{5.6}.

الخنثار:

إن تمزق العصيدة أو حدوث سحجة على سطحها يعرض الجريان الدموي للعوامل المحرصة للخنثار. التسحج السطحي أو تمزق سطح اللويحة الليفي يحرض التصاق الصفائح وتشكيل خثرة من طبقة واحدة من الصفائح، مع ارتباط الصفائح إلى الكولاجين وعامل فون ويلبراند المرتبط بالجدار. يقوم الفوسفوليبيد الصفحي الملتصق إلى بطانة الشريان المتأذي بتفعيل عوامل التخثر الجائلة في الدوران.

إن تفعيل عوامل التخثر يعزز من ارتباط صفائح اضافية مما يزيد حجم الخثرة. وهذه الحديثة تقود إلى تفعيل مستقبلات GPIIb/IIIa الصفحية والتي ترتبط بالفيبيرينوجين وبالصفائح الاخرى. تمنع المثبطات الداخلية امتداد الخثار بعيداً وتتضمن جهاز حل الفبيرين، والأنتي ترومبين، III والبروتين C والبروتين S، وسبيل العامل النسيجي المثبط. في الأذية السطحية للوعاء تدخل الكريات الحمراء إلى الخثرة بعد تشكل السداة الصفحية.

الحديثة الانسدادية ممكن أن تكون متبدلة، مع دورات متكررة من الانسداد التام أو قرب الانسداد، مع صمات بعيدة من السداة الصفحية مع الجريان الدموي واعادة تشكل الخثرة في مكان تمزق العصيدة.

الفحص السريري:

يمكن أن ينبأ بنقص تروية: كنفخة قصور تاجي جديدة حدثت بشكل ثانوي لسوء عمل العضلات الحليمية والصوت الرابع أو علامات قصور قلب كارتفاع ضغط الوريد الوداجي خراخر فرط حمل في الساحتين الرئويتين وجود صوت ثالث .

الفحوص الاستقصائية

- 1-الاختبارات الكيميائية (تعداد عام-سكر صيامي -اختبار الشحوم الصيامي – الواسمات القلبية –وظائف الكليه)
- 2- تخطيط القلب على الراحة
- 3- ايكو القلب على الراحة
- 4- تخطيط القلب الجوال
- 5- الرنين المغناطيسي القلبي
- 6-تخطيط القلب الجهدى(الدوائى- البساط)
- 7- تصوير الشرايين الاكليليه بواسطه الطبقي متعدد الشرائح
- 8-تصوير الشرايين الاكليليه الغازي
- 9- صورته الصدر

الواسمات القلبية Cardiac Biomarkers: يجب ان تقاس الخمائر لجميع المرضى

الذين يأتون للاسعاف بقصه الم خناقى

عادة تجرى الواسمات القلبية بشكل تسلسلي للمرضى الذين لديهم شك بوجود ACS . التروبونين القلبي هو الواسم المفضل والأكثر حساسية من (CK-MB). التروبونينات القلبية مفيدة في التشخيص وتحديد الخطورة والإنذار، حيث تتوافق المستويات المرتفعة من التروبونين مع زيادة في الوفاة والمستويات الأعلى تنبئ بخطر أعلى للوفاه (4)

في مرضى الـ STEMI يجب ألا تؤخر المعالجة المعيدة للتروية بانتظار الواسمات. لأنها غير حساسة خلال أول (4-6) ساعات من القدوم.(4)

إذا كانت الواسمات سلبية خلال (6) ساعات من بدء الأعراض، فيوصى بإعادة قياسها بعد (6-12) ساعة من بدء الأعراض .، ان الاحتشاء الحاد يستبعد عند المرضى الذين لديهم تسلسل خمائر سلبية حتى 6-9 ساعات من بدء الاعراض .

تشخيص إحتشاء عضلة قلبية يمكن أن يوضع حين وجود أعراض سريرية أو تبدلات تخطيطية حديثة تتماشى مع نقص تروية و واسم قلبي واحد مرتفع فوق 99% من الحد الأعلى المرجعي.

1- كرياتنين كيناز CK: ارتفاع مستوى الكرياتنين كيناز (CK) نادراً ما يساعد في وضع تشخيص الاحتشاء الحاد لأنه يأخذ عادة 4 - 6 ساعات حتى يرتفع بحيث يمكن تقديره.

القيم الطبيعية قد توجد في حال الانسداد الحديث . CK, CK _mb قد ترتفع بوجود التهاب تأمور أو التهاب عضلة قلبية والتي قد تسبب ارتفاع وصلة ST شامل.

مستويات CK مفيدة أكثر كمؤشر لحجم وتوقيت الاحتشاء أكثر مما تفيد في وضع التشخيص.

ذروة ارتفاع CK تحدث بعد 24 ساعة لكن قد تكون الذروة أبكر بين المرضى الذين يخضعون لإعادة توعية ناجح.

إن العقبة المهمة لمعايرة CK الكلي هو عدم نوعيتها حيث أن CK قد يرتفع في حالة الرضوض العضلية الهيكلية. قد يحدث ارتفاع CK الكلي من ضعفين إلى ثلاثة أضعاف عقب إجراء حقنة عضلية على سبيل المثال. الأسباب الأخرى المحتملة لارتفاع CK الكلي : الأمراض العضلية الهيكلية، الصدمة القلبية الكهربائية القابلة للنظم، نقص نشاط الدرق، النشبة، الجراحة، الأذية العضلية الهيكلية الثانوية لحدوث رض أو اختلاجات أو عدم حركة مطول

إن النظير الأنظيمي MB للـ CK أفضل من الـ CK الكلي لأنه لا يوجد بتراكيز مهمة في النسيج غير القلبية ولذلك يعتبر أكثر نوعية. إن نسبة CK-MB على فعالية CK البالغة أكثر أو يساوي 2,5 توحى بأن ارتفاع CK-MB هو بسبب عضلي قلبي أكثر من كونه بسبب عضلي هيكلية إلا أنها غير مشخصة. هذه النسبة ذات فائدة أقل عندما يكون CK الكلي مرتفع بسبب أذية عضلية هيكلية أو عندما يكون مستوى CK الكلي ضمن المجال الطبيعي وck-mb مرتفع . وهناك دراسة جارية على استخدام نظائر CK بهدف تشخيص أبكر للاحتشاء الحاد.

2- التروبونين: هناك ثلاث تحت وحدات للتروبونين القلبي C - I - T يمتلك التروبونين T و التروبونين I النوعان للقلب متواليات حموض أمينية مختلفة عن تلك الموجودة في الأشكال العضلية الهيكلية لهذه البروتينات .

سمحت هذه الاختلافات بتطوير معايير كمية للتروبونين T و I باستخدام أضداد وحيدة النسيلة عالية النوعية. تزداد هذه التروبونينات بعد STEMI لمستويات أعلى بأكثر من 20 مرة من الحد المرجعي الأعلى، إن معايرة التروبونين لها فائدة تشخيصية معتبرة وهي مفضلة حالياً على الواسمات الكيميائية الحيوية لاحتشاء العضلة القلبية .

التروبونينات القلبية ذات قيمة خصوصاً عند وجود شك سريري بوجود إما أذية عضلية هيكلية أو احتشاء عضلة قلبية صغير الحجم قد لا يمكن كشفه بمعايرة CK و CK-MB .

قد تبقى مستويات التروبونينات القلبية مرتفعة لـ 7-10 أيام بعد الاحتشاء القلبي الحاد . لكن الفترة الفاصلة بين الانسداد وارتفاع قيمها بالمصل القابلة للقياس بين 3 - 6 ساعات يحد من فائدتها في تشخيص الاحتشاء الحاد مع ارتفاع ST (STEMI).

اقترحت المعطيات أن عيار وحيد للتروبونين T - I بعد الاحتشاء الحاد بـ 72 ساعة يمكن أن ينبئ عن حجم الاحتشاء بشكل مستقل عن إعادة التوعية.

3- الميوغلوبين: إن تخرب الخلايا العضلية القلبية يحرر بسرعة هذا البروتين في الدم. ذروة الارتفاع تحدث بعد 1 - 4 ساعات وتسمح بتشخيص باكر للاحتشاء الحاد لكن الميوغلوبين يفتقد للنوعية القلبية ويطرح بسرعة في البول مما يؤدي لعودة مستوياته الدموية إلى المجال الطبيعي في غضون 24 ساعة من بدء الاحتشاء لذلك فإن فائدته السريرية محدودة .

- تستخدم العديد من المشافي التروبونينات أكثر من CK-MB كواسم قلبي مصلي روتيني في تشخيص احتشاء العضلة القلبية رغم أن معايرة CK-MB لا تزال مقبولة من الناحية السريرية . يتم تشخيص نوبات عدم الارتياح الإقفاري المعاود والاشتباه باحتشاء العضلة القلبية المعاود اعتماداً على CK-MB أو الميوغلوبين

لا يوجد دليل كاف لدعم استعمال : Myoglobin أو BNP أو NT Pro-BNP أو CRP لوحدها.

* عموماً نعتمد على Troponin I, أو Troponin T, أو CK-MB و في حال وجود أحد التروبونينات فهو أفضل ولا فائدة من طلب واسم آخر.

* بعد تداخل على الأوعية الإكليلية ((PCI) نعتمد ارتفاع التروبونين < (3) أضعاف الحد الأعلى الطبيعي. و في حال كان مرتفعاً سابقاً يمكن اعتماد ارتفاع < (20%).

* بعد تداخل جراحي على القلب نعتمد ارتفاع < (5) أضعاف الحد الأعلى الطبيعي مع وجود معايير أخرى كموجات Q حديثة.

الخميرة	البدء	الذروة	المدة
CK, CK-MB	12-3 ساعة	24-18 ساعة	48-36 ساعة
Troponins	12-3 ساعة	24-18 ساعة	حتى 10 أيام
LDH	12-6 ساعة	48-24 ساعة	8-6 أيام
Myoglobin	4-1 ساعة	7-6 ساعة	24 ساعة

الأهداف الأولية لعلاج مرضى ACS هي:

- تقليل كمية تنخر العضلة القلبية الحادث في مرضى إحتشاء العضلة القلبية الحاد AMI، وبالتالي الحفاظ على وظيفة البطين الأيسر، منع حدوث قصور القلب والحد من الاختلاطات القلبية الوعائية.
- منع الحوادث القلبية الكبرى: الوفاة الإحتشاء غير القاتل و الحاجة لإعادة التروية المستعجلة.
- التقييم المبدي يجب أن يكون كافياً لأنه في حال كان لدى المريض STEMI فإن أهداف إعادة التروية هي إعطاء حالات الفيبيرين خلال 30 دقيقة من وصول المريض إلى الإسعاف أو تأمين تدخل إكليلي عبر الجلد PCI خلال 90 دقيقة من وصول المريض إلى قسم الإسعاف.(4)

الخططة العلاجية الاسعافية لمرضى المتلازمة الاكليلية الحادة

الأكسجين: Oxygen يعطى الأوكسجين عبر قنية أنفية لمرضى الاحتشاء الحاد (2-4 لتراد) خلال 12-6 ساعات الأولى بعد الاحتشاء. وإعطائه عبر قناع وجهي أو قنية رغامية يكون ضروري للمرضى الذين لديهم وذمة رئة شديدة أو صدمة قلبية. لكن هذا الإعطاء ذو فائدة محدودة إن لم يكن عديم الفائدة إذا كان إشباع الدم الشرياني من الأوكسجين طبيعي

