الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

# فائدة معايرة البروتين الارتكاسي –C كعلامة باكرة لسوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر التالي للاحتشاء القلبي الحاد

# Usefulness of C-reactive protein as a marker of post-infract left ventricular systolic dysfunction

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا(درجة الماجستير) في الأمراض الباطنة

بإشراف:

م.د. أحمد رشيد السعدي

برئاسة:

أ.م.د.رائد أبو حرب

إعداد: د. ديما أبو صفير

2017م-1439هـ

**الفهرس**


الدراسة النظرية:الصفحة

القسم الأول–إمراض الآفات التصلبية العصيدية 5

أولاً- تمهيد 5

ثانياً- نظرية الاستجابة للأذية في التصلب العصيدي 9

ثالثاً- تراجع التصلب العصيدي 10

القسم الثاني–استجابة الطورالحاد 11

أولاً- تبدلات الطور الحاد 11

ثانياً- تحريض تبدلات الطور الحاد 11

ثالثاً- قياس تبدلات الطور الحاد في الطب السريري 13

رابعاً- معالجة استجابة الطور الحاد 13

القسم الثالث–أهم الدلائل على دور الآلية الالتهابية في التصلب العصيدي الإكليلي 14

أولاً- الدور الإمراضي للبروتين الارتكاسي-c في الحوادث القلبية الوعائية 14

ثانيا- البروتين الارتكاسي-cومورفولوجيا(تشكل)الآفات التصلبية العصيدية عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد 15

ثالثاً- البروتين الارتكاسي-c في الاحتشاء القلبي الحاد وعلاقته بقصور القلب 17

رابعاً- القيمة الإنذارية للبروتين الارتكاسي-Cعند مرضى الاحتشاء القلبي غير المترافق مع ارتفاع الوصلة ST(NSTEMI) 17

خامساً- القيمة الإنذارية للبروتين الارتكاسي-Cعند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد 19

الخلاصة 19

1- التصلب العصيدي مشابه للالتهاب المزمن 20

2- التحول من عصيدة إلى خثرة 20

# الدراسة النظرية

القسم الأول

## إمراض الأفات التصلبية العصيدية

## ATHER0SCLEROSIS-THROMBOSIS AND VASCULAR BIOLOGY

أولاً- تمهيد:

يعتبر المرض القلبي الوعائي التصلبي العصيدي كمرض واسع يؤثر على أعضاء عديدة في الجسم مثل القلب(الشرايين الإكليلية)،الدماغ(الشرايين السباتية،الفقرية والمخية)والشرايين المحيطية.كما أن عوامل الخطورة المؤدية لحدوث المرض التصلبي العصيدي لا تؤثر على شريان واحد وإنما تؤثر على كامل السرير الشرياني،وبالتالي فإن وجود أحد الأمراض التصلبية العصيدية يعتبر عامل خطورة لوجود بقية الأمراض القلبية الوعائية التصلبية العصيدية.

مورفولوجيا(شكل)الشرايين الإكليلية التصلبية العصيدية:

الشريان السوي:

يتألف الشريان السوي من أنبوب مبطن بطبقة بطانية مستمرة من الخلايا البطانية التي تؤمن تدفق الدم وتعمل كحاجز يمنع دخول المواد المتدفقة مع الدم إلى جدار الشريان.تليها طبقة متوسطة من الخلايا العضلية الملساء التي تحافظ بتقلصها على مقوية جدار الشريان،تليها الطبقة الخارجية المكونة من ألياف(الإيلاستين،الكولاجينوالبروتيوغليكان)التي توفر الطبقة الداعمة للشريان والغلاف الخارجي.

الشريان التصلبي العصيدي:

يطلق مصطلح التصلب العصيدي على المناطق القاسية والكثيفة التي تحدث في الشرايين العضلية المرنة المتوسطة والكبيرة.تتكون آفات التصلب العصيدي في الطبقة المحددة الباطنة(Intima)وتتثبت بشكل بواسع في تلك المنطقة،وقد تختلط بتشكل خثرة تسد الشريان مسببة حدوث احتشاء أوتنخر تتظاهر سريريا باحتشاء قلبي،حادث وعائي دماغي أوتموت طرف.

تصنف مراحل تطور التصلب العصيدي إلى خمس مراحل:

1- تتطور في المرحلة الأولي آفة صغيرة والتي توجد بشكل شائع عند الأشخاص ذوي الأعمار الأقل من الثلاثين والتي تتطور خلال عدة سنوات.النوع الأول من هذه الآفات يتألف من البالعات المشتقة من الخلايا الرغوية(foam cells)والتي تحتوي على قطيرات الدسم،أما النوع الثاني فيتكون من البالعات والخلايا العضلية الملساء مع تراكم للدسم خارج

الخلايا،ويتكون النوع الثالث من الخلايا العضلية الملساء المحاطة بالأنسجة الضامة الخارج خلوية،الألياف والدسم المتراكم.

2- تكون اللويحات الغنية بالدسم في المرحلة الثانية أكثر عرضة للتمزق،وتصنف هذه اللويحات بحسب الشكل إلى نوعين.النوع الأول(typeIV)يتكون من آفات خلوية متمادية ومرتبطة بخليط من الدسم الخارج خلوي مع الأنسجة الليفية.أما النوع الثاني(typeVa)يحتوي الدسم الخارج خلوي في المركز محاط بمحفظة ليفية رقيقة.قد تتحول لويحات المرحلة الثانية إلى المرحلة الحادة(3 أو4)،أوقد تتحول إلى المرحلة التليفية(5).

3- 4- تتمزق اللويحات(typeIVأوtypeVa)وتقود إلى تشكل الخثرات الجدارية التي قد لا تغلق الشريان بشكل كامل(المرحلة 3)أوقد تغلق الشريان بشكل كامل(المرحلة 4)وتؤدي إلى تطور المتلازمة الإكليلية الحادة.

5- إن التغيرات في شكل اللويحات وتنظيم الخثرات من قبل الأنسجة الضامة قد تؤدي إلى آفات أكثر تليفية وسادة(typeVb أوVc)وتلك هي المرحلة الخامسة.وقد تؤدي هذه الآفات إلى حدوث خناق الصدر الحاد أواحتشاء القلب،أوقد يؤدي التضيقات إلى حدوث توعية جانبية والتي قد تسد الأوعية بدون حدوث أعراض[1].

الإمراضية الوعائية في الشرايين الإكليلية التصلبية العصيدية:

VASCULAR BIOLOGY OF CORONARYATHEROSCLEROSIS–THROMBOSIS

العملية الحيوية البدئية لنقل الليبوبروتيين في تشكل اللويحة العصيدية

THE EARLY DYNAMIC PROCES OF LIPOPROTEIN IN PLAQUE FORMATION

تحدث غالباً الأذية الصغيرة المزمنة لبطانة الشريان نتيجة لاضطراب تدفق الدم في المناطق المنحنية من الشريان وقرب تفرع الشجرة الشريانية،وتعزز هذه القوة الموضعية الجازة في حال وجود ارتفاع بالضغط الشرياني.كما تؤدي هذه الأذية المزمنة الصغيرة أوسوء الوظيفة إلى تراكم الدسم ووحيدات الخلية(البالعات)والتي تنتج من فرط كوليسترول الدم،المنتجات النهائية الناتجة من السكري المتقدم،المواد الكيميائية المخرشة الناتجة من التدخين،المركبات الأمينية المقبضة للأوعية الجائلة في الدوران والالتهابات.

معظم الدسم المتراكم في الآفات التصلبية العصيدية مشتق من الليبوبروتئين منخفض الوزن الجزيئي(LDLs)والذي يدخل إلى جدار الوعاء من خلال أذية أوسوء وظيفة البطانة.

جميع أنواع الخلايا الكبيرة الموجودة في جدار الأوعية والآفات التصلبية العصيدية قادرة على أكسدة(LDLs)،ولكن الخلايا البطانية تكون حرجة في المراحل الباكرة وتقوم بأكسدة خفيفة لـ(LDLs).

إن التأكسد الخفيف لـ(LDLs)ووجود المنطقة المتأذية واضطراب تدفق الدم تلعب الدور البدئي لتجنيد وحيدات الخلية والذي يؤدي إلى تعبير نوعين من البروتينات السكرية الملتصقة إلى سطح الخلية،الجزيئات الملتصقة الداخل خلوية-1(intercellular adhesion molecule-1)والجزيئات الملتصقة الوعائية الخلوية-1(vascular cell adhesion molecule-1).وبعد التصاق وحيدات الخلية إلى سطح جدار الوعاء تنجذب جزيئات أخرى مثل البروتينات الكيميائية الجاذبة(specific chemotactic proteins) أوالبروتين الجاذب الكيميائي وحيد الخلية-1( monocyte chemotactic protein-1)والعامل المحرض لمستعمرات وحيد الخلية( monocyte colony-stimulating factor)إلى المنطقة تحت البطانة،تليها تمايز وحيدات الخلية إلى بالعات(macrophages)قد تكون مسؤولة عن تحويل(LDLs)المؤكسدة بشكل طفيف إلى(LDLs)مؤكسدة بشكل كبير والتي بدورها ترتبط بالمستقبلات الكانسة للبالعات ومن ثم تدخل للخلايا محولة إياها إلى خلايا رغوية(foam cells).

قد يؤدي الليبوبروتئين العالي الوزن الجزيئي(HDLs)بالحماية عن طريق منع تراكم الدسم ضمن جدار الأوعية وذلك بتثبيط أكسدة(LDLs)أومن تأثيراته اللاحقة.كما قد يؤدي(HDLs)إلى عكس اتجاه نقل الكوليسترول،حيث يقوم بإزالة فعالة لـ(LDLs) من البالعات و الخلايا الرغوية.

تقوم البالعات والخلايا الرغوية بعد إشباعها بالدسم بتحرير عدد كبير من المنتجات متضمنة(LDLs)المؤكسد و الجذور الحرة وذلك قبل أوبعد موتها،إذ تؤدي تلك المنتجات إلى أذية في بطانة الأوعية.

إن التبدل البدئي في البطانة الحاصل نتيجة القوى المؤثرة من داخل لمعة الشريان(القوى الجازة وعوامل الخطورة)ومن تأثير البالعات على جدار الوعاء يؤدي إلى تقبض موضعي في الوعاء،كما يؤثر على مقوية الوعاء من تحريرمواد موسعة للأوعية(مثل البروستاسيكلينprostacyclinوأوكسيد النتريتnitric oxide)وبعض المواد المقبضة للأوعية{مثل الإندوتيليين-1(indothelin-1)}.

يكون أوكسيد النتريت المسيطر في الظروف الفيزيولوجية الطبيعية،ولكننا نلاحظ أن المراحل البدئية من التصلب العصيدي في البطانة تؤدي إلى الحث

على إنتاج أكبر للوسائط المعززة لتقبض الأوعية من إنتاج الوسائط المعززة لتوسيع الأوعية.

كما تصبح البطانة المزالة بنتيجة الأذية عرضة للصفيحات الجوالة في الدوران،وتؤدي عوامل النموالمشتقة من الصفيحات(المتحررة من الصفيحات،البالعات،الخلايا البطانية المتأذية والخلايا العضلية الملساء)إلى تكاثر في الخلايا العضلية الملساء الداخلة في جدار الوعاء وتقوم بصنع المواد الخارج الخلوية.وبذلك نلاحظ أن عوامل الخطورة القلبية الوعائية قد تؤثر على الشرايين الإكليلية مؤدية إلى إحداث تقبض وعائي وتتظاهر سريريا بالآلام الخناقية.

إن الآفة العصيدية الباكرة،والتي تدعى الخط الشحمي أوالآفةنمطIII،تمثل التوازن الديناميكي بين دخول وخروج الليبوبرتئين،بالإضافة لتطور المادة الخارج الخلوية.وبالتالي فإن النقص في دخول الليبوبرتئين(الناجم عن عوامل الخطورة القابلة للتعديل وأذية البطانة)يؤدي إلى سيطرة خروج الليبوبروتئين وبالتالي تكون الندبة النهائية.ومع ذلك،فإن دخول الليبوبروتئين قد يسيطر بالرغم من التندب ويؤدي إلى تعرض اللويحات الغنية بالدسم النمطIV والنمط Vaإلى التمزق[2].

<u>تعرض اللويحات الغنية بالدسم للتمزق:</u>

إن النمطIVاوالنمطVaمن لويحات الدسم تتكون بشكل شائع من هلال غزير من كتلة الدسم منفصل عن تجويف الوعاء بمادة خارج خلوية.قد تتطور الآفات العصيدية الصغيرة في الشرايين الإكليلية بشكل حاد إلى تضيق شديد في الأوعية أوإلى انسداد كامل يتظاهر عند ثلثي المرضى بشكل خناق صدر غير مستقرأوإلى أحد المتلازمات الإكليلة الأخرى.وهذا التطور له علاقة بتمزق اللويحات(النمطIVاوVa)مع تشكل خثرات قد تؤدي إلى هذه التضيقات أوالانسدادات الحادة.