الأسبرين: Aspirin الاعطاء الباكر للأسبرين استيل سالسيلك ترافق مع انقاص معدلات الوفيات في العديد من التجارب السريرية . الأسبرين يحدث تأثيرا سريعا مضادا للصفائح مع تثبيط شبه تام لانتاج الترومباكسان A 2 يجب أن يعطى الأسبرين مباشرة لمرضى الاحتشاء الحاد ما لم يكن هناك قصة حساسية واضحة للأسبرين (ليس عدم تحمل الأسبرين . يجب أن تكون الجرعة 4 حبات عيار 81 مغ مضغ (لأن الامتصاص يكون أسرع) أو حبة واحدة غير قابلة للمضغ عيار 325 مغ. يمكن إعطاء التحاميل الشرجية في حال كان الإعطاء الفموي غير ممكن. إذا وجدت حساسية حقيقية للأسبرين فإن البديل الأمثل هو الكلوبيدوغريل

النتروغليسرين (الجليسيريل ثلاثي النترات) (GlycerylTrinitrate) or Nitroglycerin

- النتروغليسرين له تأثيرات هيموديناميكية مهمة تتضمن توسيع الشرايين الاكليلية (خاصه في منطقة تمزق العصيده) السرير الشرياني المحيطي وكذلك الاورده
- من الهام اعطاء النتروغليسرين تحت اللسان (0.4 ملغ) لتحديد ما اذا كان ارتفاع الوصله ST يعكس تشنج اكليلي ريثما يتم وضع الترتيبات اللازمه للبدء باعاده الترويه
- يجب ان يسال المريض عن استخدام مركبات 5PDES خلال 24- 48 ساعه الماضيه لان اعطاء النتروغليسرين مع هذه المركبات قد يسبب هبوط ضغط مهدد للحياه
- الدراسات التحليلية السابقة والتي أجريت في عهد ما قبل إعادة التروية اقترحت تخفيض النتروغليسرين الوريدي لنسبة الوفيات. على الرغم من أن الاستخدام الروتيني للنترات فموياً بعد الاحتشاء لم تثبت فائدته في دراستين عشوائيتين كبيرتين.
- يمكن أن يفيد النتروغليسرين في علاج مرضى الاحتشاء الحاد المختلط بقصور قلب احتقاني أو استمرار الأعراض أو ارتفاع الضغط الشرياني
- يتوقع هبوط الضغط الانقباضي بمعدل 30% مع جرعات متدرجة بشكل مناسب (10 - 20 مكغ/د مع زيادة 5 - 10 مكغ/د كل 5 - 10 دقائق). يتابع العلاج بالنتروغليسرين الوريدي لمدة 24 - 48 ساعة بعد ذلك الوقت يحول المرضى الذين لديهم قصور قلب مرافق أو استمرار الإقفار للأشكال الفموية أو الجلدية للنترات مع ترك فترة حرة لتجنب التحمل

تسكين الألم : Analgesia

المورفين الوريدي للآلام الصدري غير المستجيب على النترات ويعتبر المورفين هو المسكن المفضل لهؤلاء المرضى بينما تعتبر المسكنات من مجموعة الNSAIDs الانتقائية و اللانثانيه مضاد استطباب بسبب ازدياد خطورة الوفيات و عود الاحتشاء و ارتفاع التوتر الشرياني و تمزق العضلة القلبية وقصور القلب المترافق مع استخدامها خلال فترة الاستشفاء

المعالجات المعيدة للتروية :

المعالجة الحادة المعيدة للتروية باستعمال التداخل الإكليلي عبر الجلد الأولي PCI أو معالجة حالة للفيبرين في مرضى STEMI تعيد الجريان في الشريان المصاب للإحتشاء ، تنقص حجم الإحتشاء ، وتترجم ذلك إلى فائدة في إنقاص الوفيات باكراً والذي يستمر خلال العقد التالي.(4)و حيث أنّ المعالجة الحالة للفيبرين المثالية تعيد الجريان الإكليلي طبيعياً في (50 إلى60 %) من المرضى ، فإن الـ PCI قادرة على إعادة الجريان في أكثر 90% من المرضى

Fibrinolytics: حالات الفيبرين

في غياب مضادات الاستطباب، المعالجة الحالة للفيبرين موصى بها لمرضى STEMI إذا كان بدء الأعراض خلال 12 ساعة من قدوم المرضى والـ PCI غير متوفرة خلال (90 دقيقة من أول تماس طبي مع المريض .الهدف هو الوقت من باب المشفى (وصول المريض) إلى (البدء بإعطاء حال الفيبرين) بأقل من (30 دقيقة) مع تركيز الجهد على تقليل الوقت لبدء المعالجة

أهم حالات الفيبرين المستعملة : (Alteplase (A-tpa) (Tenecteplase (TNK)

Reteplase (rtpa) Streptokinase (SK)

تقييم الاستجابة لعود التروية: دليل غير غازٍ على عودة التروية حسب : AHA/ACC 2007

- تحسن الأعراض .
- عودة أو الحفاظ على الاستقرار الهيموديناميكي/ الكهربائي .
- عودة على الأقل (50%) من ترحل ST على الـ ECG بعد (60 إلى 90 دقيقة) من البدء بالمعالجة.
- بقياسات متكررة للخمائر القلبية . ارتفاع سريع ثم انخفاض (CK-MB أو Myoglobin) مفضلة على تلك ذات الارتفاع الطويل الأمد كالتروبونينات

التدخل الإكليلي عبر الجلد PCI(Percutaneous Coronary Intervention)

التصنيع الوعائي الإكليلي مع أو بدون زرع شبكة هو العلاج المختار لمرضى STEMI عندما يمكن إجراؤه بشكل فعال خلال وقت أقل من (90 دقيقة من لحظة الوصول لقسم الاسعاف

المعالجات المساعدة في المتلازمة الإكليلية الحادة و الاحتشاء الحاد:

الثينوبيريدينات : Thienopyridines ومنها

الكلوبيدوغريل : Clopidogrel

هو طليعة دواء من الثينوبيريدينات الفموية ، والذي يثبط بشكل غير عكوس مستقبل الأدينوزين ثنائي الفوسفات ADP على الصفائح ، مما ينتج عنه نقص في تجمع الصفائح بآلية مختلفة عن الأسبرين .

منذ 2005 AHA Guidelines؛ العديد من دراسات الكلوبيدوغريل الهامة نُشرت والتي توثق فعاليته في مرضى STEMI و NSTEMI على حد سواء.

إعطاء الكلوبيدوغريل قبل 6 ساعات أو أكثر من الـ PCI الانتخائية لمرضى ACS دون ارتفاع ST ينقص حوادث الإقفار خلال (28 يوماً)⁽⁴⁾

مثبطات الغليكوبروتين IIb/IIIa Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor

مثبطات GP IIb/GP IIIa المتوفرة حالياً هي (أدوية تعطى فقط وريدياً)

Abciximab (ReoPro) - Eptifibatide (Integrilin) - Tirofiban (Aggrastat)

حاصرات مستقبلات بيتا الأدرنجية: B-Adrenergic Receptor Blockers

- هناك دراسات عديدة أظهرت نقص الوفيات وحجم الإحتشاء مع الاستعمال الباكر لحاصرات بيتا الوريدية .

- الاستعمال الباكر لحاصرات بيتا قد يقي من اللانظميات الخطيرة ويقلل عود الإحتشاء لكن هناك زيادة في حدوث الصدمة القلبية المنشأ (4) يجب أن يبدأ العلاج بحاصرات بيتا الفموية خلال 24 سا للمرضى الذين ليس لديهم أي مما يلي:

1-علامات قصور قلب مع انكسار معاوضة .

2-ازدياد الخطورة للصدمة قلبية المنشأ .

3-مضادات استطباب أخرى مثل(تطاول PR أكثر من 240 ميلي ثانية،بطء نبض او حصار قلب درجة ثانية أو ثالثة،ربو فعال،تشنج طرق هوائية)

المعالجة بمثبطات الخميرة القلبية للإنجيوتنسين Angiotensin Converting Enzyme

Inhibitor Therapy:

حسنت مثبطات ACE معدلات البقاء في مرضى إحتشاء العضلة القلبية الحاد، الدليل من سبع تجارب سريرية كبيرة وثقت تحسن في الوفيات متوافق مع إعطاء مثبطات ACE فمويًا في المشفى لمرضى الإحتشاء الحاد مع أو بدون معالجة معيدة للتروية. النتائج المفيدة كانت أكثر وضوحاً في المرضى مع إحتشاء أمامي ،احتقان رئوي، $LVEF < 40\%$

الستاتينات (مثبطات هيدروكسي ميتيل غلوتاريل كواينزيم A ريديكتاز)

HMG Coenzyme A Reductase Inhibitors (Statins)

وثقت دراسات مختلفة ترافق المعالجة بالستاتينات تؤدي الى نقص في مشعرات الالتهاب ونقص الاختلاطات (كعود الإحتشاء وتشكل الخثرات ،الخدق الناكس، واللانظميات) وتحسن وظيفة البطانة وثبات العصيدة عندما أعطيت هذه المعالجة خلال أيام قليلة بعد بدء (4). ACS

الهيبارينات: Heparines: الهيبارين هو مثبط غير مباشر للثرومبين والذي استعمل بشكل

واسع في ACS كمعالجة مساعدة لحالات الفيبرين، وبالمشاركة مع الأسبرين ومضادات

الصفائح الأخرى في علاج ACS

الباب الثاني القسم العملي

يتألف الباب الثاني من سبعة فصول:

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه.

الفصل الثاني: نتائج البحث.

الفصل الثالث: مناقشة النتائج.

الفصل الرابع: المقارنة مع دراسة مشابهة.

الفصل الخامس: الخلاصة والتوصيات.

الفصل السادس: الملخص.

الفصل السابع: ملخص باللغة الانكليزية

أولاً: الملخص: على الرغم من أن تزايد قبولات مرضى متلازمة الاكليلية الحادة في وحدات العناية المركزة من حيث الشيوخ فإن قليل من الاهتمام يعطى للقيم الكمية للتربونين القلبي لذا فإن هذه الدراسة تمت لاعطاء مشعر خطورة انذاري للقيم الكمية للتربونين القلبي لدى هذه الشريحة في التنبؤ بالبقيا على المدى القريب

ثانياً هدف البحث: استخدام مستويات تربونين القلبي كمشعر للتنبؤ بخطر الوفاة خلال 6 اسابيع لدى مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة

ثالثاً مكان الدراسة: مستشفى المواساة والأسد الجامعيين

رابعاً: الفرضية البحثية: تفترض هذه الدراسة إن مستويات تربونين القلبي العاليه تترافق بزيادة خطر الوفاة خلال 42 يوم / 6 اسابيع/ لدى مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة

خامساً: السؤال البحثي: هل تعتبر المستويات العالية من التربونين القلبي مشعرا تنبؤيا لزياده خطر الوفاة خلال 6 اسابيع من القبول لدى مرضى المتلازمة الاكليلية الحاده ؟

سادساً: نمط الدراسة: دراسة مستقبلية عشوائيه Cohort study

سابعاً معايير الاشتمال:

- 1-عمر المرضى بين 21-76سنة
- 2-المرضى الذين لديهم ألم صدري على الراحة من المفترض انه خناقي استمر لمدة لا تقل عن 10دقائق خلال 24 ساعه الماضيه

ثامناً معايير الاستبعاد

- 1- المرضى الذين لديهم حصار غصن أيسراو احتشاء مع ارتفاع
 - 2-ST المرضى الذين لديهم احتشاء قلبي خلال 21يوم السابقة
 - 3- المرضى الذين لديهم أسباب عكوسه للذبحة الصدرية .
 - 4- معالجه بحالات الخثره خلال 72 ساعة السابقة .
 - 5- توسيع شرايين خلال الأشهر الستة السابقة
 - 6- المرضى الذين لديهم سبب اخر غير احتشاء العضله القليه يرفع قيمه تربونين القلبي
- تاسعاً: حجم العينة :** الحد الأدنى لحجم العينة 100مريض .