تميل هذة اللويحات الخاضعة للتمزق إلى أن تكون طرية وصغيرة،إذ تحتوي على تركيز عالي من أملاح الكوليسترول أكثر من محتواها من بلورات الكوليسترول أحادية الهيدروجين( cholesterol monohydrate crystals).تخضع ظاهرة تمزق لويحات الدسم إلى قوى فيزيائية وتحدث غالباً بين مركز اللويحات ومحيطها الذي يتكون من طبقة رقيقة من الألياف والتي ترتشح بالخلايا الرغوية جاعلة منها طبقة ضعيفة،ومن هنا نستنتج أن تعرض اللويحات للتمزق يعتمد على ثلاثة عوامل:

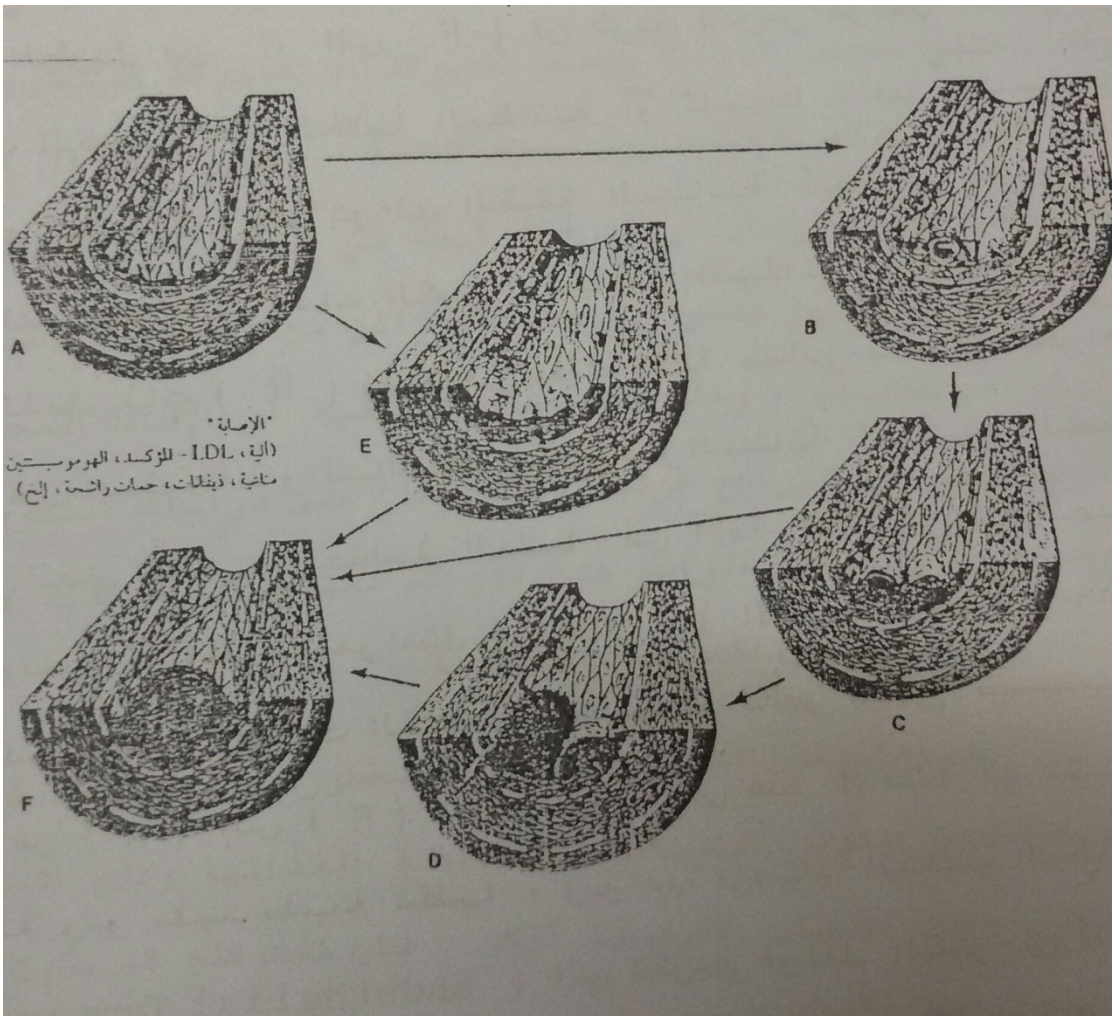
1- جدار اللويحات أومحفظتها الضعيفة والتي تتعلق بمحتوى الكولاجين في الألياف المحيطة بمركز اللويحات،حيث يؤدي ضغط الدم المتراكم على الجدار إلى ضعف اللويحة وزيادة فرصة تعرضها للتكسر،مما يؤدي إلى تمزقها بشكل عفوي وغير محرض.

2- موقع،حجم وتركيب مركز اللويحة.
3- صفات تدفق الدم من حيث تأثير اتجاه تدفق الدم على جوانب اللويحة(يعتمد ذلك على شكل وتزوي اللويحة)[3].

بالإضافة لذلك، هناك ظاهرة فعالة لتمزيق اللويحات تتعلق بفعالية البالعات،حيث تقوم هذه البالعات بهدم المادة الخارج خلوية عن طريق عملية البلعمة أوإفراز أنزيمات حالة للبروتين مثل(plasminogen-activators)أومجموعة من حالات البروتين metalloproteinasesمثل (collagenase,gelatinases,stromelysins)وبالتالي إضعاف الأليااف في المحفظة وزيادة فرصة تعرضها للتمزق،كما تحتوي الخلايا الرغوية على برامج للموت الخلوي (apoptosis)للخلايا العضلية الملساء المحيطة مما يهيئ للظاهرة الفعالة لتمزق لويحات الدسم[4].

ولابد من ذكر العامل النسيجي(tissue factor)(TF)،وهو عبارة عن بروتين سكري صغير الوزن،والذي يقوم بالمبادرة لبدء شلال التخثر وبالتالي يتهم بأنه المنظم الأكبر لعملية التخثر،الإرقاء وتشكل الخثرات.إذ يشكل العامل النسيجي معقد ذو ألفة عالية لعوامل التخثرVII/VIIaوالذي بدوره يحرض العاملIX والعاملX،ومنه يؤدي إلى تشكيل الثروميبن(thrombin).يوجد مستضد العامل النسيجي في الشريان السوي في الغلالة الخارجية فقط،بينما يتواجد الشريان الحاوي على اللويحات العصيدية ضمن هذه اللويحات في المادة الخارج خلوية ويتكثف وجوده ضمن البالعات والخلايا الرغوية،ومنه نستنتج أن للعامل النسيجي دور في تشكيل الخثرات وتمزيق اللويحات العصيدية[5].

ثانياً- **أذية البطانة- نظرية الاستجابة الالتهابية:**




تحدث الآفات المتقدمة التكاثرية في المحددة الباطنة على الأقل بأحد الطريقين:الطريق المرسوم حسب الأسهم المتجهة مع عقارب الساعة(الطويلة)لوحظ في فرط كوليسترول الدم المحدث تجريبياً.قد تحدث الأذية البطانية على إفراز عوامل النمو السهم القصير.تلتصق وحيدات النوى إلى البطانة(B)التي قد تستمر بإفراز عوامل النمو(السهم القصير).

قد تؤدي هجرة البالعات إلى ما تحت البطانة(C)إلى تشكيل الخطوط الشحمية وتحرير عوامل النمو مثل(PDGF)(السهم القصير).وقد تتحول الخطوط الشحمية مباشرة إلى لويحات ليفية(السهم الطويل منCإلىF)عن طريق تحرير عوامل النمو من البالعات الكبيرة أوالخلايا البطانية أو كليهما.قد تنبه البالعات الكبيرة و/أوتؤذي الطبقة البطانية أيضاً.في بعض الحالات قد تفقد البالعات الكبيرة غطاءها البطاني وبذلك قد يحدث التصاق للصفيحات(D)ولتتوفر بذلك ثلاثة مصادر محتملة لعوامل النمو وهي الصفيحات والبالعات الكبيرة والبطانة(الأسهم القصيرة)قد تشكل بعض الخلايا العضلية الملساء في الآفة التكاثرية ذاتها(F)وتفرزعوامل النمو

مثل(PDGF)(الأسهم القصيرة).وهناك سبيل بديل لتطور الآفات المتقدمة العصيدية يظهر بتتبع مسار الأسهم من(A)إلى(E)إلى(F).في هذه الحالة قد تتأذى البطانة ولو بقيت سليمة شكلياً.ويؤدي ازدياد التقلب البطاني(endothelial turnover)إلى تكوين عوامل النمو من قبل الخلايا البطانية(A)وهذا قد ينبه هجرة الخلايا العضلية الملساء من الطبقة المتوسطة إلى المحدد الباطنة مترافقاً مع(PDGF)المتكون داخل الخلايا العضلية الملساء إضافة إلى عامل نمو يتم إفرازه من قبل الخلايا البطانية المتأذية(E).ويمكن أن تؤدي هذه التفاعلات بعد ذلك إلى تشكيل اللويحة الليفية(fibrous plaque)وتفاقم إضافي للآفة(F).

ثالثاً- **<u>تراجع التصلب العصيدي:</u>**Regression of atherosclerosis

في حيوانات التجربة فإن الخطوط الشحمية تتراجع بوضوح وقد تختفي تماماً إذا وضعت الحيوانات المفرطة كوليسترول الدم على حمية خافضة للكوليسترول كافية.وتشير الدلائل إلى أن الخطوط الشحمية يمكن تتراجع أيضاً في البشر.وذلك بناءً على الأفراد الذين خفضوا واردهم الغذائي من الشحوم والأطعمة المكونة للعصيدة.وحتى اللويحات الشحمية أوالآفات المختلطة في البشر يمكن أن تتراجع جزئياً وذلك بناءً على دراسات التصوير الوعائي.وليس من الواضح حتى الآن كم تحتاج آفة عصيدي ما من التطور قبل أن تصل للمرحلة اللاعكوسة.

يترافق وقف التدخين بانخفاض الخطورة،وبمشاركة ذلك مع معالجة فرط التوتر الشرياني والمداخلة الغذائية وعلاج الداء السكري وحذف الأسباب الأخرى ما أمكن،فإن ذلك كله يكون هاماً في حث تراجع الآفات العصيدية.ويبقى مع ذلك الكثير مما تجب معرفته حول هذه المقاربة لعكس هذا الفعل المرضي.

إن الوقاية من التصلب العصيدي لا المعالجة يجب أن تكون هي الهدف الأول من أجل جميع المرضى.فمع معرفة ترافق فرط شحوم الدم مع زيادة التصلب العصيدي ومعرفة تراجع معدل الوفيات في الولايات المتحدة من نقص التروية الباكر يغدو من المهم فهم أن الكشف الباكر لعوامل الخطر والمقاربات الهادفة لتغيير العادات الغذائية ونمط الحياة هو أمرٌ هام للوقاية من التصلب العصيدي في الأفراد ذوي الخطورة الكامنة العالية سواءً من حيث القصة العائلية أوفرط التوتر الشرياني أوالمدخنين أوأولئك الذين يمكن تغيير عاداتهم الغذائية لخفض الخطورة.

أما علاج فرط الشحوم دوائياً فيجب حصره على الأفراد ذوي كوليسترول الدم الأعلى من240 ملغ/د.ل الذين لا يستجيبون بصورة كافية للتداخل الغذائي.

أما قيمة مضادات الصفيحات على المدى البعيد وكذلك القيمة المستقبلية للأدوية المؤثرة في فعالية عوامل النمو فقد تكون هامة في خفض حدوث التصلب العصيدي وعقابيله على المدى البعيد[6].

القسم الثاني

## استجابة الطور الحاد:

## THE ACUTE PHASE RESPONSE

أولاً_ **تبدلات الطور الحاد:** ACUTE PHASE CHANGES

من المعلوم أن الأخماج،الرضوض،الأفعال الالتهابية وبعض الأورام الخبيثة تحث مجموعة من استجابات الثوي يطلق عليها بمجموعها استجابة الطور الحاد.إن هذه التبدلات تترافق مع تبدلات استقلابية وصفية تركيب البروتين الكبدي ولكن بالتحري الدقيق يتبين أن هذه التبدلات تحدث كذلك في عدة أجهزة أخرى بما في ذلك اضطراب الوظيفة الدموية والغدية والمناعية.وأخذت هذه التبدلات صفتها الحادة لأن معظمها يشاهد خلال ساعات أوأيام من بدء الخمج أوالأذية،وإن كان بعضها قد يشير أيضاً إلى مرض مزمن.

ويتضمن الطيف الكامل لهذه الاستجابة زيادة ملموسة في تركيب عدة بروتينات خاصة لا يتم تكوينها في حالة الصحة.أحد هذه البروتينات الهامة هو البروتين الارتكاسي-C(C-Reactive Protein)الذي يعتبر مؤشراً لاستجابة الطور الحاد ويمكن استخدامه للدلالة على وجود المرض.