عاشراً: المدة الزمنية: سنة واحدة. ابتداء من شهر تموز لعام 2016 ولغاية تموز من عام 2017

طرق التحليل الإحصائي

قمنا باستخدام الحاسوب بدراسة البيانات إحصائياً عبر برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics الإصدار 22) الذي تم اعتماده في تحليل المعلومات واستخلاص النتائج بالاعتماد على المعايير والاختبارات الإحصائية الآتية المتوسط الحسابي والانحراف المعياري تم تمثيل القيم الإحصائية المستمرة بالمتوسط الحسابي $\pm$ الانحراف المعياري. لإظهار الأهمية الإحصائية، تم اعتماد الاختبار الإحصائي من قبل مدرس بكلية التربية بجامعة دمشق ليكون هناك فرق إحصائي هام بين مجموعتي البحث. اعتمدت قيمة $P < 0.05$ كلمات مفتاحية: تربو نين القلبي I - STEMI _ خناق الصدر غير المستقر - متلازمة اكليليه حاده

نتائج الدراسة :

1- وصف عينة البحث :

قمت بإدخال 130 مريض في الدراسة في البداية وبعد اخذ البيانات حسب الاستبيان انف الذكر تم تحليل المعلومات حيث تبين أن عدد المرضى الذين يملكون معلومات كافية للدراسة من حيث وجود عيار كمي وليس كيفي للتربونين القلبي I والذين تم التواصل معهم خلال فترة الدراسة شكلوا 106 مريض أي ما نسبته 81.5 % وعدد المرضى الذين لا يملكون معلومات كافية تخولهم للدخول في الدراسة ولم يمكن التواصل معهم 24 مريض بنسبة 18.5 %

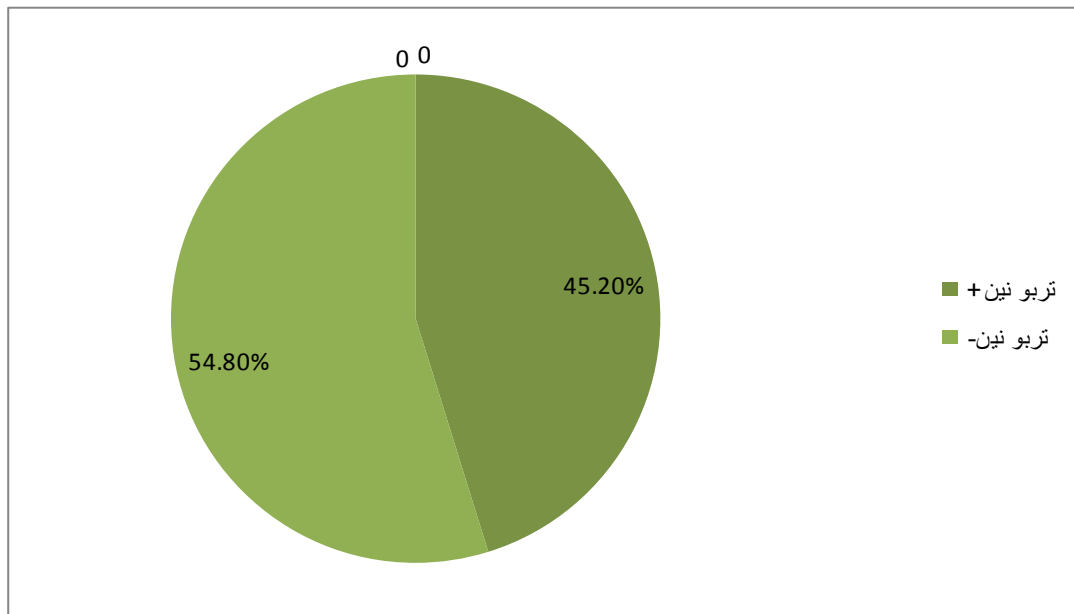
2- حجم العينة :

تضمنت الدراسة 106 مريض من المرضى المقبولين في العناية المشددة القلبية والإسعاف الخامس في مشفى الأسد والمواساة الجامعيين. خلال فترة سنة بدء من تاريخ الأول من شهر تموز لعام 2016 ولغاية الأول من شهر تموز لعام 2017 حيث تم استبعاد المرضى الذين لم تكتمل بياناتهم والمرضى الذين ليس لديهم عيار كمي للتربونين القلبي I

قمت بتوزيع المرضى إلى شريحتين حسب القيم الكمية للتربونين القلبي اعلى النحو التالي :

1_ اكثر اويساوي 0,4 نغ/مل . 2 _ اقل من 0,4 نغ/مل . يبين الجدول رقم (1) ذلك :

قيم تربونين ا نغ/مل	العدد	النسبه المئويه
اكثر او يساوي 0.4(+)	48	45.2
اقل من 0.4(-)	58	54.8
المجموع	106	100



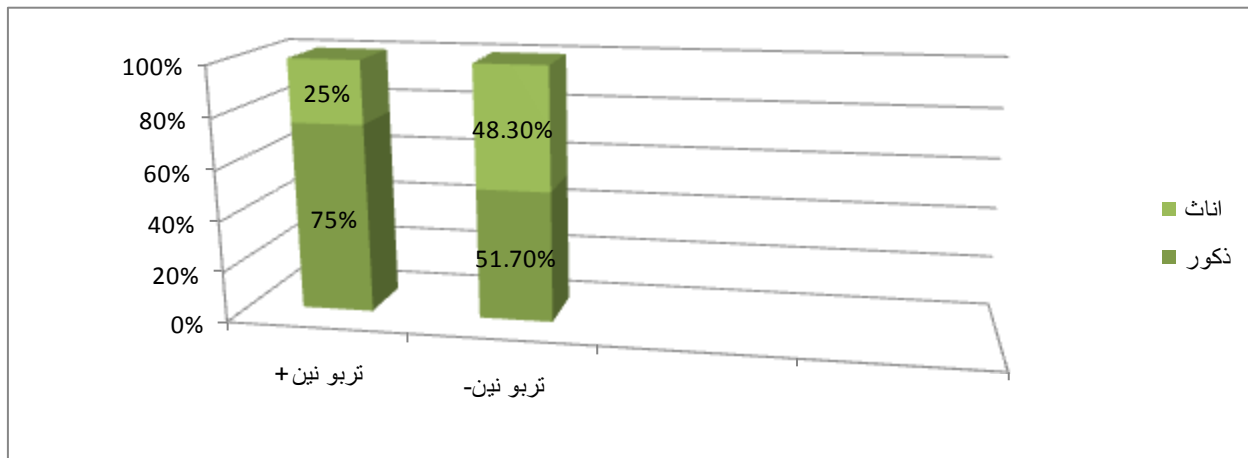
المخطط السابق (1) يبين توزع المرضى حسب قيم تربو نين القلبي |

أولاً: دراسة التوزيع العام للمرضى في عينة الدراسة (2)

P value	(trponin-)	(trponin+)	
0.001>	30(51.7%)	36(75%)	ذكور
0.001>	28(48.3%)	12(25%)	إناث
0.107	61.43±4.04	62.57±7.26	العمر (Mean±Std.D)

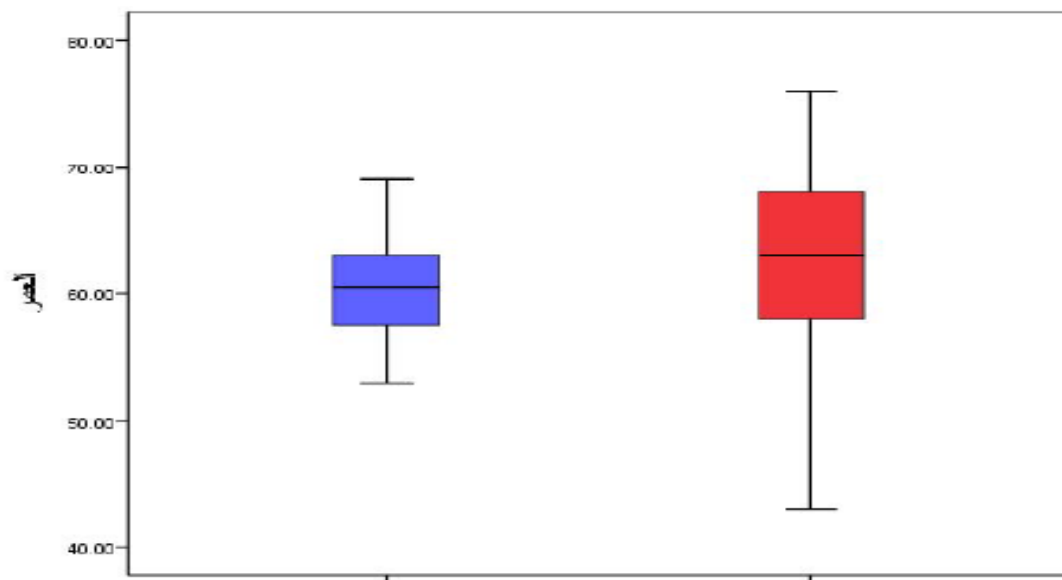
كانت نسبة المرضى الذكور أعلى عند المجموعة الأولى (trponin +) مقارنة مع المرضى الإناث بنسبة 75% و 25% على التوالي. كما كانت نسبة الذكور أعلى عند مرضى المجموعة الثانية (trponin -) مقارنة مع المرضى الإناث بنسبة 51.7% و 48.37% على التوالي وكان لهذه الفروق أهمية إحصائية $P < 0.001$

. بلغ متوسط العمر في المجموعة تربونين + (7.26±62.57) سنة مقابل (61.43 ±4.04) سنة في المجموعة تربونين - (أقل 0.4 نغ / مل) ولم يكن هناك فرق إحصائي هام بين متوسطي العمر في المجموعتين $P=0.107$ والمخططات التالية تظهر توزيع المرضى بحسب الجنس في المجموعتين ومقارنة متوسطي العمر بين المجموعتين