إن زيادة التراكيز المصورية من بروتينات الطور الحاد الكبدية،البروتينات السكرية والغلوبينات هي المسؤولة عن ارتفاع سرعة التثفل.وعلى الرغم من زيادة التركيز الكبدي من البروتينات فإن تركيز الألبومين ينخفض.

رغم أن الصورة الأكثر بروزاً لاستجابة الطور الحاد تشاهد في الأخماج الجرثومية والحروق والأذيات المتعددة،فإن السريريين يصادفون أيضاً تبدلات الطور الحاد في المرضى المصابين بالأخماج الخفية أوأمراض مزمنة مثل الداء الرثياني أوداء كرون والعديد من أمراض المناعة الذاتية.كما يمكن استخدام تبدلات الطور الحاد باعتبارها مؤشراً لوجود مرض صامت وكذلك بعض الخباثات خاصة سرطانة الخلية الكلوية وداء هودجكن.تمتلك استجابة الطور الحاد صفة مميزة هي أنها استجابة معممة للثوي بغض النظر عن الطبيعة الموضعية أوالجهازية للمرض المحرض.وأن المكونات المختلفة لهذة الاستجابة تبقى ذاتها على الرغم من اختلاف العمليات المرضية التي تحرضها.فعلى سبيل المثال ترتفع المستويات المصلية لعدة بروتينات الطور الحاد في أمراض مختلفة مثل احتشاء العضلة القلبية،كسور العظام أوذات الرئة الجرثومية[7].

ثانياُ- **تحريض تبدلات الطور الحاد:**

كيف تستطيع آفات مثل الأخماج والأذيات والارتكاسات الالتهابية والمناعية تحريض تبدلات الطور الحاد في الثوي؟

إن البدء باستجابة الطور الحاد ترتبط بإنتاج وسائط عديدة الببتيد شبيهة بالهرمونات تدعى حالياً السيتوكينات Cytokines.هناك العديد من

السيتوكينات تحت تبدلات الطور الحاد، نذكر منها الإنترلوكين-1(IL-1)،عامل التنخر الورمي(TNF)(Tumor necrosis factor)،الانترفيرون غاما(IF-&)،الإنترلوكين-6(IL-6)،العامل المثبط لابيضاض الدم(Leukemia inhibitory factor)،العامل الهدبي الأليف للأعصاب(Ciliary neurotopic factor)،العامل المثبت التسرطني(Oncostatin)والإنترلوكين-11(IL-11).

هذا،وإن السيتوكينات الخمس الأخيرة تستطيع حث التركيب الكبدي لبروتينات الطور الحاد عن طريق المستقبل الخلوي البروتيني السكري-130(Glyoprotein cell receptor-130).إن قابلية مواد الأحياء المجهرية والمواد الالتهابية لتنبيه إنتاح هذه الوسائط تتوضع بشكل استراتيجي،إذ يبدو أن خلايا متخصصة تكون جزءاًمن التبدلات المرضية في العديد من الأمراض وذلك إضافة إلى الصفات الجهازية لاستجابة الطور الحاد عن المستقبل الخلوي البروتيني السكري-130( Glycoprotein cell receptor-130).

يتكون الانترفيرون- ألفا(IL-a)بشكل أساسي خلال الأخماج الفيروسية، وعلى الرغم من أنه يشارك الانترلوكين-1(IL-1)وعامل التنخر الورمي(TNF)في قدرتهما على إحداث الحرارة والدعث،فإنه لا يقوم بحث تبدلات طور حاد أخرى،لذلك فإن ارتفاع سرعة التثفل وكثرة العدلات لا يشاهد بصورة شائعة سياق الأخماج الفيروسية.

بالمقابل يشكل المريض المصاب بمرض جرثومي مثالاً ممتازاً لتطور استجابة الطور الحاد.في بداية الخمج تتفعل الخلايا الوحيدة النواءة الدموية والبالعات الكبيرة النسيجية إما بفعل بلعمة الجرثوم المهاجم أوبفعل التعرض لمنتجاته أوذيفاناته.ويؤدي ذلك لتركيب وتحرير عدة سيتوكينات خلال ساعة إلى ساعتين.

خلال8إلى12ساعة من بداية الخمج أوالمرض فإن الكبد يزيد معدل تركيب بروتينات الطور الحاد،وتشمل الاستجابة زيادة البروتينات الموجودة بشكل طبيعي في الأسوياء إضافة لظهور يروتينات جديدة تفيد بصفتها مؤشرات للحدث المرضي.

تزداد عدة بروتينات مصلية لعدة أضعاف خلال استجابة الطور الحاد، وهذه تشمل الهابتوغلوبين،مثبطات بروتياز معينة،مكونات المتممة،السيروبلازمين (Ceroplasmin)والفيبرينوجين.لكن مفاعلات الطور الحاد الحقيقية( True acute phase reactants)تزداد مئات المرات،وهي تشمل أميلويد المصل-أ(Serum Amyloid –A)الذي هو طليعة ليف الأميلويد في الداء النشواني الثانوي(Secondary Amyloidosis)،كما تشمل البروتين الارتكاسي-C(C-Reactive Protein)والذي دعي باسمه الحالي نظراً لقدرته على التفاعل مع عديد السكاريد-C(C-Polysuccharide)للمكورات الرئوية،وكان أول ما اكتشف عن بروتينات الطور الحاد.يعدد الجدول رقم-1بروتينات المصورة التي تزداد خلال استجابة الطور الحاد مع التأكيد

مجـدداً علـى أن الألبـومين هـو الاسـتثناء الوحيـد حيـث يـنخفض تركيـزه المصـلي أثناء هذه الاستجابة.

الجدول-1- بروتينات المصورة التي ترتفع خلال استجابة الطور الحاد

- البروتين الارتكاسي-C(C-Reactive Protein)
- أميلويد-A(Serum Amyloid-A)
- البروتين السكري ألفا-1(Alpha-1Glycoprotein)
- السيروبلازمين(Ceroplasmin)
- ألفا ماكرو غلوبين(Alpha-Macroglobulin)
- مكونات المتممة(C1-4)،العامل(B)،C9،C11.
- مضاد التربسين ألفا-1(Alpha-1Antitrypsin)
- مضاد الكيموتربسين ألفا-1(Alpha-1Antichemotrypsin)
- الفيبرينوجين(Fibrinogen)
- البروثرومبين(Prothrombin)
- العامل الثامن(Factor VIII)
- مولد البلازمين(Plasminogen)
- الهابتوغلوبين(Haptoglobin)
- الفيريتين(Ferritin)
- الغلوبولينات المناعية(Immunoglobulins)
- البروتينات الشحمية(Lipoproteins)[8]

ثالثاً-**قياس تبدلات الطور الحاد في الطب السريري:**

Measurement of acute phase changes in clinical medicine

إن اسـتجابة الطـور الحـاد هـي لا نوعيـة،ومع ذلـك فـإن وجودهـا فـي شـخص معـافى ظاهريـاً قـد ينبـه الطبيـب إلـى وجـود مـرض مسـتبطن.إن وجـود مسـتويات مرتفعـة مـن البـروتين الارتكاسـي-Cأوبـروتين أميلويـد المصـل(A)حتـى فـي غيـاب الحمـى وفـرط العـدلات قـد يـدل علـى خمـج خفـي أوتحـول خبيث.هـذه الزيـادة تشـاهد فـي كـل الأعمـار وحتـى المرضـى المثبطـي المناعـة المصـابين بأخماج انتهازية.

مـع ذلـك فـلا تترافـق جميـع الامـراض الالتهابيـة بارتفـاع البـروتين الارتكاسـي-C،وقـد تتطـور حالـة معنـدة فـي بعـض الأمـراض مثـل صـلابة الجلـد والتهـاب الكولون القرحي والذأب الحمامي الجهازي لا يرتفع فيها هذا البروتين[9].

رابعاً-**معالجة استجابة الطور الحاد:** Treatment of acute phase response

إن مراقبـة الحـرارة وعيـار بروتينـات الطـور الحـاد وتعـداد الكريـات البـيض فـي الـدم المحيطـي هـي إجـراءات معروفـة لمراقبـة العديـد مـن الحـالات المرضـية.وعلى الـرغم مـن أن مضـادات الالتهـاب غيـر السـتيروئيدية تسـتخدم لعـلاج الحـرارة والآلام العضـلية المرافقـة لارتكـاس الطـور الحاد،فـإن هـذة الأدويـة لا تـؤثر فـي تبـدلات الطـور الحـاد الاخـرى فـي الكبـد ولا فـي المعـايير الغدية المختلفة أو استجابة نقي العظم.

إن المستويات الدموية الخافضة للحرارة من الاسبرين وكذلك المستويات العلاجية لأدوية مثل الإندوميتاسين أوالأيبوبرفين لا تؤدي لإنتاج الستوكينات.

بالمقابل فإن الستيروئيدات القشرية فعالة للغاية في خفض تركيب السيتوكينات ولها كذلك أثر هام في منع تأثير السيتوكينات على الأنسجة المستهدفة.ففي المرضى الموضوعين على جرعات من الستيروئيدات تكون استجابة الطور الحاد موجودة سواءً كانوا يعانون من أخماج أوحدثيات التهابية أوارتكاسات مناعية[10].

لا يزال دور بروتينات الطور الحاد في دفاعات الثوي وترميمه غير واضح بشكل كاف،وتشير الدراسات إلى الدور الأهم للبروتين الارتكاسي-C في ربط شحوم الدم وطهو(Opsonization)المكورات الرئوية.أما الأميوليد-Aالمصلي فيظهر على أنه مثبط للمناعة(Immunosuppressive)وأما السيربلازمين فيقوم بلم الجذور الحرة السامة( Toxic free oxygen radicals)المؤذية للعديد من النسج.

و أما دور المتممة بمكوناتها فمعروف،إنما نخص بالذكر دور(C3)لصلتها بالبحث حيث تلعب(C3a)دوراً هاماً في تقبض الخلايا العضلية الملساء وزيادة النفوذية الوعائية،وإزالة تحبب(Degranulation)الكريات البيض الأيوزينية والأسسة والخلايا البدينة(Mast cells)ولها دور مثبت في زيادة تكدس الصفيحات.أما(C3a)فدورها الأساسي يكمن في الطهو(Opsonization)والبلعمة(Phagocytosis).

بقي أن نذكر أخيراً أن إنتاج بروتينات الطور الحاد وتركيبها الفيزيائي ظل محافظاً أكثر من400مليون سنة من النشوء(Evolution)وهذا يشير إلى أهميتها وفائدتها للثوي.إن حيوانات بحرية مثل ملك السراطين( Limulus crab)والسمك يصنعان البروتين الارتكاسي-C الذي يكاد يماثل نظيره البشري وهذا ما يشير أيضاً إلى دور استجابة الطور الحاد الهامة في البقيا(Survival)[11].

القسم الثالث

## أهم الدلائل على دور الآلية الالتهابية في التصلب العصيدي الإكليلي:

أولاً- الدور الإمراضي للبروتين الارتكاسي-cفي الحوادث القلبية الوعائية:

يفرز البروتين الارتكاسي-c(CRP)بشكل أساسي من الخلايا الكبدية تحت تأثير السيتوكينات كثل الانترلوكين-6(IL-6)والعامل المنخر الورمي-ألفا[12].

يزداد إفراز CRPكجزء من الاستجابة الالتهابية في الطور الحاد في عملية التشكل العصيدي ومرحلة تمزق اللويحة العصيدية[13-14].

كمـا أن هنـاك بعـض الآليـات التـي توضـح دور CRP كعامـل لـه دور مباشـر فـي حدثية التشكل العصيدي وتمزق اللويحة العصيدية ومنها:

1- يـرتبط CRP مـع الليبـوبروتين المـنخفض الـوزن الجزيئـي (LDL)،وبالتـالي السـماح لالتقـاط (LDL) مـن قبـل البالعـات Macrophages مـن دون الحاجـة إلى تعديل[15].

2- تـم تسـريب CRP المؤشـب الإنسـاني إلـى 7 مـن الـذكور الـذين لـديهم تراكيـز مرتفعـة مـن CRP (الوسـطي 23.9 ملغ/ل)،وكانـت النتيجـة أن تسـريب CRP مـرتبط بارتفـاع كـلاً مـن العوامـل الدالـة علـى الالتهـاب Inflammation (IL-6، IL-8،وأميلويـد المصـل A) والعوامـل الدالـة علـى التخثـر (عامـل التخثـر Von Vonwillebrand، البروثـرومبين F1+2، D-dimer، plasminogen activator inhibitor type1)[16].

3- فـي تجربـة علـى الحيوانـات أثنـاء دراسـة التصـلب العصـيدي تبـين أن العـلاج بـ CRP يؤدي إلى زيادة نسبة اللويحات العصيدية في منطقة الأبهر[17].

4- يـؤدي CRP إلـى تعبيـر جزيئـات الالتصـاق وبالتـالي انتـاج الانترلـوكين-6 (IL-6)،(MCP-1) (monocyte chemoattract protein-1) فـي خلايـا البطانـة الداخليـة عنـد الانسـان،والتي يعـزز بـدوره الاسـتجابة الالتهابيـة الموضـعية ضـمن اللويحـات التصـلبية العصـيدية وبالتـالي إعـادة تجمـع وحيـات الخلية monocytes واللمفاويات lymphocytes[20-21].

<u>ثانيـاً- البـروتين الارتكاسـي-c ومورفولوجيـا (تشـكل) الآفات التصـلبية العصـيدية عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد:</u>

C-Reactive Protein and Lesion Morphology in Patients With Acute Myocardial Infarction:

لقـد تـم فـي هـذه الدراسـة معـايرة البـروتين الارتكاسـي-c عنـد 90 مـريض مـن مرضـى الاحتشـاء القلبـي الحـاد خـلال السـتة السـاعات الأولـى مـن بـدء الأعـراض والـذين حققـوا معـايير الاحتشـاء (ألـم صـدري خنـاقي الصـفات اسـتمر أكثـر مـن 30 دقيقـة،تزحل ST للأعلـى >2.0mm علـى أكثـر مـن مسـريين متوافقين،وارتفـاع فـي قـيم الكريـاتين كينـاز CK أكثـر مـن 3 حقـول أعلـى مـن الحـد الأعلى)،والـذين أخضـعوا لتقنيـة (IVUS) وذلـك لتقيـيم نـوع اللويحـة العصـيدية المتشكلة في الشرايين الإكليلية.

خـلال هـذه الدراسـة تـم سـحب عينـات الـدم مـن الأوردة المحيطيـة للمرضـى قبـل تطبيـق العـلاج الـدوائي،ومن ثـم تـم اخضـاع المرضـى لتصـوير الأوعيـة الأكليليـة coronary angiography باسـتخدام قثطـرة Judkins-type 6F عبـر

الوريد الفخذي.تم حقن10000IUمن الهيبارين الوريدي وحقن(2mg)(intracoronary isosorbide dinitrate)وذلك قبل تطبيقangiography.وبعد إتمام تصوير الأوعية التشخيصي وقبل تطبيق العلاج التداخلي لإعادة التروية تم تقييم التشكل العصيدي في الأوعية الإكليلية عند المرضى عن طريق تطبيق تقنيةIVUS(وهي تقنية قياس قطر الشرايين الإكليلية ودراسة لمعتها وجدرها باستعمال الأمواج فوق الصوتية من داخل الشرايين الإكليلية عبرالقثطرة)وذلك لتسهيل كشف الآفات التصلبية وتوصيفها.تم استثناء 2من المرضى الذين طورا احتشاء قلبي سابق،و2من المرضى الذين لديهما فشل في المجازات الإكليلية،و4من المرضى الذين طوروا خثارات في المرحلة فوق الحادة أوإعادة تضيق إكليلي بعد تطبيق القثطرة الإكليلية عبر الجلد التداخلية،و3من المرضى الذين لديهم مضاد استطباب لتطبيقIVUS.تم تقييم شكل الآفات العصيدية عبرIVUSبحسب( American College of Cardiology Clinical Expert Consesus Document on Standards for Acquisition)،حيث تم تعريف تشققFissuresالآفات التصلبية بوجود تشقق مفاجئ موضعي سطحي بشكل خط مستمر في اللويحة متمادي بشكل نصف قطر،ويحدد التسلخDissectionبوجود تمزق في اللويحة مؤدياً إلى تشكل واحدة أوأكثر من اللمعات الجديدة.

تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين حسب نتيجةCRPلديهم إلى مجموعةCRPالمرتفعة(≥3 mg/L)،مجموعةCRPالطبيعية.

تبين من خلالIVUSاوجود تمزق للويحة العصيدية عند50من المرضى(56%)،وتم ايجاد التشققات والتسلخات في اللويحة العصيدية عند41من هؤلاء الـ50 مريض.لوحظ من خلال هذه الدراسة أن نسبة التشققات والتسلخات مرتفعة بشكل ملحوظ عند مجموعة المرضى ذات القيم المرتفعة منCRP(58%versus34%, *P*=0.03)،كما لوحظ أن نسبة تمزق اللويحة العصيدية أعلى بشكل ملحوظ عند مجموعة مرضى القيم المرتفعة منCRP(70%versus 43%, *P*=0.01).

ومن هنا نستنتج أنه قد يكون لارتفاع قيمCRPعلاقة بوجود اللويحات العصيدية المتمزقة،كما قد تعكس تلك القيم المرتفعة منCRPنشاط الحدثية الالتهابية في اللويحات العصيدية المتمزقة[20].

ثالثاً- البروتين الارتكاسي-cفي الاحتشاء القلبي الحاد وعلاقته بقصور القلب:

C-reactive protein in acute myocardial infarction:
association with heart failure:

ولتأكيد الحدثية الالتهابية فقد أجريت عدة دراسات لمعرفة فيما إذا كان هناك علاقة بين بروتينات الطور الحاد وتناسب ارتفاع قيمتها مع تطور الاختلاطات التالية للاحتشاء القلبي الحاد وذلك في المرحلة الحادة أوعلى المدى البعيد،منها تلك الدراسة التي أجريت على269مريض قبلو في المشفى بقصة اشتباه بوجود احتشاء قلبي حاد،حيث تم تأكيد وجود احتشاء قلبي حاد عند220مريض بينما عومل49المريض الباقي كشاهد،وتم إجراء معايرة للبروتين الارتكاسي-cلدى المجموعتين في اليوم الأول،والثالث،والسابع من القبول.تبين من خلال نتائج المعايرة أن هناك ارتفاع ملحوظ في قيم البروتين الارتكاسي-cلدى مجموعة المرضى الذين تطور لديهم احتشاء قلبي حاد وبالأخص في اليوم الثالث من القبول مقارنة مع مجموعة الشاهد (P=0.001)،كما أن قيم البروتين الارتكاسي-cكانت أعلى عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد والذين لديهم قصور في العضلة القلبية(في اليوم الأولCRP>15ملغ/دل)مقارنة مع مرضى الاحتشاء بدون وجود قصور في العضلة القلبية(في اليوم الأولCRP<15ملغ/دل)مع تزايد مستمر خلال اليوم الثالث والسابع عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد مع وجود القصور القلبي(P=0.008,P=0.02andP=0.03on1st,3rd,and7thday, respectively).كما تمت متابعة المرضى خلال سنة من تاريخ القبول وتبين أن نسبة الوفيات ونسبة الوفيات التالية للقصور القلبي أعلى بشكل ملحوظ عند المرضى ذوي قيمCRPأعلى أويساوي58ملغ/دل(P<0.0001).ومن هنا نستنتج أن هناك رابط قوي بين الارتفاع الحاد في قيمCRPوبين تطور حدوث قصور القلب عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد،بالإضافة إلى وجود علاقة بين تلك القيمة المرتفعة لـCRPوبين ارتفاع نسبة الوفيات والوفيات المتعلقة بالقصور القلبي التالي للاحتشاء القلبي الحاد[21].

رابعاً- القيمة الإنذارية للبروتين الارتكاسي-Cعند مرضى خناق الصدر غير المستقر والاحتشاء القلبي غير المترافق مع ارتفاع ارتفاع الوصلةST(NSTEMI):

إن زيادة التراكيز المصلية للبروتين الارتكاسي-Cله قيمة إنذارية سيئة على المدى القريب والبعيد وذلك عند مرضى خناق الصدر غير المستقر ومرضى(NSTEMI)عندمعايرةCRPلديهم عند القبول وما قبل التخريج من المشفى.

وهناك عدة دراسات أجريت لتأكيد تلك الفرضية ومنها:

1- تم المقارنة بين قيم التروبونين وCRPوبين نسب الوفيات وتطور الاحتشاء القلبي الحاد عند مرضى(NSTEMI)وذلك في دراسة أجريت على7000مريض(GUSTO IV ACS trial)،حيث تم تقسيم قيمCRPالمعايرة لدى هؤلاء المرضى إلى4أرباع(أقل أويساوي 1.48mg/L،من1.48إلى3.96،من3.96إلى9.62،وأكبرمن9.62mg/L)، وتم تقسيم قيم التروبونين (بالميكروغرام/ليتر) إلى4أرباع(≥0.01،من0.01إلى0.12،من0.12إلى0.47،وأكبرمن0.47). وتمت متابعة المرضى خلال30يوم من تطورACS،حيث لوحظ ارتفاع نسبة الوفيات بشكل متوافق مع ارتفاع قيمCRPوالتي قسمت إلى4أرباع متزايدة بالتدريج(2.2%،3.4%،4.2%،6.8%)(P<0.001)،بينما لم تلاحظ علاقة بين قيمCRPونسبة تطور الاحتشاء القلبي الحاد التالي لخناق الصدر.أما بالنسبة لقيم التروبونين فقد لوحظ أيضاً تناسب بين نسبة الوفيات وارتفاع قيم التروبين،إذ لوحظ في الدراسة أن تزايد نسبة الوفيات خال 30 يوم من القبول متوافق مع ازدياد قيم التروبونين المقسمة إلى4أرباع متزايدة (1.1%،3.9%،4.8%،8.6%)(P<0.001)،بينما لم تلاحظ أي علاقة بين نسبة تطور MIوبين القيم المتزايدة من التروبونين.وبالتالي فقد لوحظ في هذه الدراسة وجود فائدة من معايرةCRPوالتروبونين عند مرضىACSواعتبارهما كقيمة إنذارية لحدوث الوفيات خلال30يوم من تطور الأعراض،كانت نسبة الوفيات تتراوح من0.2%إلى9.1%بالتوافق مع أصغر وقيمة من هذين المعيارين[22].

2- أجريت دراسة(PROVE IT-TIMI 22)على4162مريض مستقر بعد تطورACSلديهم،حيث لوحظ أن قيمhsCRP<2.0mg/Lترافقت مع خطورة مضاعفة لتطور أوترقي قصور في العضلة القلبية خلال متابعة المرضى على مدى24شهر من تطورACS،حيث تم معايرةhsCRPBNPبعد30يوم من حدوثACSللتأكد من استقرار المريض،ومن ثم تم متابعة المريض خلال24شهر من تطورACS.لوحظ في هذه الدراسة أن نسبة تطور قصور القلب التالي لACSمترقية بشكل طردي مع ارتفاع قيمhsCRP(3.7mg/l مقابل 1.9mg/l،p<0.001)،وأيضاً بشكل طردي مع ارتفاع قيمBNP(59ng/l مقابل 22ng/l،p<0.0001)[23].

3- كما أجريت دراسة مماثلة(FRISC)على917مريض(NSTEMI)،حيث تم معايرةCRPوالفيبرينوجينFibrinogenوأعلى قيمة مسجلة للتروبونين خلال24ساعة من تطور الأعراض،وتمت متابعتهم خلال مدة وسطية37 شهر وتسجيل حدوث أي اختلاطات.لوحظ في هذه الدراسة أن نسبةالوفيات

القلبية التالية لـACSتراوحت بـ:5.7%عند314مريض ممن لديهم قيمCRPأقل من2mg/L،7.8%عند249مريض ممن لديهم قيمCRPبين(2إلى10) mg/L،و16.5%عند309مريض ممن لديهم قيمCRPأعلى من 10mg/L.كما لوحظ تناسب بين ارتفاع قيم التروبونين وبين تطور الوفيات القلبية،بينما لم يلاحظ علاقة بين قيم الفيبرينوجين وبين تطور الوفيات القلبية.وبالتالي لوحظ وجود علاقة قوية بين قيمCRPوالتروبونينوبين تطور الوفيات القلبية على المدى البعيد[24].