المخطط السابق (2) يبين توزيع المرضى حسب الجنس بين مجموعتي الدراسة

المخطط التالي (3) يوضح مقارنة متوسط العمر بين مجموعتي الدراسة



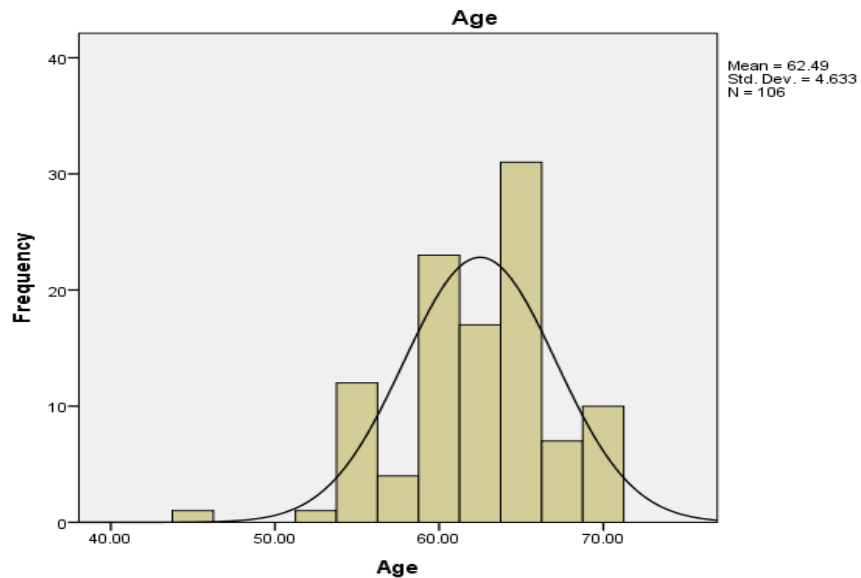
المجموعة 2 تربو نين +

المجموعة 1 تربو نين -

<u>العمر / سنه</u>	<u>Frequency</u>	<u>Percent</u>	<u>Valid Percent</u>	<u>Cumulative Percent</u>
<u>45.00</u>	<u>1</u>	<u>.9</u>	<u>.9</u>	<u>.9</u>
<u>53.00</u>	<u>1</u>	<u>.9</u>	<u>.9</u>	<u>1.9</u>
<u>54.00</u>	<u>4</u>	<u>3.8</u>	<u>3.8</u>	<u>5.7</u>
<u>55.00</u>	<u>3</u>	<u>2.8</u>	<u>2.8</u>	<u>8.5</u>
<u>56.00</u>	<u>5</u>	<u>4.7</u>	<u>4.7</u>	<u>13.2</u>
<u>57.00</u>	<u>1</u>	<u>.9</u>	<u>.9</u>	<u>14.2</u>
<u>58.00</u>	<u>2</u>	<u>1.9</u>	<u>1.9</u>	<u>16.0</u>
<u>58.50</u>	<u>1</u>	<u>.9</u>	<u>.9</u>	<u>17.0</u>
<u>59.00</u>	<u>7</u>	<u>6.6</u>	<u>6.6</u>	<u>23.6</u>
<u>59.50</u>	<u>1</u>	<u>.9</u>	<u>.9</u>	<u>24.5</u>
<u>60.00</u>	<u>6</u>	<u>5.7</u>	<u>5.7</u>	<u>30.2</u>
<u>60.50</u>	<u>3</u>	<u>2.8</u>	<u>2.8</u>	<u>33.0</u>
<u>61.00</u>	<u>6</u>	<u>5.7</u>	<u>5.7</u>	<u>38.7</u>
<u>62.00</u>	<u>10</u>	<u>9.4</u>	<u>9.4</u>	<u>48.1</u>
<u>62.50</u>	<u>1</u>	<u>.9</u>	<u>.9</u>	<u>49.1</u>
<u>63.00</u>	<u>6</u>	<u>5.7</u>	<u>5.7</u>	<u>54.7</u>

<u>64.00</u>	<u>5</u>	<u>4.7</u>	<u>4.7</u>	<u>59.4</u>
<u>65.00</u>	<u>11</u>	<u>10.4</u>	<u>10.4</u>	<u>69.8</u>
<u>66.00</u>	<u>15</u>	<u>14.2</u>	<u>14.2</u>	<u>84.0</u>
<u>67.00</u>	<u>3</u>	<u>2.8</u>	<u>2.8</u>	<u>86.8</u>
<u>68.00</u>	<u>4</u>	<u>3.8</u>	<u>3.8</u>	<u>90.6</u>
<u>69.00</u>	<u>6</u>	<u>5.7</u>	<u>5.7</u>	<u>96.2</u>
<u>70.00</u>	<u>3</u>	<u>2.8</u>	<u>2.8</u>	<u>99.1</u>
<u>71.00</u>	<u>1</u>	<u>.9</u>	<u>.9</u>	<u>100.0</u>
<u>Total</u>	<u>106</u>	<u>100.0</u>	<u>100.0</u>	

الجدول التكراري (3) للعمر في عينه الدراسة



المخطط السابق (4) يبين توزيع اعمار المرضى ضمن عينه الدراسة

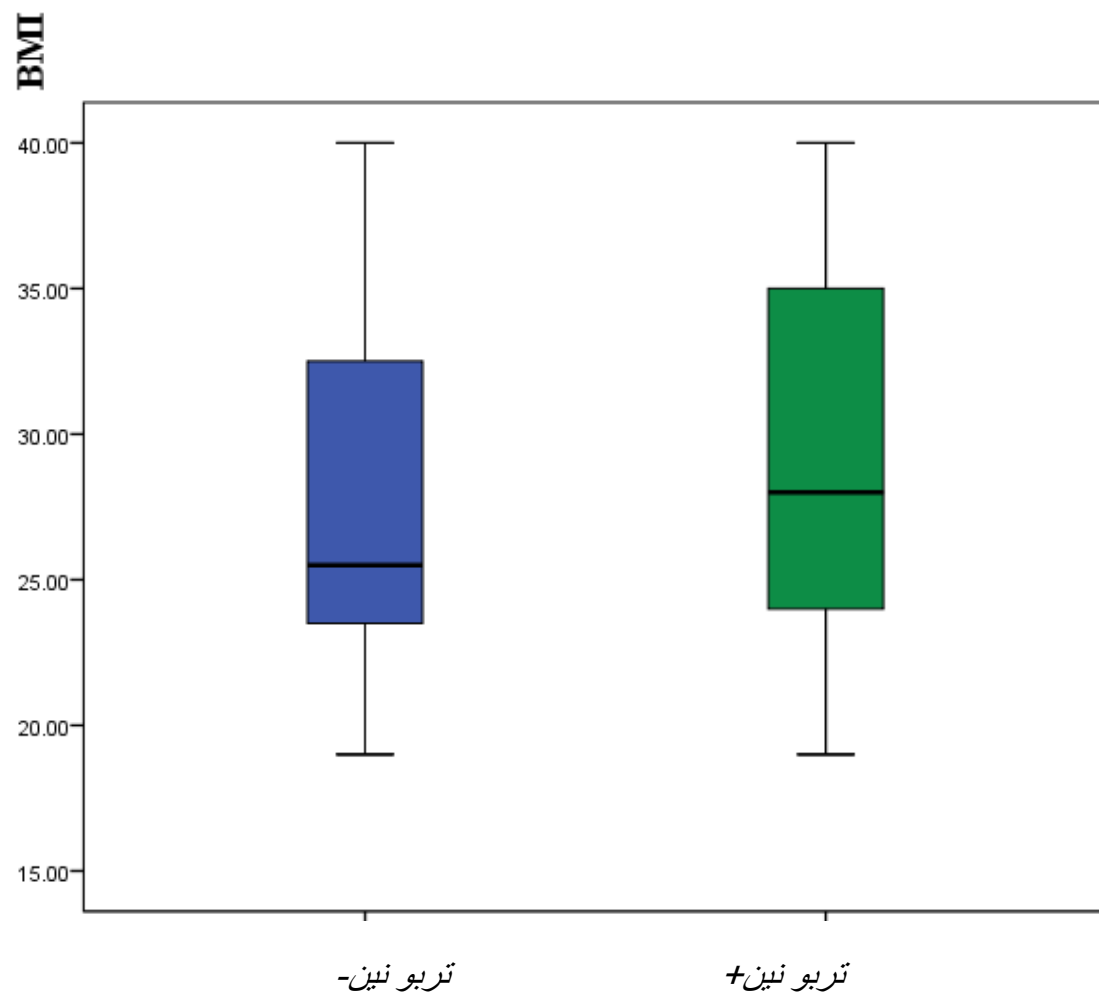
مقارنه نتائج التحاليل المخبريه بين مجموعتي الدراسه			
P- value	Group2(TRPO+) (48)	Group 1 (TRPO-) (58)	
0.421	1.4 ± 12.9	1.5 ± 12.4	HGB غ/ د ل
0.572	51.7 ± 232.6	56.2 ± 256.4	PLT الف/ ملم ³
0.443	3.1 ± 7.8	2.4 ± 8.2	WBC الف/ ملم ³
0.244	28.96 ± 5.68	27.68 ± 6.10	BMI كغ/ م ²
<0.001	1.1 ± 1.6	0.5 ± 1.1	CRP ملغ/ د ل
0.272	74.5 ± 171.2	86.4 ± 178.6	Triglycerides
0.594	54.6 ± 169.5	62.3 ± 172.3	TC ملغ/ د ل

- من الجدول السابق نلاحظ لم يكن هناك فارق احصائي هام بين متوسطات تراكيز كل من HB- PLT- WBC بين مجموعتي الدراسه

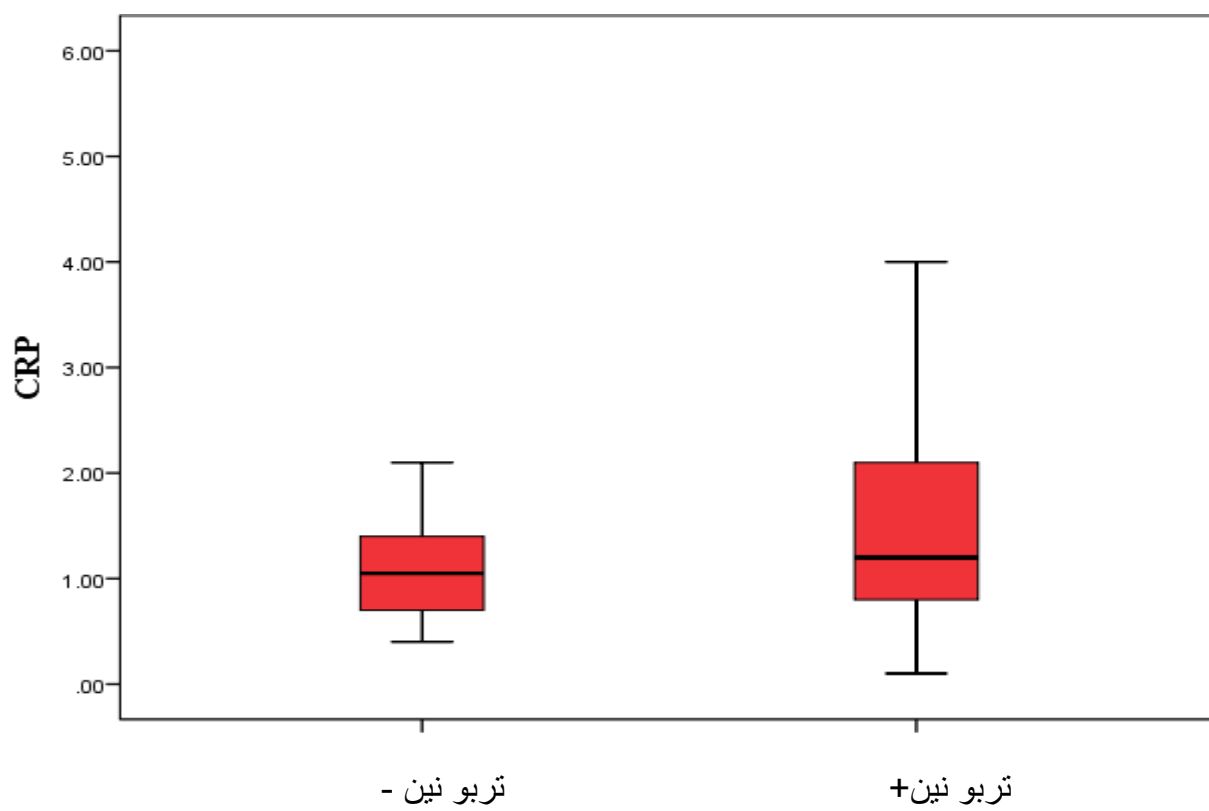
- كما كان متوسط تركيز البروتين الارتكاسي C اعلى عند مرضى المجموعه الثانيه (TRPO+) 1.1 ± 1.6 مقارنة مع مرضى المجموعه الاولى (TRPO-) 0.5 ± 1.1 وكان لهذا الفارق اهميه احصائيه $P < 0.001$