خامساً- القيمة الإنذارية للبروتين الارتكاسي-Cعند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد:

أجريت عدة دراسات لتأكيد تلك الفرضية ومنها دراسة أجريت على861مريض والذين قبلوا في المشفى خلال الستة ساعات الأولى من تطور الاحتشاء القلبي الحاد والذين طبق لهم العلاج الدوائي الحال للخثرة لإعادة الترويه،كما تم معايرةhsCRPعند هؤلاء المرضى خلال القبول،وبعد24ساعة،48ساعة،72ساعة من القبول.لوحظ عند هؤلاء المرضى أن القيم المرتفعة منhsCRPعند القبول ترتبط بزيادة خطورة تكرر الاحتشاء القلبي الحاد وزيادة خطورة الوفيات القلبية وذلك أثناء متابعة المرضى على مدى3.5سنة.تبين عند نهاية الدراسة أن نسبة الوفيات القلبية تتراوح بـ22.4%،ونسبة تكرر MIتتراوح بـ16.1%،كما تبين أن ارتفاع قيمhsCRPعند القبول ترتبط بزيادة ملحوظة في تكرر MIوحدوث الوفيات القلبية{الخطورة النسبية relative risk[RR]2.8(P=0.002)لتكرر MI،و2.1(P=0.03)للوفيات القلبية على التوالي}،بينما لم تعطِ قيمhsCRPالمعايرة خلال24ساعة من القبول علاقة صريحة بزيادة تكرر MIوحدوث الوفيات القلبية{RR=1.4(P=0.40)لتكرر MI،وRR=1.1(P=0.80)لحدوث الوفيات القلبية}.أما قيم الخطورة النسبية خلال48ساعة من القبول {RR=1.2(P=0.5)لتكرر MI،RR=3.2(P=0.007)}،وخلال72ساعةمن القبول{RR=1.6(P=0.30)،RR=3.9(P<0.001) لحدوث الوفيات القلبية}فقد أشارت لوجود علاقة بين ارتفاع قيمhsCRPلحدوث الوفيات القلبية واعتبارها كقيمة إنذارية،ولكنها لم تعطِ علاقة صريحة بين قيمhsCRPوتكرر MI[25].

**الخلاصة**

على الرغم من تطورات تدبير المتلازمات الإكليلية الحادة بفرعيها الوقائي والعلاجي لكل من الخناق غير المستقر والاحتشاء الحاد سواء بموجةQأوبدونها،فإن السبب الحقيقي للتصلب العصيدي والتشكل الخثاري

في الشرايين الإكليلية لا يزال غير واضح وضوحاً تاماً،ولقد شهدت السنوات الست الأخيرة علماً أساسياً جديداً هو البيلوجيا الوعائية( Vascular biology)أدى إلى فهم أفضل بكثير للطريقة التي تصبح بها اللوحة الشريانية الإكليلية خثرة مهددة للحياة.يتظاهر الداء الإكليلي سريرياً في60%من الحالات على شكل متلازمة إكليلية حادة،أما الخناق المستقر فيكون تظاهرة للداء في26%من الحالات وأما الحالات الباقية فتتظاهر على شكل موت مفاجئ.

1- التصلب العصيدي مشابه للالتهاب المزمن:

استقصى الباحثون باستخدام تقنيات البيولوجيا الجزيئية( Molecular Biology)وجود السيتوكينات والخلايا المفعلة مناعياً وتبدلات المادة الأساسية خارج الوعائية(Extra Cellular Matrix)في مناطق مختلفة من اللويحات العصيدية.وتبين أن التصلب العصيدي يشارك في العملية الالتهابية المزمنة في عدة نواح:فعلى سبيل المثال قد تساهم البروتينات الشحمية المؤكسدة بتحريك الالتهاب ضمن اللوحات العصيدية وقد تكون هناك عوامل أخرى تحرض هذا الفعل الالتهابي مثل العوامل الخمجية(كالفيروسات والكلاميديا)والمستضدات الذاتية(Auto Antigen)(مثل بروتين الصدمة الحرارية)(Heat Shock Protrin).كما تعزز الخلايا التائية المفعلة الانترفيرون(If-8)الذي قد يؤدي إلى عطب في تركيب الكولاجين،في حين أن البالعات الكبيرة المفعلة والخلايا العضلية الملساء تطلق أنظيمات من شأنها أن تضعف بنية النسيج الضام في القبعة الليفية للوحة العصيدية(Fibrous Cap).إن هذا الضعف يطلق مرحلة التمزق العصيدي وبالتالي الخثار الإكليلي.

توفر هذه المستجدات أسساً لدراسات سريرية للمعالجات الوقائية بالأدوية المضادة للالتهاب،كما قد تشير إلى آلية محتملة قد يعمل من خلالها الأسبرين في اللوحات العصيدية كعامل مضاد للالتهاب إضافة لدوره في منع التصاق الصفيحات.

2- التحول من عصيدة إلى خثرة:

بعد سنوات النمو الخفي تتمزق اللوحات العصيدية فجأةً لتكون خثرة.وفي حين يبدو أن التصلب العصيدي الخالي من الخثارداء سليم فإن الحادث الخثاري الحاد إضافة لتمزق اللوحة العصيدية هو الذي يؤدي إلى الخناق غير المستقر واحتشاء العضلة القلبية الحاد.يتوقف تمزق اللوحة العصيدية على تركيبها وبنيتها أكثر من شدة التضيق.وإن المحددات الكبرى لقابلية اللوحة العصيدية للتمزق تشمل تركيب اللب العصيدي( Atherosclerotic Core)وسماكة القبعة الليفية والالتهاب قرب اللوحة العصيدية.

يميل تمزق اللوحة العصيدية عند النقاط الضعيفة منها والتي تتوفق مع نقاط الشدة(Stress Point)الهيموديناميكية والكيميائية الحيوية.لذلك فإن الاضطرابات العصيدية تخضع لعامل داخلي هو العصيدة ذاتها إضافة إلى القوى الخارجية المؤثرة عليها.

وبناءً فإن أي تداخل سريري يهدف لتقوية العصيدة أويخفف الشدة عنها سوف يقلل من ميل المريض لتطوير الخناق غير المستقر والاحتشاء الحاد.هناك قادحات(Triggers)عديدة لتمزق اللوحة العصيدية غير الالتهاب قرب اللوحة العصيدية،نخص منها الارتفاعات المفاجئة في ضغط الدم،كما يحدث بعد الرياضة والتعرض للبرد،ويظهر في هذا الصدد أن حاصرات بيتا(B)قد تعمل على التقليل من الاستنفار الودي المصاحب لهذه الظروف،كما تشمل القادحات عوامل أخرى مثل التدخين والتشنج الإكليلي.

ومتى تمزقت اللوحة فإن تكوين الخثرة داخل الشريان الإكليلي تعتمد على تركيب باطن اللوحة،مستوى الأنظيمات الحالة للفيبرين،التفعيل الصفيحي وغير ذلك من العوامل.ومن الواضح أن هذه العملية هي تناغم معقد بين العوامل الفيزيائية والفيزيولوجية والكيميائية الحيوية[26].

# الدراسة العملية

## الدراسة الاحصائية التحليلية

هدف الدراسة:

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم مدى الفائدة في معايرة البروتين الارتكاسي–c(CRP)في المستشفى وبالتالي تقديره كعلامة باكرة لسوء وظيفة انقباض البطين الأيسر التالي للاحتشاء وذلك عند تخريج المريض من المستشفى.

مبررات الدراسة: Justification

يعتبرسوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر التالي للاحتشاء علامة مهمة لسوء الانذار،إذ يرتبط حدوثه بارتفاع خطورة حدوث الموت القلبي،تكرار الاحتشاء،وتكرار الاستشفاء[27-28].كما أن ما يقارب نصف المرضى المشخص لديهم سوء في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر التالي للاحتشاء سيتطور لديهم قصور مزمن في العضلة القلبية.وقد تبين أن نسبة انتشار سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر التالية للاحتشاء تتراوح بين27إلى60%وذلك بالاعتماد على المعيار التشخيصي المطبق،والوسيلة العلاجية،وزمن تطبيق المعالجة[27-29].

يؤدي تطور الاحتشاء في العضلة القلبية إلى تحريض الاستجابة الالتهابية الجهازية وبالتالي تحرير السيتوكينات الالتهابية وحث اصطناع البروتين الارتكاس-C(CRP).إذ يؤدي إثارة السيتوكينات وتحرر عامل النمو خلال حدثية الاحتشاء القلبي إلى تعديل في شكل البطين الأيسر،ونقص التروية مع التنخر.كما تؤدي تلك الوسائط إلى توسع التنخر،وتشكل الندبة،وتحريض التعبير عنCRP[30].كما أن قيمةCRPترتفع خلال الساعات الأولى من بداية الأعراض لتصل إلى الذروة بعد يومين،ومن ثم تعود إلى القيمة القاعدية بعد عدة أسابيع[31].

أشارت عدة دراسات إلى وجود علاقة بين ارتفاع قيمةCRPلدى مرضى الاحتشاء وبين ازدياد نسبة الوفيات لديهم خلال متابعتهم على المدى البعيد[32-33]،حيث نوّهت إلى وجود علاقة بين ارتفاع قيمةCRPوبين ازدياد خطورة حدوث قصور القلب،تمزق العضلة القلبية،تشكل أمهات الدم البطينية وتشكل الخثرات عند مرضى الاحتشاء القلبي[32-33-34-35].كما أنه تم إضافةCRPإلى مقياس الخطورة للحوادث الاكليلية الحادة التابع للسجل العالمي( Global Registry of Acute Coronary Events Risk score)واعتباره كعلامة انذارية[36]،وعلامة تنبؤية يمكن الاعتماد عليها في تقييم الاستجابة الالتهابية المؤدية لحدوث التنخر في العضلة القلبية عند مرضى الاحتشاء القلبي[37-38].ومع ذلك،لا يزال الرابط بين

قيمCRPوالتغيرات الوظيفية والبنيوية للعضلة القلبية يحتاج إلى دراسات وأبحاث أكثر.

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم مدى الفائدة من معايرة قيمةCRPواعتبار ارتفاع تركيزه في البلازما كعلامة باكرة لسوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر التالي للاحتشاء الشامل للجدار في العضلة القلبية، حيث تم معايرةCRPلدى المرضى الذين تطور لديهم احتشاء شامل للجدارفي العضلة القلبية مع ارتفاع الشدفة–STلأول مرة والذين تمت معالجتهم عن طريق الستريبتوكيناز،حيث تمت معايرته قبل التطبيق،وبعد24ساعة من القبول،وعند تخريج المريض.

تم تقييم سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر بالاعتماد على تقييم المشعر القذفي للبطين الأيسرLVEFبالصدى القلبي والذي يجب ان يكون أقل أويساوي40%ليكون هذا التشخيص محقق،وبالتالي تم تقسيم المرضى بالاعتماد على قيمةLVEFوالتي تم تقييمها لديهم مرة أخرى عند تخريجهم.

الفرضية البحثية:

نفترض أن هناك فائدة في معايرة البروتين الارتكاسي–Cواعتباره كعلامة باكرة لسوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر التالي لاحتشاء العضلة القلبية الحاد.

السؤال البحثي:

هل هناك فائدة من معايرة البروتين الارتكاسي–Cفي البلازما واعتباره كعلامة باكرة لسوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر التالي لاحتشاء العضلة القلبية الحاد.

تصميم الدراسة:

1- المرضى:

تم من خلال هذه الدراسة اختيار217مريض من كلا الجنسين من بين الذين تطور لديهم احتشاء حاد شامل للجدار في العضلة القلبية مع ارتفاع في الشدفة–ST(STEMI)لأول مرة والذين سيخضعون لتطبيق الستريبتوكيناز لإعادة التروية.حيث تم معايرة تركيزCRPفي البلازما قبل تطبيق الستريبتوكيناز لإعادة التروية،وبعد2ساعة من القبول،ومن ثم معايرته في اليوم الثاني من القبول وعند تخريج المريض من المستشفى(في اليوم الخامس من القبول).كما تم تقييم الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر عند تخريج المريض،وذلك عن طريق حساب المشعر القذفي للبطين الأيسر بواسطة

الصدى القلبي.حيث جرى المقارنة بين نتائج قيمCRPوبين نتيجة الصدى القلبي،و بالتالي ملاحظة إذا كان هناك علاقة بين ارتفاع قيمCRPبعد24ساعة من القبول،وعند تخريج المريض من المستشفى،وبين التطور الباكر لسوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر التالي للاحتشاء الحاد لدى المريض.

2-مكان وزمان الدراسة:

تمت الدراسة على مرضى قبلوا في العناية القلبية بقصة احتشاء قلبي حاد في مستشفيي الأسد الجامعي والمواساة الجامعي بدمشق في الفترة ما بين2016/3/1و2017/3/1.

3-تحديد حجم العينة:

كان حجم العينة المقترح في الدراسة الإحصائية217.47مريض بالاعتماد على معادلة ريتشارد جيجر لحساب حجم العينة.

$$n = \frac{\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2}{1 + \frac{1}{N}\left[\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2 - 1\right]}$$

حيث n هو حجم العينة

N هو حجم المجتمع

Z هو الدرجة المعيارية المقابلة لمستوى الدلالة0.95وتساوي 1.96

d هو نسبة الخطأ

حيث يقدر حجم المجتمع بـ500مريض وهو عدد المرضى التقريبي الذين يقبلون في العناية القلبية في مستشفيي الأسد الجامعي والمواساة الجامعي خلال عام واحد.

وبناءً عليه فإن حجم العينة(n=217.47).تم جمع حوالي208مريض من مستشفيي الأسد الجامعي والمواساة الجامعي.

طريقة إجراء الدراسة:

تم اختيار دراسة مستقبلية حشدية(prospective cohort study)تشمل كل حالات مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد الذين تنطبق عليهم معايير الاشتمال.