- لم يكن هناك فارق احصائي هام بين متوسطات تراكيز كل من الشحوم الثلاثيه والكوليسترول الكلي بين مجموعتي الدراسه

- لم يكن هناك فارق احصائي هام بين متوسطي مشعر كتله الجسم بين مجموعتي الدراسه $P = 0.244$



المخطط رقم (5) يظهر مقارنه متوسط مشعر كتله الجسم بين مجموعتي الدراسه

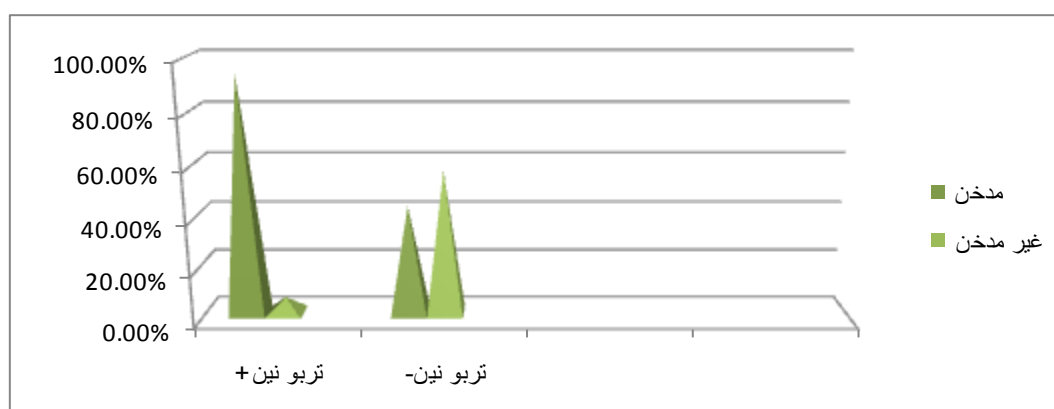


المخطط رقم (6) يبين مقارنه متوسط تركيز البروتين الارتكاسي سي بين مجموعتي الدراسه

مقارنه عوامل الخطوره والمظاهر السريره بين مجموعتي الدراسه تربو نين(+) وتربو نين(-)

1-التدخين: بلغ عدد المرضى المرضى غير المدخنين في الدراسه 36 مريض أي ما نسبته 34% وكان عدد المرضى المدخنين 70 مريض ما نسبته 66% وكان هناك فارق هام احصائيا بنسبه شيوع التدخين بين مجموعتي الدراسه والشكل رقم (5) يوضح ذلك :

عدد المرضى المدخنين	نسبه مئويه	تربونين اكثر او يساوي 0.4 نغ/مل	نسبه مئويه	تربونين اقل 0.4 نغ/مل	نسبه مئويه	P value
70	66%	45	93.7%	25	43.10	0.046



المخطط السابق(7) يوضح مقارنه نسبه انتشار التدخين بين مجموعتي الدراسه

2-ارتفاع التوتر الشرياني :

بلغ عدد المرضى المصابين بارتفاع التوتر الشرياني ضمن عينة البحث 76 مريض أي ما نسبته 71.6% وكان عدد المرضى الغير المصابين بارتفاع التوتر الشرياني 30 مريض أي ما نسبته 28.6%. ولم يكن هناك فرق هام احصائيا بين مجموعتي الدراسة والشكل رقم (6) يوضح توزيع النسب المئوية :

عدد المرضى الذين لديهم ضغط شرياني	نسبة مئوية	اكثر من 0.4 نغ/مل	نسبة مئوية	اقل من 0.4 نغ/مل	نسبة مئوية	P value
76	71.6%	35	72.9%	41	70.6%	0.748

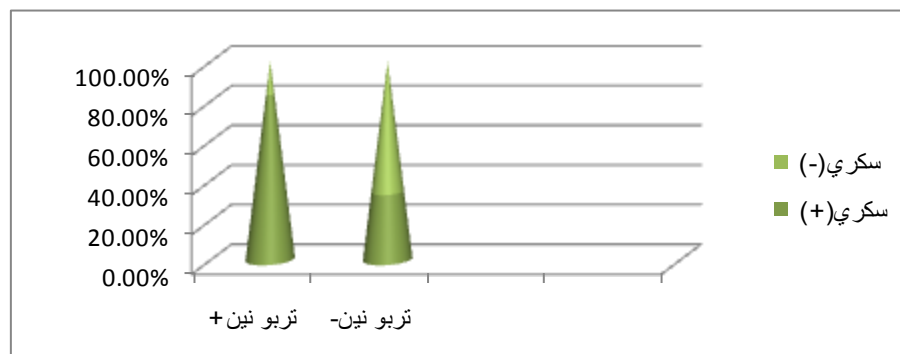


المخطط السابق(8) يوضح مقارنة نسبة انتشار الضغط الشرياني بين مجموعتي الدراسة

3- الداء السكري:

بلغ عدد المرضى المصابين بالداء السكري ضمن عينة البحث 60 مريض أي ما نسبته 56.6 % وكان عدد المرضى الغير مصابين بالداء السكري ضمن عينة البحث 46 مريض أي ما نسبته 53.3% وكان هناك فرق هام يعتد به احصائيا بين مجموعتي الدراسه الشكل رقم (7) يوضح ذلك:

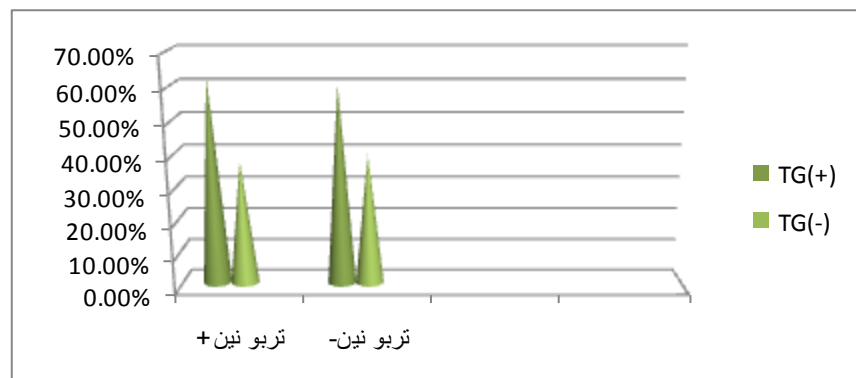
عدد المرضى السكريين	نسبه مئويه	اكثر من 0.4 نغ/مل	نسبه مئويه	اقل من 0.4 نغ/مل	نسبه مئويه	P value
60	56.65%	40	83.3%	20	34.4%	<0.001



المخطط السابق (9) يوضح نسبة انتشار السكري بين مجموعتي الدراسه

4- اضطراب الشحوم: بلغ عدد المرضى الذين لديهم اضطراب بالشحوم الثلاثية 65 مريض بنسبه 61.35 ولم يكن هناك فرق احصائي هام بين مجموعتي الدراسه المخطط رقم(8) يوضح ذلك:

عدد المرضى الذين لديهم اضطراب بالشحوم الثلاثية	نسبه منوية	اكثر من 0.4 نغ/مل	نسبه منوية	اقل من 0.4 نغ/مل	نسبه منويه	P value
65	%61.3	30	%62.5	35	%60.3	0.272

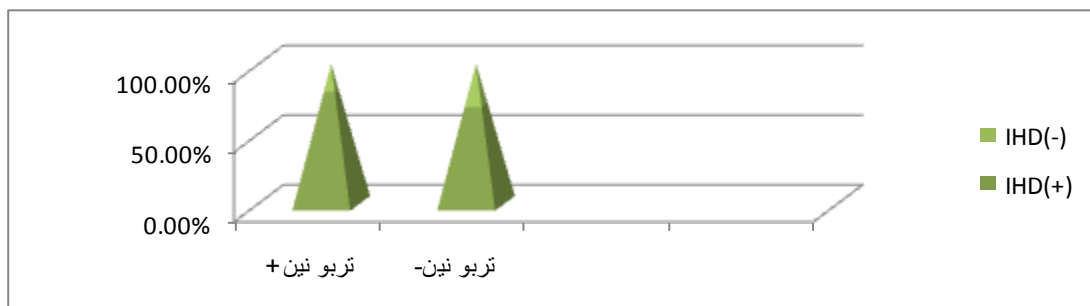


المخطط (10) يوضح مقارنة نسبه انتشار اضطراب الشحوم بين مجموعتي الدراسه

5- الإصابة بإحتشاء سابق او نقص ترويه سابق:

بلغ عدد المرضى المصابين بإحتشاء سابق او نقص ترويه سابق 80 مريض أي ما نسبته 75.4% وكان هناك فارق هام يعتد به احصائيا بين مجموعتي الدراسه والشكل رقم (9) يوضح نسبة وجود إحتشاء او نقص ترويه سابق ضمن عينة البحث:

عدد المرضى الذين لديهم نقص ترويه او إحتشاء سابق	نسبة مئوية	أكثر من 0.4 نغ/مل	نسبة مئوية	أقل من 0.4 نغ/مل	نسبة مئوية	P value
80	75.4%	39	81.2%	41	70.6%	<0.001

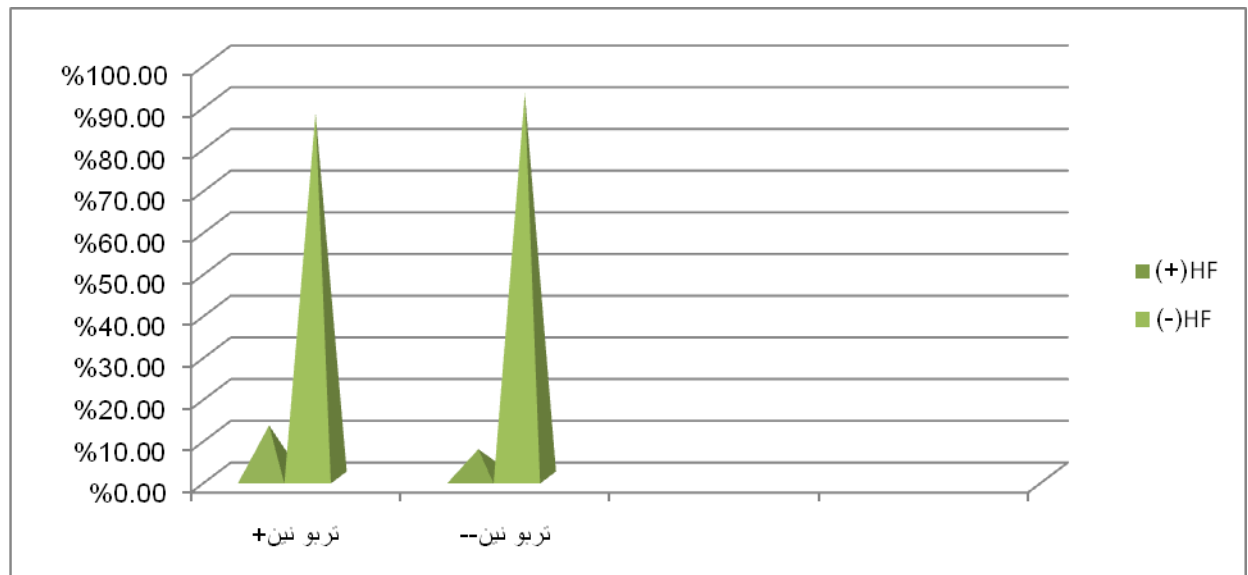


المخطط (11) يوضح مقارنة نسبة انتشار نقص الترويه والاحتشاء القلبي بين مجموعتي الدراسه

- قصور القلب:

بلغ عدد المرضى المصابين بقصور قلب سابق 10 مرضى أي مانسبته 9.5% أي أن نسبة انتشار قصور القلب لدى عينة البحث 9.5% . وتم التوجه بقصور القلب من خلال السوابق الدوائية - قصة استشفاء سابق لوذمة رئة - ايكو قلب سابق - أعراض قصور قلب. والشكل رقم (10) يوضح نسبة انتشار قصور القلب ضمن عينة البحث:

عدد مرضى قصور القلب	نسبه مئوية	اكثـر من 0.4 نغ/مل	نسبه مئوية	اقل من 0.4 نغ/مل	نسبه مئوية	P value
10	9.5	6	12.5%	4	6.8%	<0.001

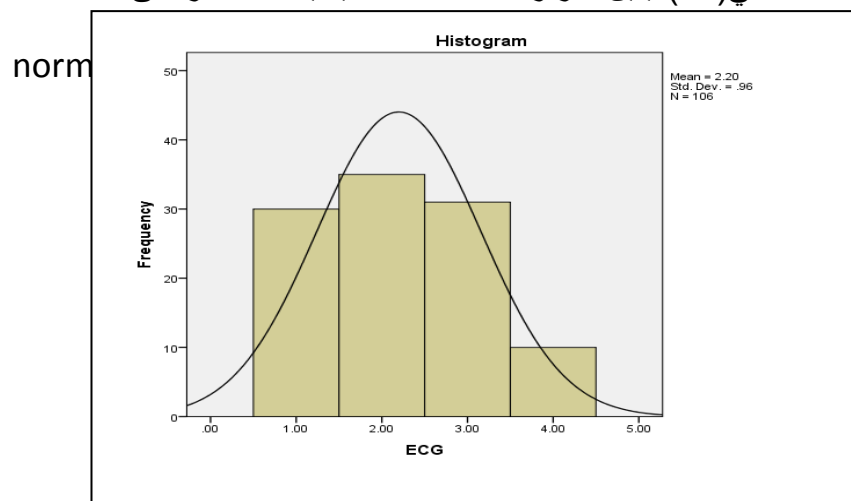


المخطط (12)

تبدلات ECG	تربو نين اقل ٠.٤	نسبة مئويه	تربو نين اكثر ٠.٤	نسبة مئويه	كل المرضى
ارتفاع عابر بالوصله ST	٢	%١٨ ٨١.٨	٩	%	١١
تزلزل ST للاس قل	١٦	%٤٧	١٨	%٥٣	٣٤
تبدلات موجه T	١٥	%٤٨.٣	١٦	%٥١.٦	٣١
طبيعي	٢٥	%٨٣.٣	٥	%١٦.٦	٣٠

الجدول السابق (10) يبين نسبة التبدلات التخطيطية عند القبول

المخطط التالي (13) يبين تكرار التبدلات التخطيطية عند المرضى لحظه القبول



وقت القبول	العدد	نسبه مئويه	اكثراو يساوي 0.4 نغ/مل	نسبه مئويه	اقل 0.4 نغ/مل	نسبه مئويه
6-0 سا	30	28.3	17	56.6	13	43.33
24-6 سا	76	71.6	50	65.78	26	34.2

عدد المرضى ونسبتهم حسب المده الزمنيه الفاصله بين بدء الالم الصدري والقبول بالمشفى
الجدول رقم (11)

نتائج الدراسة :

اولا : الوفيات لدى مرضى المتلازمة الاكليلية الحاده خلال 6 اسابيع من القبول حسب قيم

تربو نين القلبي الجدول (12)

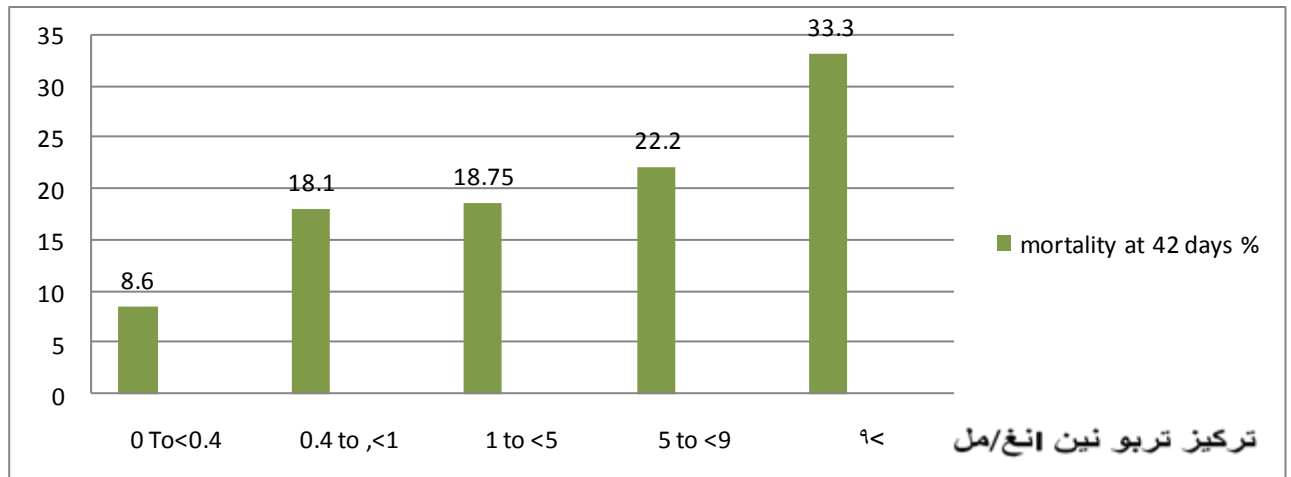
كل المرضى	تربو نين اكثر او يساوي 0.4 نغ /مل	تربو نين اقل 0.4 نغ/مل	
106	48	58	عدد المرضى
16	11	5	الوفيات خلال 6 اسابيع
%15.09	%22.9	%8.6	نسبة مئوية

- كان هناك زيادة يعتد بها إحصائيا في معدل الوفيات بين مرضى مجموعتي الدراسة

$$P<0.01$$

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid لا وفاه	90	84.9	84.9	84.9
وفاه	16	15.1	15.1	100.0
Total	106	100.0	100.0	

الجدول التكراري (13) لعينه الدراسه حسب متابعه المرضى لسته اسابيع



المخطط السابق (14) يبين نسبة الوفاة لدى عينه الدراسة خلال 6 اسابيع من القبول لدى مجموعتي الدراسة حسب القيم الكمية للتروبونين القلبي عند القبول

تركيز التروبونين القلبي	0.4 > -0	1 > -0.4 نغ/مل	5 > -1 نغ/مل	9 > -5 نغ/مل	9 < نغ/مل
RISK RATIO	0.7	1.6	2.9	7.6	8.8
95% cf I	0.4	0.6-7.7	2.3-10.4	2.8-18.9	3.5-24

الجدول السابق يبين نسبة الخطوره للوفاه حسب القيم الكمية للتروبونين بين مجموعتي الدراسة

Correlations		
	TRPO	Death
Pearson Correlation	1	.329*
TRPO Sig. (2-tailed)		.001
N	106	106
Pearson Correlation	.329**	1
Death Sig. (2-tailed)	.001	
N	106	106

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

يبين الجدول السابق (13) الارتباط حسب بيرسون وهو ارتباط ايجابي بين مستويات تربو نين القلبي عند القبول ونسبه الوفيات خلال 6 اسابيع عند مرضى الدراره (بواسطه الحاسوب)

Correlations		
	TRPO	Death
Pearson Correlation	1	.398**
TRPO Sig. (2-tailed)		.005
N	48	48
Pearson Correlation	.398**	1
Death Sig. (2-tailed)	.005	
N	48	48

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

يبين الجدول السابق (14) الارتباط الايجابي حسب بيرسون بين القيم الكمي للتربونين ونسبه الوفيات خلال فترة المتابعه لدى المجموعه الثانيه (الاحتشاء القلبي غير عابر الجدار) (بواسطه الحاسوب)

مناقشه نتائج الدراسيه : في نهايه البحث اكتملت لدينا بيانات 106 مرضى بحيث تم تقسيم المرضى الى مجموعتي دراسه :

المجموعه الاولى شملت 58 مريض لديهم خناق صدر غير مستقر (تربونين اقل من 0.4 نغ/مل) بعد متابعتهم 6 اسابيع كان لدينا 5 وفيات بنسبه 8.6% وقد تم اجراء قنطره اكليليه لدى 40 مريض منهم بنسبه 68.9 %

المجموعه الثانيه شملت 48 مريض لديهم احتشاء دون ارتفاع **ST** (تربونين اكثر او يساوي 0.4 نغ/ مل) بعد متابعتهم 6 اسابيع كان لدينا 11 وفاه بنسبه 22.9% وتم تقسيم هذه المجموعه حسب القيم الكميّه للتربونين القلبي الى فئات 0.4-1 نغ\مل - 1-5 نغ\مل - 5-9 نغ\مل أكثر من 9 نغ\مل وبلغت نسبته الوفاه خلال فتره المتابعه عالتوالي 8.1 % - 18.75 % - 22.2 % - 33.3 % وتم اجراء قنطره قلبيه عند 30 مريض منهم بنسبه 62.5 % وبالتالي فان هذه الدراسه انتهت الى النتائج التاليه:

1- كان هناك زياده يعتد بها إحصائيا في معدل الوفيات لدى مرضى ACS خلال 42 يوم مع تزايد مستويات تربونين I القلبي في المصل بين مرضى خناق الصدر غير المستقر ومرضى NSTEMI value أقل 0.01 p

2- كل زياده 1 نغ\مل بمستوى تربونين I في المصل ترافقت مع زياده احصائيه هامه بمستوى الوفيات لدى مرضى ACS $p\text{ value} < 0.05$.