**معايير الاشتمال:**

1- ألم صدري خناقي وصفي يستمر على الأقل نصف ساعة.
2- مدة الأعراض أقل من12ساعة عند قبول المريض في المستشفى.
3- علامات تخطيطية للاحتشاء الشامل للجدار في العضلة القلبية مع تزحل الشدفة ST(تزحل الشدفة–STأكثر من0.2mvعلى مسريين متوافقين أوأكثر من المساري الصدرية أوأكثر من0.1mvعلى مسريين متوافقين أوأكثر من المساري القياسية).
4- وجود استجابة سريرية وتخطيطية لتطبيق الستريبتوكيناز.

كما استبعد من الدراسة كل من اتصف بواحدة أوأكثر من الصفات التالية:

**معايير الاستبعاد:**

1- تطبيق سابق للقثطرة القلبية.
2- وجود قصور قلب متقدم سابق لتشخيص الاحتشاء القلبي (درجة 3أو4 حسبAssessment New York Heart Association).
3- وجود احتشاء عضلة قلبية سابق.
4- وجود سوء في وظيفة البطين الأيسر عند القبول.
5- وجود مضاد استطباب للستريبتوكيناز.
6- تطبيق الستريبتوكيناز بعد أكثر من12ساعة من بداية الالم الصدري.
7- عدم وجود استجابة سريرية أوتخطيطية لتطبيق الستريبتوكيناز.
8- وجود صدمة قلبية عند القبول.
9- وجود حصار غصن أيسر.
10-وجود إصابة صمامية هامة.
11-وجود رجفان أذيني دائم.
12-اعتلال عضلة قلبية بدئي سابق التشخيص.
13-وجود ارتفاع ضغط شرياني شديد.
14-تركيز الكرياتين>2ملغ/دل.
15-وجود أعراض أوعلامات لحدثية التهابية أوخمجية أولتنشؤ ورمي عند القبول.
16-المريض موضوع على علاج بالستيروئيدات،مثبطات المناعة،أومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية(باستثناء الاسبرين بجرعة منخفضة).

<u>طريقة إجراء البحث:</u>

كانت محصلة عدد المرضى بالنهاية والذين حققوا معايير الاشتمال208،حيث تم معايرة تركيز البروتين الارتكاسي–Cقبل تطبيق الستريبتوكيناز،وبعد24ساعة من القبول،ومن ثم عند التخريج من

المستشفى(عند اليوم الخامس)،ومن ثم تم تقييم الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر عند المرضى عند التخريج من خلال حساب المشعر القذفي للبطين الأيسرLVEFبواسطة الصدى القلبي وفق طريقةSimpson،حيث اعتبر أنLVEF≤40%دليل على وجود سوء في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر،ومن هنا تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين(مرضى ذو وظيفة انقباضية جيدة للبطين الأيسر ومرضى لديهم سوء في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر)،ومن ثم تمت المقارنة بين نتائج معايرة البروتين الارتكاسي-Cوبين قيمة المشعر القذفي للبطين الأيسر لدى المرضى لمعرفة فيما إذا كان هناك فائدة من معايرة البروتين الارتكاسي–Cفي البلازماواعتباره كعلامة باكرة لسوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر التالي للاحتشاء القلبي الحاد.

كما تم إدخال متغيرات أخرى في هذه الدراسة والتي تعتبر كعوامل خطورة لتطور الآفات القلبية الوعائية وتمت مقارنة تلك المتغيرات بين المجموعتين.والتي هي عبارة عن(العمر،الجنس،مشعر كتلة الجسم وفي حال وجود سوابق مرضية للمريض مثل الضغط،السكري والعادات الشخصية مثل التدخين،بالإضافية لمعايرة قيمHDLوLDLوTGلدى المرضى في المجموعتين)ومعرفة فيما إذا كان هناك فروق هامة في تلك المتغيرات بين المجموعتين.

ويجب التنويه إلى أنه تم اعتماد النوع العادي أوالنظامي من البروتين الارتكاسي-c(CRP)في المعايرة في هذه الدراسة علماً أن القيم الطبيعية لـ(CRP)أقل من(0.5مغ/دل).

<u>الدراسة الاحصائية:</u>

تشمل هذه الدراسة العملية إحصاءات وصفيّة(شرح وصفي)لكل المتغيرات التي دخلت في الدراسة(الجنس والعمر وتركيز البروتين الارتكاسي ونوع الاحتشاء القلبي)فيما تحتوي أيضاً دراسة إحصائية استدلالية تتمثّل بالمقارنات وبالاختبارات والدلالات الإحصائية وذلك باستخدام برنامج التحليل الإحصائي(SPSS v.22)وباستخدام اختبارات إحصائية.

**الحكم الإحصائي:**

كانت النتائج(القيم الاحتمالية)تقارن بمستوى المعنوية/0.05/حتّى نستنتج وجود العلاقة أوعدم وجودها أووجود الفروق أوعدم وجودها،فعندما تكون القيمة الاحتمالية أكبر من/0.05/فلا يوجد علاقة(لا يوجد فروق إحصائيّة معنويّة هامّة)،وفي حال كانت أصغر عندها تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائيّة واضحة وذات دلالة معنويّة.

تم تحليل بيانات العيّنة باستخدام الاختبارات التالية:

1. Normality Tests
2. Frequencies
3. Descriptive
4. CrossTab
5. Pearson Correlation
6. Kruskal-Wallis Test
7. Wilcoxon

K Independent Samples

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن تقييم مدى الفائدة من معايرة البروتين الارتكاسي – c واعتباره كعلامة باكرة لسوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر التالي للاحتشاء لدى مرضى الاحتشاء القلبي المقبولين في العناية القلبية في مستشفيي الأسد الجامعي و المواساة الجامعي .

قبل أن تتخذوا قراراتكم نرجوقراءة ما يلي:

- سيتم الاطلاع على بعض المعلومات الواردة في ملفكم الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة ولغرض الدراسة فقط ذلك بعلم كلية الطب.

- لن يتم نشر أي معلومات متعلقة بكم ذات طابع شخصي.

- سيتم متابعة حالتكم الطبية بعد نيل موافقتكم على الدخول في الدراسة ويشمل ذلك فحصاً طبياً قبل بدء العلاج وإجراء معايرة لبعض التحاليل وبعض الاستقصاءات التشخيصية.

- إن عدم الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر على تدبير مرضكم،وسيتم اعتماد الخطة العلاجية المناسبة للحالة السريرية.

ندعوكم للمشاركة في هذا البحث، ولكم مطلق الحرية في قبول أورفض ذلك.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة، لذلك أعلن موافقتي على الدخول في الدراسة.

التاريخ: ... / .../ .... اسم المشترك: ..... توقيع المشترك: .....

اسم الباحث: د.ديما أبو صفير توقيع الباحث: .....

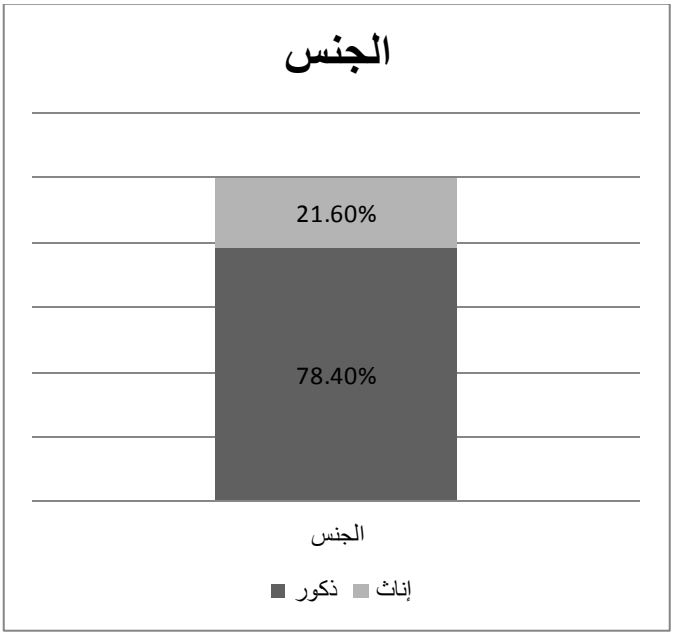
نتائج البحث:

✓ النتائج:

- التوزع حسب الجنس:162ذكر(78.4%)و46أنثى(21.6%).

**جدول(1)يبيّن توزّع العيّنة حسب الجنس.**

| الجنس | العدد | النسبة المئوية |
|---|---|---|
| ذكور | 162 | %78.4 |
| إناث | 46 | %21.6 |
| المجموع | 208 | %100 |




**مخطط(1).**

كما كان توزع العينة حسب الجنس لدى مجموعتي المرضى(الوظيفة الانقباضية الجيدة والوظيفة الانقباضية السيئة للبطين الأيسر):مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة:117 ذكر(83.5%)و24أنثى(16.5%).

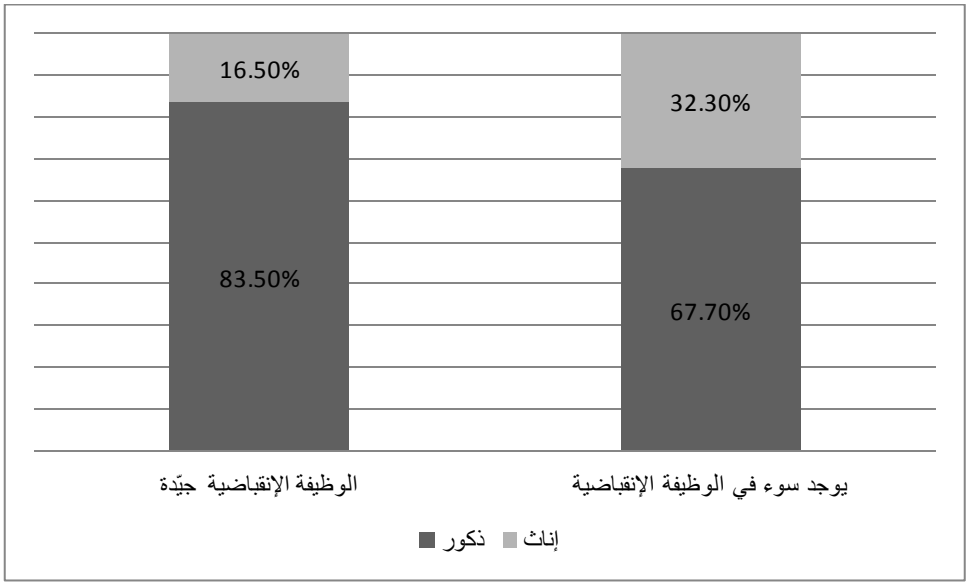
مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية:45ذكر(67.7%)و22أنثى(32.3%).

جدول(2)يبين توزع العينة حسب الجنس لدى مجموعتي المرضى (الوظيفة الانقباضية الجيدة للبطين الأيسر والوظيفة الانقباضية السيئة).

| الجنس* سوء في الوظيفة الإنقباضية | يوجد سوء في الوظيفة الإنقباضية | الوظيفة الإنقباضية جيّدة | P-Value |
|---|---|---|---|
| ذكور | **45**(%67.7) | **117**(%83.5) | **0.011** |
| إناث | **22**(%32.3) | **24**(%16.5) | |
| **المجموع** | **67**(%100) | **141**(%100) | **-** |

أظهرت الدراسة أن نسبة الذكور أعلى من نسبة الإناث في كامل العينة وفي كلتا المجموعتين(مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر ومجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة)مما قد يؤشر لاعتبار الجنس الذكري كعامل خطورة لتطور الاحتشاء القلبي.

تبين بتطبيق الاختبار الاحصائي المناسب(chi-square)ونتيجة لقيمة احتمالية(P-Value=0.011)أنّه يوجد علاقة معنوية و هامّة إحصائياً بين الجنس والوظيفة الانقباضية أي نستطيع القول أنّ الجنس والوظيفة الانقباضية بينهما تأثير متبادل أي يوجد أثر لكون المريض أنثى على أن تكون الوظيفة الانقباضية سيئة بسبب ارتفاع نسبة الإناث في مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية و هذه النتيجة بسبب أن القيمة الاحتمالية أصغر من مستوى الخطأ(0.05).




مخطط(2).

- التوزع حسب الفئة العمرية:

كان متوسط عمر الذكور بالعينة(58.1)ومتوسط عمر الإناث بالعينة(64.7).

**جدول(3)يبيّن معايير إحصائية للعمر حسب جنس المرضى.**

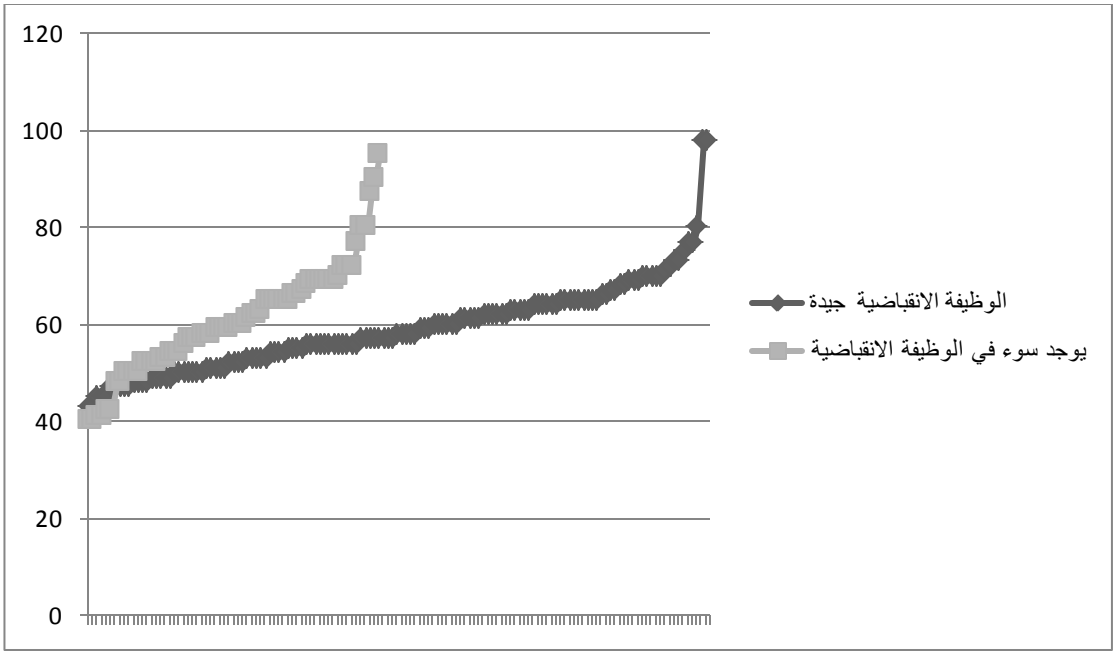
| الجنس*العمر (بالسنوات) | المتوسط | الانحراف المعياري |
|---|---|---|
| ذكور | 58.1 | 9.1 |
| إناث | 64.7 | 11.9 |
| P-Value=0.000472 | | |

لوحظ وجود فارق إحصائي هام ومعنوي بالعمر بين الذكور والإناث لدى كامل العينة وذلك نتيجة لاختبارT-Testوالذي بدوره بلغت قيمته الاحتمالية(P-Value=0.000472)وهي أصغر من مستوى المعنوية/0.05/وبالتالي الفروق بالأعمار معنوية.

كما كان متوسط عمر مجموعة المرضى الذين تطور لديهم سوء في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر(60.9±10.1)بينما كان متوسط عمر مجموعة المرضى الذين لديهم وظيفة انقباضية جيدة(59±12.1).لم نلاحظ فرق هام معنوي بين المجموعتين بالنسبة لمتغير العمر(P-Value=0.218).

**جدول(4)يبيّن معايير إحصائية عن العمر.**

| العمر (بالسنوات) | المتوسط | الوسيط | الانحراف المعياري | P-Value |
|---|---|---|---|---|
| يوجد سوءفي الوظيفةالانقباضية | 60.9 | 60 | 10 | 0.218 |
| الوظيفة الانقباضية جيّدة | 59 | 58 | 9.6 | |

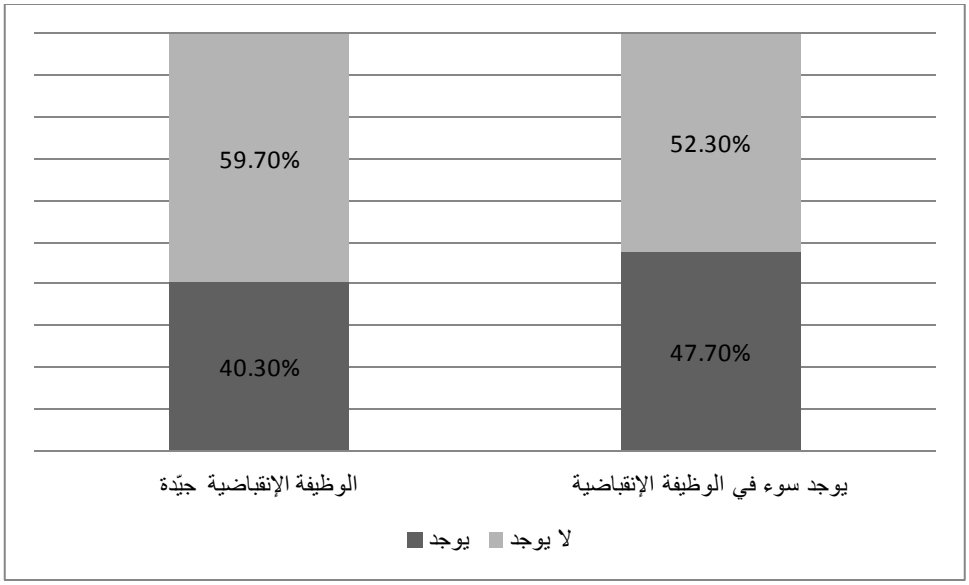



**مخطط(3)يبين توزع أعمار المجموعتين سوء لوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر والوظيفة الانقباضية الجيدة.**

- نسبة من لديهم سوابق ضغط في المجموعتين:كانت نسبة من لديه سوابق ضغط في مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر(47.7%)من إجمالي عينة سوء الوظيفة الانقباضية ونسبة من لديه سابق ضغط في مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة(40.3%)من إجمالي عينة الوظيفة الانقباضية الجيدة.نتيجة لقيمة احتمالية(P-Value=0.319)،تبيّن أنّه لا يوجد علاقة معنوية بين المرضى الذين لهم سوابق ضغط والسليمين والمصابين بسوء وظيفة انقباضية والسليمين وذلك لأن القيمة الاحتمالية أكبر من مستوى الخطأ(0.05).

**جدول(5)يبيّن نسبة من لهم سوابق ضغط لمرضى سوء الوظيفة الانقباضية والوظيفة الانقباضية الجيدة للبطين الأيسر.**

| سوابق الضغط* سوء في الوظيفة الإنقباضية | يوجد سوء في الوظيفة الإنقباضية | الوظيفة الإنقباضية جيّدة | P-Value |
|---|---|---|---|
| يوجد | **32**(47.7%) | **57**(40.3%) | **0.319** |
| لا يوجد | **35**(52.3%) | **84**(59.7%) | |
| **المجموع** | **67**(100%) | **141**(100%) | **-** |

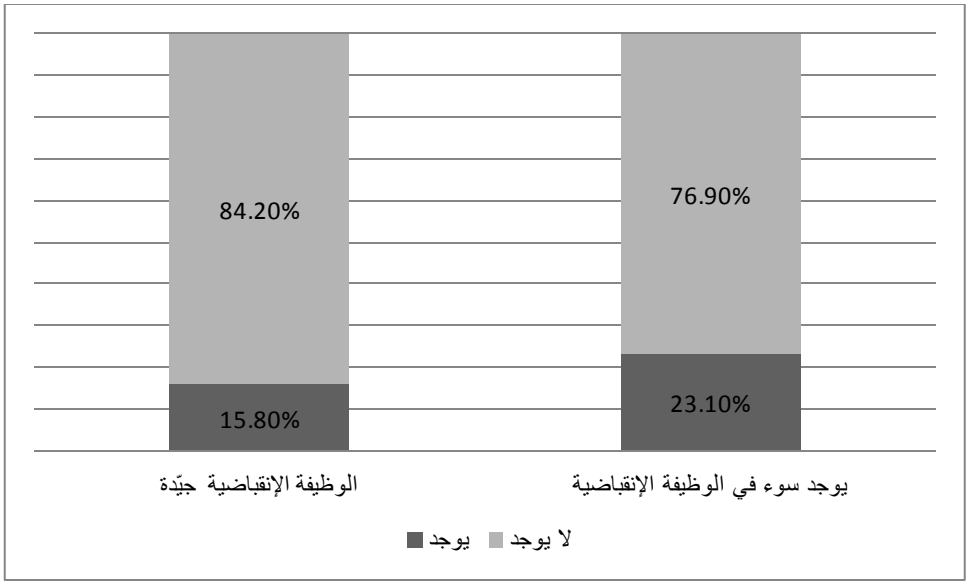



**مخطط(4).**

- نسبة من لديه سوابق سكري في المجموعتين:كانت نسبة من لديه سوابق سكري في مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر(23.1%)من إجمالي عينة سوء الوظيفة الانقباضية ونسبة من لديه سوابق سكري في مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة(15.8%)من إجمالي عينة الوظيفة الانقباضية الجيدة.ونتيجة لقيمة احتمالية(P-Value=0.211)تبيّن أنّه لا يوجد علاقة معنوية بين المرضى الذين لديهم سوابق سكري والسليمين والمصابين بسوء وظيفة انقباضية وذلك لأن القيمة الاحتمالية الناتجة أكبر من مستوى الخطأ(0.05).

**جدول(6)يبيّن نسبة من لديهم سوابق سكري لمرضى سوء الوظيفة الانقباضية والوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر.**

| سوابق سكري* سوء في الوظيفة الإنقباضية | يوجد سوء في الوظيفة الإنقباضية | الوظيفة الإنقباضية جيّدة | P-Value |
|---|---|---|---|
| يوجد | **16**(%23.1) | **23**(%15.8) | **0.211** |
| لا يوجد | **51**(%76.9) | **118**(%84.2) | |
| **المجموع** | **67**(%100) | **141**(%100) | **-** |

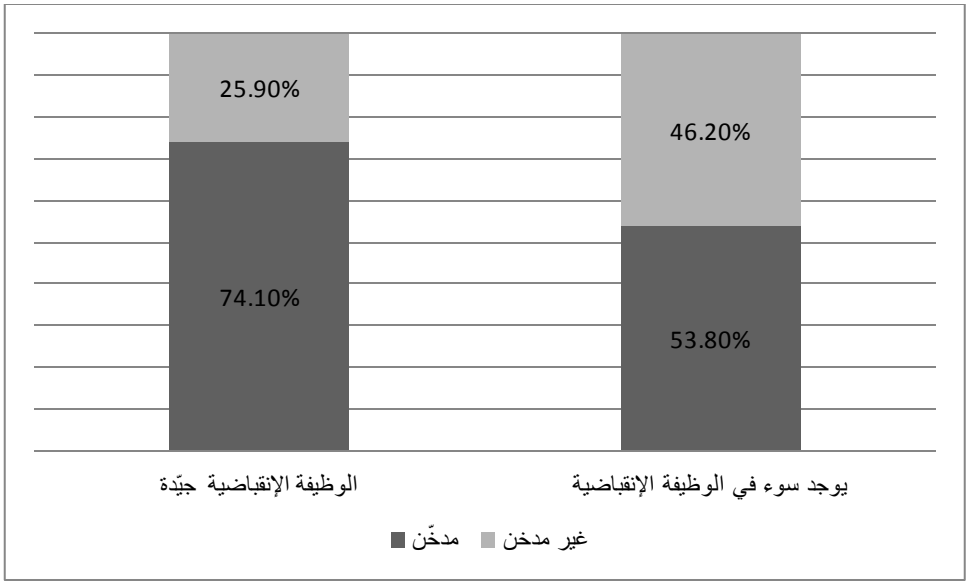



**مخطط(5).**

- نسبة المدخنين في المجموعتين:كانت نسبة المدخنين في مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر(53.8%)من إجمالي عينة سوء الوظيفة الانقباضية ونسبة المدخنين في مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة(74.1%)من إجمالي عينة الوظيفة الانقباضية الجيدة.ونتيجة لقيمة احتمالية بلغت(P-Value=0.004)يتبيّن أنّه يوجد علاقة معنوية و هامّة إحصائياً بين المدخنين وغير المدخنين والوظيفة الانقباضية إذا كانت سيئة،وبالتالي نستطيع القول أنّ التدخين والوظيفة الانقباضية بينهما تأثير متبادل أي يوجد أثر لكون المريض مدخّن على أن تكون الوظيفة الانقباضية سيئة.

**جدول(7)يبيّن نسبة المدخنين لمرضى سوء الوظيفة الانقباضية والوظيفة الانقباضية الجيدة للبطين الأيسر.**

| التدخين* سوء في الوظيفة الإنقباضية | يوجد سوء في الوظيفة الإنقباضية | الوظيفة الإنقباضية جيّدة | P-Value |
|---|---|---|---|
| مدخّن | **36**(53.8%) | **104**(74.1%) | **0.004** |
| غير مدخن | **31**(46.2%) | **37**(25.9%) | |
| **المجموع** | **67**(100%) | **141**(100%) | **-** |




**مخطط(6).**

- متوسط قيمBMIلدى المرضى:كان متوسط قيمBMIلدى مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر(27.8±2.2)،متوسط قيمBMIلدى مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة(26±2). يوجد فروق هامّة ومعنوية في مؤشر كتلة الجسم(BMI)بين الذين كان لديهم سوء في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر وبين الذين لم يكن لديهم سوء في تلك الوظيفة ونتج ذلك بعد تطبيق اختبار T-Testوكانت قيمته الاحتمالية(P-Value=0.000048).