3- إن التربونين القلبي I يفيد بالتنبؤ بالمخاطر عند المرضى الذين يعانون من الذبحه الصدرية غير المستقرة ويتفوق على CKmb في قدرته التنبؤيه وهو اختبار أكثر حساسية ونوعيه للنخر القلبي من CKmb

4- لا يوجد اختلاف هام يعتد به إحصائيا بموجودات تصوير الاوعيه الاكليليه (عند المرضى الذين خضعوا لهذا الإجراء) بين من لديهم تربونين I أقل من 0.4 نغ\مل وبين المرضى الذين لديهم تربونين I أكثر أو يساوي 0.4 نغ\مل أي بين مرضى خناق الصدر غير المستقر ومرضى ONSTMI وبالتالي فان الخمائر القلبية والتي أهمها تربونين I هي المعيار الأكثر نوعيه وحساسية في التمييز بينهما

المقارنه مع الدراسات العالميه : دراسة امريكيه وكنديه:

مستقبلية عشوائية متعددة المراكز تمت دراسة المرضى الذين لديهم NON STEMI و مرضى خناق الصدر غير المستقر في الولايات المتحدة وكندا لمدة سنتين وتسع اشهر حيث تم جمع عينات دم عند 1404 مريض من اصل 1473 مريض دخلوا في الدراسة وتم اجراء تربونين ا لجميع المرضى عند القبول وتم تقسيم المرضى حسب قيم تربونين القلبي الى مجموعتي دراسته وتم متابعه المرضى لمدة 6 اسابيع من القبول حيث تبين ان معدل الوفيات كان ذو اهمية احصائية عالية عند 573 مريض لديهم تربونين ا اكثر او يساوي 0,4 نغ امل (حدثت 21 وفاة بنسبة 3,7 %) وهذا اكثر من المجموعة الاخرى 831 مريض مع تربونين ا اقل 0,4 نغ امل (8 وفيات بنسبة 1 %) $P < 0.01$

- وبمقارنه نتائج هذه الدراسة مع دراستنا يتبين ان كلتا الدراستين بينت القيمه التنبويه والتشخيصيه للتربونين القلبي ا مع فارق ان معدل الوفاة خلال فتره المتابعه كان اعلى في دراستنا بالمقارنه مع الدراسة السابقه ويمكن عزو ذلك للأسباب التاليه :
- 1- صغر حجم العينه وقصر المدة الزمنيه وقله عدد المراكز المجراه فيها الدراسة بالمقارنه مع الدراسة الامريكيه
 - 2- الاعداد الكبيره للمرضى المقبولين في دراستنا بالمقارنه مع الدراسة الاخرى
 - 3- نسبه اجراء تصوير الاوعيه الاكليليه اقل لدى مرضى دراستنا بالمقارنه مع الدراسة الاخرى
 - 4- تاخر مراجعه مرضى دراستنا المراكز الطبيه مما يؤخر التدبير الطبي حيث ان غالبية مرضى دراستنا بنسبه 71.6% راجعوا المستشفى بعد 6 ساعات من بدء الالم الصدري مقارنه مع 60.6% من مرضى الدراسة المقارنه

ELLIOTT "M ANTMAN MD MILENKO J TANASIGEVIC MD BRUCE
THOMPSON PH D MARK SCHAACMAN M S CAROLYN H MCCABE B S
CHRISTOPHER THOMPSON M D DONALAD WYBENGA M D AND EUGENE
BRAUNWALD M D

المنشورة

the new england Journal of medicine-october 31-1996

الجدول التالي يبين مقارنه نتائج دراستنا مع نتائج الدراسه الامريكيه

الدراسة الامريكية الكنديه	دراستنا	
مستقبلية عشوائية	مستقبلية عشوائيه	نمط الدراسة
متعدده المراكز	مركزين	عدد المراكز
سنتان وتسع اشهر	سنة واحدة	مدى الدراسة
6 اسابيع	6 اسابيع	مدى المتابعه بعد القبول
1404 مريض	106 مريض	حجم العينه
573 مريض	48 مريض	مرضى احتشاء بدون ارتفاع ST (تربو نين اكثر من 0.4 نغ /مل)
21 وفاه بنسبه 3.7%	11 وفاة بنسبة 22.9	الوفيات خلال 6 اسابيع

الدراسه الامريكاه الكنديه	دراستنا	
493 مريض بنسبه %86	30مريض بنسبه %62.5	اجراء قنطره قلوبيه عند مرضى NSTEMI
831 مريض	58مريض	مرضى خناق الصدر غير المستقر (تربونين ا اقل من 0.4 نغ /مل)
8 وفيات بنسبه 1%	5 وفيات بنسبه 8.6%	الوفيات خلال 6 اسابيع
657 مريض بنسبه %79	40مريض بنسبه %68.9	اجراء قنطره قلوبيه عند مرضى UA
58.9	62.4	متوسط العمر /سنه/
%60.6	%71.6	مراجعه المشفى بعد 6 ساعات من بدء الالم الصدري

الخلاصة: تعد الاصابه بالمتلازمه الاكليليه الحاده مشكله صحيه واسعه الانتشار وقد ازدادت في الفتره الاخيره بسبب ازدياد عوامل خطوره المرافقه لهذا المرض

اثبتت العديد من الدراسات ترافق ارتفاع معدل الوفيات مع ارتفاع القيم الكميّه للتربونين القلبي عند القبول لدى مرضى المتلازمه الاكليليه الحاده واثبتت ايضا ترافق الاصابه بداء الشرايين الاكليليه مع ارتفاع مشعرات التهابيه مثل البروتين الارتكاسي سي والانترولوكين (6)

- ان من المحددات في هذه الدراسه هو صغر حجم العينه وقصر المده الزمنيه التي اجريت فيها والعدد القليل للمراكز التي اجريت فيه وعدم قدره على تحييد عوامل خطوره اخرى قد تكون مربكه تؤثر على دقه النتائج0

ان المعطيات في هذه الدراسه تعطي دليلا مؤكدا على قيمه تنبؤيه قويه للقيم الكميّه للتربونين القلبي ا وقيمه تشخيصيه عاليه خاصه عند اجراؤه بعد 6 ساعات من بدء الالم الصدري لدى مرضى NSTEMI بحيث أمكن تطوير مشعر خطوره إنذاري وتشخيصي مما يمكن من التنبؤ بنسبة البقيا والوفيات على المدى القريب واتباع استراتيجيه تمكن من التداخل الباكر وتنطلق أهميه هذه الدراسة من تزايد قبولات مرضى الاحتشاء في وحدات العناية الفائقة .

تاسعا التوصيات والمقترحات :

1- الاعتماد على القيم الكميّه للتربونين ا القلبي لدى جميع مرضى الالم الصدري (خاصه بعد 6 ساعات من بدء الالم الصدري) الذين يراجعون شعب الاسعاف او وحدات العناية المشددة والمتوسطة مع إعطاء هذا الإجراء أهميته كمشعر تشخيصي و إنذاري على الرغم من سهوله إجرائه وتوافره في اغلب اماكن التماس الطبي من مخابرأو مشافي .

2-اجراء دراسات أخرى نقوم فيها بمتابعة المرضى لفترة أطول خلال عدة أشهر مع دراسة العلاقة بين معدل الوفيات ومستويات التربونين القلبي ا كما في الدراسات العالميه وذلك يعطي دعم أكبر للبحث العلمي.

3-البناء على هذه الدراسة بحيث يمكن زيادة عدد المرضى لتكون العينة اكبر وبالتالي تحصل النتائج على درجة عالية من الموثوقية كما في الدراسات العالميه .

4- الحد والتقليل من عوامل الخطورة التي ممكن أن تزيد احتمالية الإصابات القلبية والوعائية من داء سكري وارتفاع توتر شرياني واضطراب في شحوم الدم وتدخين .

5-اجراء اختبارات ماسحة والتي تسمح باتخاذ الإجراءات العلاجية المناسبة في الوقت المناسب لجميع مرضى الداء القلبي الإقفاري .

ومن الاختبارات الماسحة التي من الممكن الاعتماد عليها FRAMINGHAM RISK SCORE وهو من إحدى معايير التنبؤ بالخطورة القلبية الوعائية خلال عشر سنوات .

يتضمن هذا ال SCOREالعمر والجنس والضغط الشرياني الانقباضي فيما إذا كان معالجا أم لا والكوليسترول و HDLوالتدخين .

6- تثقيف المرضى إلى أهمية تعديل نمط الحياة من ممارسة للتمارين الرياضية والمواظبة عليها بشكل منتظم وإيقاف التدخين وتجنب البدانة المرضية وتناول الأغذية الصحية ولما لذلك من أهمية في الوقاية من الإصابة بارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري وارتفاع الشحوم وغيرها من عوامل الخطورة القلبية الوعائية

ABSTRACT

BACK GROUND : In Patients with Acs it is desirable to identify sensitive serum marker that is closely related to the degree of myocardial damage. Provides Prognostic information and can be measured rapidly. We studied the Prognostic value of troponin I levels in patients with unstable angina and non STMI patients

METHODS: in a two centers blood specimens from 106 symptomatic patients were analyzed for cardiac troponin I. A serum marker not detected in the blood of healthy persons. The relation between mortality at 42 days and the level of cardiac troponin I in the specimen obtained on enrollment was determined both before and after adjustment for base-line characteristics

RESULTS: the mortality rate at 42 days was significantly higher in the patients with cardiac troponin I levels of at least 0.4 ng/ml than in the patients with cardiac troponin I below 0.4 ng/ml. There were significant increases in mortality with increasing levels of cardiac troponin I

each increase of 1 ng/ml in the cardiac troponin I levels was associated with a significant increase in the risk ratio of death after adjustment for the baseline

Characteristics that were independently predictive of mortality (ST segment depression and unstable angina)

CONCLUSIONS : In patients with ACS cardiac troponin I levels provide useful prognostic information and permit the early identification of patients with an increased risk of death

Reference:

1. Lee HS, Cross SJ, Rawles JM, Jennings KP. Patients with suspected myocardial infarction who present with ST depression. *Lancet* 1993; 342:1204 –7.
2. Hyde TA, French JK, Wong C-K, et al. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST segment depression. *Am J Cardiol* 1999;84:379–85.
3. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registr ECG ancillary study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:133– 40.
4. Areskog INM, Areskog N-H, Swahn E, et al. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. *J Intern Med* 1993;234:293–301.
5. The PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of Lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. *Circulation* 1998;97:2386 –95.
6. GUSTO-IIb Investigators. The Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries: a comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:775– 82.
7. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York, NY: Wiley, 1989.
8. Iezzoni LI. *Risk Adjustment for Measuring Health Care Outcomes*. Ann Arbor, MI: Health Administration Press, 1994.
9. Calvin JE, Klein LW, VandenBerg BJ, et al. Risk stratification in unstable angina: prospective validation of the Braunwald classification. *JAMA* 1995;273:136–41.
10. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989;80:410–4.
11. Boersma E, Pieper KS, Steyeberg EW, et al., for the PURSUIT Investigators. Predictors of outcomes in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: results from an international trial of 9,461 patients. *Circulation* 2000;101:2557– 67.
12. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non–ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision-

making. JAMA 2000;284:835– 42.

13. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. JAMA 1999;281:707–13. JACC Vol. 38, No. 1, 2001 Kaul et

14 . Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992;326:242-50, 310-8

15. DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS, et al. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. N Engl J Med 1986;315:417-23.

16. Ambrose JA, Hjemdahl-Monsen CE, Borricco S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic demonstration of a common link between unstable angina pectoris and non-Q-wave myocardial infarction. Am J Cardiol 1988;61:244-7.

17. Cannon CP, Thompson B, McCabe CH, et al. Predictors of non-Q-wave acute myocardial infarction in patients with acute ischemic syndromes: an analysis from the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI) III trials. Am J Cardiol 1995;75:977-81.

18. Adams J III, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatine kinase the choice for the 1990s? Circulation 1993;88:750-63.

19. Geltman EM, Ehsani AA, Campbell MK, Schechtman K, Roberts R, Sobel BE. The influence of location and extent of myocardial infarction on long-term ventricular dysrhythmia and mortality. Circulation 1979;60: 805-14.

20. Rogers WJ, McDaniel HG, Smith LR, Mantle JA, Russel RO Jr, Rackley CE. Correlation of angiographic estimates of myocardial infarct size and accumulated release of creatine kinase MB isoenzyme in man. Circulation 1977;56:199-205.

21. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. ClinChem 1995;41:1266-72.

22. Tsung SH. Several conditions causing elevation of serum CK-MB and CK-BB. Am J ClinPathol 1981;75:711-5.

23. Tsung JS, Tsung SS. Creatine kinase isoenzymes in extracts of various human skeletal muscles. ClinChem 1986;32:1568-70.

24. Roberts R, Kleiman NS. Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial infarction necessitates the need for a "new diagnostic mind-set." Circulation 1994;89:872-81.

25. MacGeoch C, Barton PJ, Vallins WJ, Bhavsar P, Spurr NK. The human cardiac troponin I locus: assignment to chromosome 19p13.2-19q13.2. Hum Genet 1991;88:101-4.

26. Wade R, Eddy R, Shows TB, Kedes L. cDNA sequence, tissue-specific expression, and chromosomal mapping of the human slow-twitch skeletal muscle isoform of troponin I. Genomics 1990;7:346-57.

27. Wilkinson JM, Grand RJA. Comparison of amino acid sequence of troponin I from different striated muscles. Nature 1978;271:31-5.

28. Cummins P, Young A, Auckland ML, Michie CA, Stone PCW, Shepstone BJ. Comparison of serum cardiac specific troponin-I with creatine kinase, creatine kinase-MB isoenzyme, tropomyosin, myoglobin and C-reactive protein release in marathon runners: cardiac or skeletal muscle trauma? Eur J Clin Invest 1987;17:317-24.

29. Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, Smith S, Apple FS. Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *ClinChem* 1995;41:1710-5.
30. Niakan E, Harati Y, Rolak LA, et al. Silent myocardial infarction and diabeticcardiovascular autonomic neuropathy. *Arch Intern Med* 1986; 146:2229.
31. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Armstrong PW. Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:610.
32. Ranjadayalan K, Umachandran V, Ambepityia G, et al. Prolonged anginal perceptual threshold in diabetes: effects on exercise capacity and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:1120.
33. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359:2140.
34. Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14 Suppl 4:13.
35. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:412.
36. O'Brien T, Nguyen TT, Zimmerman BR. Hyperlipidemia and diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:969.
37. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the strong heart study. *Diabetes Care* 2003; 26:16.
38. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141:421.
39. Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, et al. Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 97:968.
40. Qiao Q, Pyörälä K, Pyörälä M, et al. Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. *Eur Heart J* 2002; 23:1267.
41. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332:73.
42. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421.
43. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63:225.
44. Nitenberg A, Paycha F, Ledoux S, et al. Coronary artery responses to physiological stimuli are improved by deferroxamine but not by L-arginine in non-

- insulin-dependent diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and no other risk factors. *Circulation* 1998; 97:736.
45. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:146.
 46. Hsueh WA, Lyon CJ, Quiñones MJ. Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med* 2004; 117:109.
 47. Skyrme-Jones RA, O'Brien RC, Berry KL, Meredith IT. Vitamin E supplementation improves endothelial function in type I diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:94.
 48. Winocour PD. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41 Suppl 2:26.
 49. Davì G, Ciabattini G, Consoli A, et al. In vivo formation of 8-iso-prostaglandin f₂alpha and platelet activation in diabetes mellitus: effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation* 1999; 99:224.
 50. Rosove MH, Frank HJ, Harwig SS. Plasma beta-thromboglobulin, platelet factor 4, fibrinopeptide A, and other hemostatic functions during improved, short-term glycemic control in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984; 7:174.
 51. Kwaan HC. Changes in blood coagulation, platelet function, and plasminogen-plasmin system in diabetes. *Diabetes* 1992; 41 Suppl 2:32.
 52. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation* 2000; 102:1634.
 53. Badawi H, el-Sawy M, Mikhail M, et al. Platelets, coagulation and fibrinolysis in diabetic and non-diabetic patients with quiescent coronary heart disease. *Angiology* 1970; 21:511.
 54. McGill JB, Schneider DJ, Arfken CL, et al. Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes* 1994; 43:104.
 55. Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneider DJ, et al. Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation* 1998; 97:2213.
 56. Zhang J, Ren S, Sun D, Shen GX. Influence of glycation on LDL-induced generation of fibrinolytic regulators in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1140.
 57. Nordt TK, Schneider DJ, Sobel BE. Augmentation of the synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 by precursors of insulin. A potential risk factor for vascular disease. *Circulation* 1994; 89:321.
 58. Sambola A, Osende J, Hathcock J, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation* 2003; 107:973.
 59. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 102:2180.
 60. Mautner SL, Lin F, Roberts WC. Composition of atherosclerotic plaques in the epicardial coronary arteries in juvenile (type I) diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1992; 70:1264.

61. Mehta RH, Westerhout CM, Zheng Y, Giugliano RP, Huber K, Prabhakaran D, et al. Association of metabolic syndrome and its individual components with outcomes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2014;168, 182–8.e1.
62. De Luca G, Małek LA, Maciejewski P, Wasek W, Niewada M, Kamiński B, et al. Impact of diabetes on survival in patients with ST-segment

elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty: insights from the POLISH STEMI registry. *Atherosclerosis* 2010;210:516–20.

63. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;105(2):141–50.

64. Bulum T, Kolaric B, Duvnjak L, Vrhovac R. Association of haematological parameters with insulin resistance in type 1 diabetes. *Minerva Endocrinol* 2014;39:119–26.

65. Lee CT, Harris SB, Retnakaran R, Gerstein HC, Perkins BA, Zinman B, et al. White blood cell subtypes, insulin resistance and cell dysfunction in high-risk individuals – the PROMISE cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81(4):536–41.

66. Wierusz-Wysocka B, Wykretowicz A, Byks H, Sadurska K, Wysocki H. Polymorphonuclear neutrophils adherence, superoxide anion (O₂⁻) production and HBA1 level in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1993;21:109–14.

67. Tong PC, Lee KF, So WY, Ng MH, Chan WB, Lo MK, et al. White blood cell count is associated with macro- and microvascular complications in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:216–22.

68. Cantor H, Simpson E. Regulation of the immune response by subclasses of T lymphocytes. I. Interactions between pre-killer T cells and regulatory T cells obtained from peripheral lymphoid tissues of mice. *Eur J Immunol* 1975;5:330–6.

69. Park BJ, Shim JY, Lee HR, Lee JH, Jung DH, Kim HB, et al. Relationship of neutrophil-lymphocyte ratio with arterial stiffness and coronary calcium score. *Clin Chim Acta* 2011;412:925–9.

70. Kaya A, Kurt M, Tanboga IH, Isik T, Günaydin ZY, Kaya Y, et al. Relation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of stable coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013;20(5):473–7.

71. Han YC, Yang TH, Kim DI, Jin HY, Chung SR, Seo JS, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts long-term clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Korean Circ J* 2013;43:93–9.

72. Ghaffari S, Nadiri M, Pourafkari L, Sepehrvand N, Movasagpoor A, Rahmatvand N, et al. The predictive value of total neutrophil count and neutrophil/lymphocyte ratio in predicting in-hospital mortality and complications after stemi. *J Cardiovasc Thorac Res* 2014;6:35–41.

73. Kaplar M, Kappelmayer J, Veszpremi A, Szabo K, Udvardy M. The possible association of in vivo leukocyte-platelet heterophilic aggregate

formation and the development of diabetic angiopathy. *Platelets* 2001;12: 419–22.

74. Wang XM, Yang YJ, Wu YJ. The emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in cardiovascular protection: current position and perspectives. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013;27:297–307.
75. Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, et al. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;79(6):812-4.
76. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 1638–1643.
77. Cooper HA, Exner DV, Waclawiw MA, Domanski MJ. White blood cell count and mortality in patients with ischemic and non-ischemic left ventricular systolic dysfunction (an analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction [SOLVD]) *Am J Cardiol*. 1999;84(3):252–257.
78. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long- term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;101(6):747–752. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.11.004.
79. Carbone F, Nencioni A, Mach F, Vuilleumier N, Montecucco F. Pathophysiological role of neutrophils in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2013;110(3):501-514. doi: 10.1160/ TH13-03-0211.
80. Sarma J, Laan CA, Alam S, Jha A, Fox KA, Dransfield I. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;105(18):2166–2171.
81. Gupta S, Agrawal A, Agrawal S, Su H, Gollapudi S. A paradox of immunodeficiency and inflammation in human aging: lessons learned from apoptosis. *Immun Ageing*. 2006;3:5.
82. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157(13):1413-8.
83. Galkina E, Ley K. Leukocyte recruitment and vascular injury in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(2):368-77.
84. Xiao X, Ma B, Dong B, et al. Cellular and humoral immune responses in the early stages of diabetic nephropathy in NOD mice. *J Autoimmun* 2009;32(2):85- 93.
85. Chung FM, Tsai JC, Chang DM, et al. Peripheral total and differential leukocyte count in diabetic nephropathy: the relationship of plasma leptin to leukocytosis. *Diabetes Care* 2005;28(7):1710-7.
86. Reddan DN, Klassen PS, Szczech LA, et al. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(6):1167-73.
87. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117:e25
88. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;

89. Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD, Ng G., 1995- Myocardial infarction in young adults: angiographic characterisation, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am CollCardiol*; 26:654-661
90. Kumar and Clark, Clinical Medicine. Sixth Edition. 2005;798-9.
91. 2012 focused update incorporated in ACCF/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina / Non ST Elevation Myocardial Infarction
92. Esc guidelines for the management of acute myocardial infarction in patient presenting with ST elevation segment ,2012 EHJ.
93. Harrison Cardiovascular medicine ,Joseph Localozo
94. de Rooij SR, Nijpels G, Nilsson PM, Nolan JJ, Gabriel R, Bobbioni-Harsch E, et al. Low-grade chronic inflammation in the relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease (RISC) population: associations with insulin resistance and cardiometabolic risk profile. *Diabetes Care* 2009;32:1295–301.
95. Drechsler M, Doring Y, Megens RT, Soehnlein O. Neutrophilic granulocytes promiscuous accelerators of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2011;106:839–48.
96. Zernecke A, Bot I, Djalali-Talab Y, Shagdarsuren E, Bidzhekov K, Meiler S, et al. Protective role of CXC receptor 4/CXC ligand 12 unveils the importance of neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res* 2008;102:209–17.
97. M. Verdoia a, A. Schaffer a, L. Barbieri a, G. Aimaretti b, P. Marino a, F. Sinigaglia c, d, H. Suryapranata e, G. De Luca a, d,*, on behalf of the Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Impact of diabetes on neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relationship to coronary artery disease. *Diabetes & Metabolism xxx* (2015) xxx–xxx. Article in press.
98. mancia G, DeBacker G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Aterial Hypertension: The Task Force for the Management of Aterial Hypertension of the European Society of hypertension (ESH) and of the European society of Cardiology (ESC). *Hypertens* 2007;25:1105.
99. A B Dodge, Y. (2006) *The Oxford Dictionary of Statistical Term*, OUP. ISBN 0-19-920613-9.
100. Lund Research Ltd. “Descriptive and inferential Statistics” statistics. Laerd.com. Retrieved 2014-03-23.
101. Freedman, D.A (2005) *Statistical Models: Theory and Practice*, Cambridge University Press. ISBN 0387945466.
102. S. Shahin., 2013- Evaluation of Neutrophil to Lymphocyte ratio as an indicator of presence of coronary artery disease in Diabetic patients. *print ISSN: 2249 4995 / eISSN: 2277 8810*.
103. M. Verdoia., 2015- Impact of diabetes on neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relationship to coronary artery disease. *DIABET-670; No. of Pages 8*.
104. M. Verdoia., 2015- Neutrophil to Lymphocyte Ratio and the Extent of Coronary Artery Disease: Results From a Large Cohort Study. *UNIV OF MONTANA on April 6, 2015*