**جدول(8)يبين متوسط قيم BMI لدى مرضى العينة.**

| | يوجد سوءفيالوظيفةالإنقباضية | الوظيفةالإنقباضيةجيّدة | P-Value |
|---|---|---|---|
| BMI | **27.8**(2.2±) | **26**(2±) | **0.000048** |

- متوسط قيم(LDL،HDL،TG)لدى مرضى العينة:

كان متوسط قيمLDLلدى مرضى المجموعتين{متوسط قيمLDLلدى مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر(135.5±31.4)،ومتوسط قيمLDLلدى مجموعة الوظيفة الانقاضية الجيدة(158.1±20)}.يوجد فروق هامّة ومعنوية في قيمة(LDL)بين الذين كان لديهم سوء في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر وبين الذين لم يكن لديهم سوء في تلك الوظيفة ونتج ذلك بعد تطبيق اختبارT-Testوكانت قيمته الاحتمالية(P-Value=0.000031).

كان متوسط قيمHDLلدى مرضى المجموعتين:متوسط قيمHDLلدى مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر{(42.5±11.1)للذكور،(50.2±11.3)للإناث}ومتوسط قيمHDLلدى مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة {(51.2±8.9)للذكور،(54.5±9.4)للإناث}.بقيمة احتمالية(P-Value=0.000016)يوجد فرق احصائي هام ومعنوي في قيمة(HDL)للذكور بين المرضى الذين وظيفتهم الانقباضية سيئة وبين أصحاب الوظيفة الانقباضية جيدة.

بقيمة احتمالية(P-Value=0.096)لا يوجد فرق احصائي هام ومعنوي في قيمة(HDL)للإناث بين المرضى الذين وظيفتهم الانقباضية سيئة وبين أصحاب الوظيفة الانقباضية جيدة.

كان متوسط قيمTGلدى ملاضى المجموعتين{متوسط قيمTGلدى مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر(141.5±40.2)،ومتوسط قيمTGلدى مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة(145.2±30.3)}.لم يوجد فروق هامّة ومعنوية في قيم(TG)بين الذين كان لديهم سوء في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر وبين الذين لم يكن لديهم سوء في تلك الوظيفة ونتج ذلك بعد تطبيق اختبارT-Testوكانت قيمته الاحتمالية(P-Value=0.503).

**جدول(9)يقارن بقيم معايير متعددة(LDL,TG) بين مرضى سوء الوظيفة الانقباضية والمرضى الجيدين وظيفياً.**

| | يوجد سوءفيالوظيفةالإنقباضية | الوظيفةالإنقباضيةجيّدة | P-Value |
|---|---|---|---|
| LDL | **135.5**(±31.4) | **158.1**(±20) | **0.000031** |
| **TG** | **141.5**(±40.2) | **145.2**(±30.3) | **0.503** |

**جدول(10)يقارن قيم(HDL)بين مرضى سوء الوظيفة الانقباضية والوظيفة الانقباضية الجبدة.**

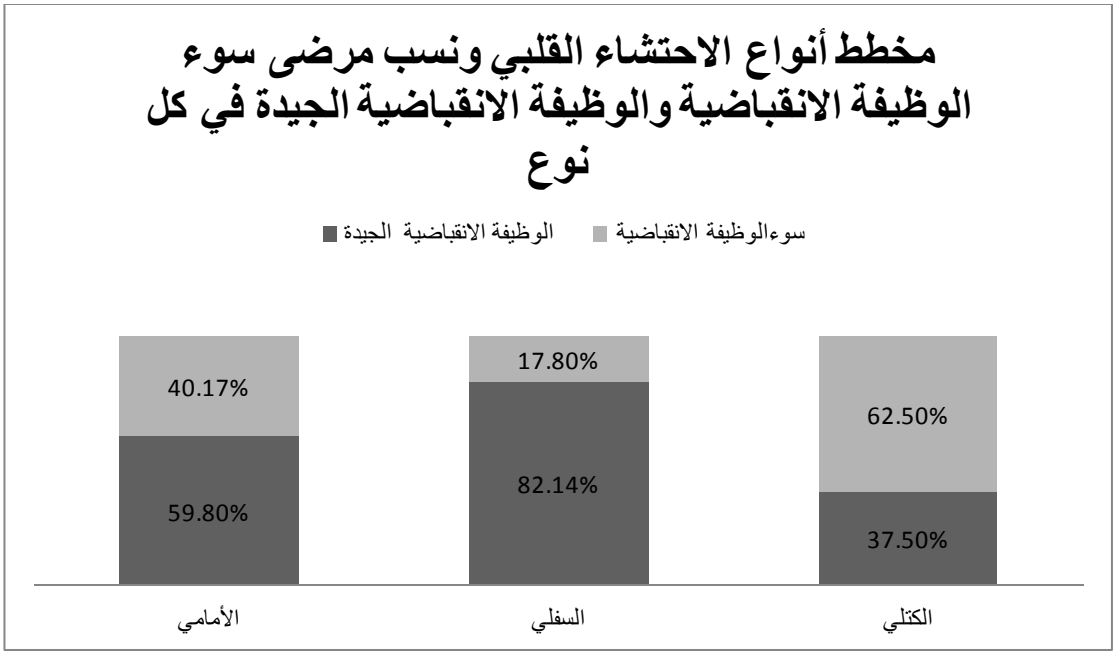
| **HDL** | يوجد سوء في الوظيفة الإنقباضية | الوظيفة الإنقباضية جيّدة | **P-Value** |
|---|---|---|---|
| الذكور | **42.5**(±11.1) | **51.2**(±8.9) | **0.000016** |
| الإناث | **50.2**(±11.3) | **54.5**(±9.4) | **0.096** |

- توزع أنواع الاحتشاء القلبي ونسب مرضى سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر والوظيفة الانقباضية الجيدة:

كانت نسب مرضى سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر والوظيفة الانقباضية الجيدة في كل نوع احتشاء:الأمامي(40.17%لمجموعة سوء الوظيفة الانقباضية،59.8%لمجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة)،الكتلي(62.5%لمجموعة سوء الوظيفة الانقباضية،37.5%لمجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة)،السفلي(17.8%لمجموعة سوء الوظيفة الانقباضية،82.4%لمجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة).ونتيجة لقيمة احتمالية بلغت(P-Value=0.04)للاحتشاء الامامي يتبيّن أنّه يوجد علاقة معنوية وهامّة إحصائياً بين نوع الاحتشاء الأمامي والوظيفة الانقباضية السيئة،حيث لوحظ أن 46من أصل 67مريض من مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية لديهم احتشاء قلبي أمامي وبالتالي نوع الاحتشاء والوظيفة الانقباضية بينهما تأثير متبادل أي أحدهما يأثّر على الآخر.ولوحظ وجود نفس العلاقة في الاحتشاء السفلي ولكن وجد أن 70 من أصل141 مريض من مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة لديهم احتشاء قلبي سفلي،حيث كانت القيمة الاحتمالية0.03وبالتالي يوجد علاقة بين الوظيفة الانقباضية الجيدة والاحتشاء السفلي،بينما لم يلاحظ وجود علاقة معنوية هامة في الاحتشاء الكتلي حيث كانت القيمة الاحتمالية0.8.

**جدول(11)يبين أنواع الاحتشاء القلبي لدى مجموعتي سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر والوظيفة الانقباضية الجيدة.**

| نوع الاحتشاء* سوء في الوظيفة الإنقباضية | يوجد سوء في الوظيفة الإنقباضية | الوظيفة الإنقباضية جيّدة | المجموع | P-VALUE |
|---|---|---|---|---|
| امامي | 46(40.17%) | 68(59.8%) | 114(100%) | 0.04 |
| كتلي | 6(62.5%) | 3(37.5%) | 9(100%) | 0.8 |
| سفلي | 15(17.8%) | 70(82.4%) | 85(100%) | 0.03 |
| المجموع | 67 | 141 | | |

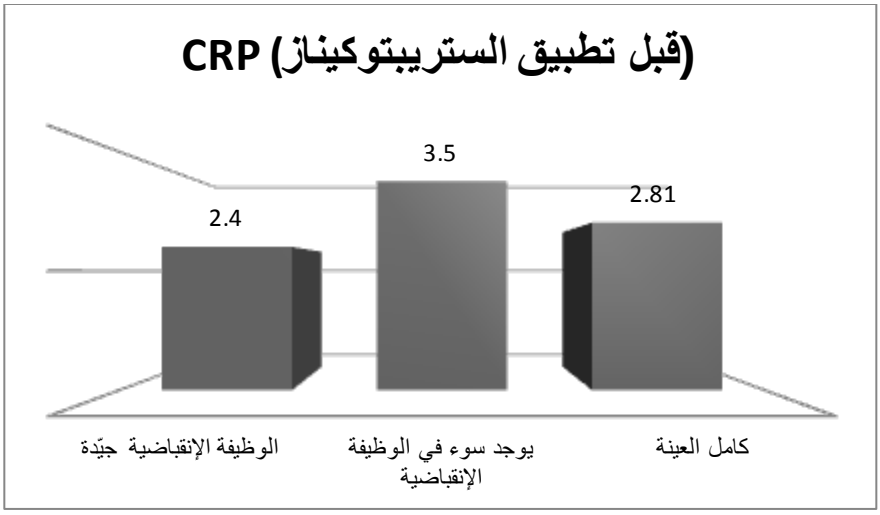



**مخطط(7)**

- التراكيز المصلية لقيمCRPلدى المرضى قبل تطبيق السترييتوكيناز:كان متوسط قيمCRPلدى كامل العينة قبل تطبيق السترييتوكيناز(1.94±2.81)،قيمةCRP لدى مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر (3.1±3.5) وقيمةCRPلدى مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة(0.6±2.4).

**جدول(12)يبيّن معايير إحصائية عنCRP(مغ /دل) عند القبول بالمشفى.**

| CRP (قبلتطبيقالستريبتوكيناز) | المتوسط | الانحراف المعياري | P-Value |
|---|---|---|---|
| كامل العينة | 2.81 | 1.94 | – |
| يوجد سوءفيالوظيفةالانقباضية | 3.5 | 3.1 | 0.005 |
| الوظيفةالانقباضيةجيّدة | 2.4 | 0.6 | |



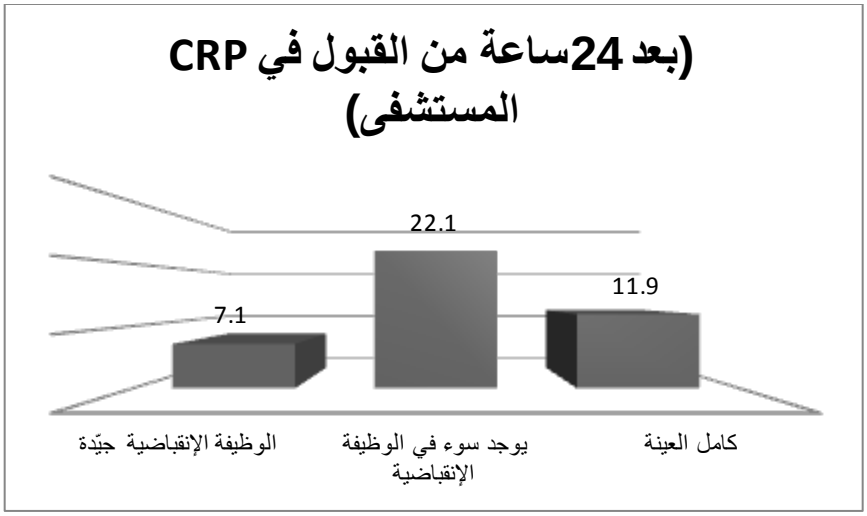

¶

**مخطط(8)**

- متوسط قيمCRPالمعايرة لدى المرضى بعد24ساعة من القبول: كان متوسط قيمCRPالمعايرة لدى كامل العينة بعد24ساعة من القبول(9.7±11.9)،متوسط قيمCRPلدى مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر(9.3±22.1)ومتوسط قيمCRPلدى مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة(5.1±7.1).

**جدول(13)يبيّن معايير إحصائية عنCRPبعد 24 ساعة من القبول.**

| CRP (بعد 24 ساعةمنالقبولفيالمستشفى) | المتوسط | الانحراف المعياري | P-Value |
|---|---|---|---|
| كامل العينة | 11.9 | 9.7 | – |
| يوجد سوءفيالوظيفةالانقباضية | 22.1 | 9.3 | 0.000012 |
| الوظيفةالانقباضيةجيّدة | 7.1 | 5.1 | |



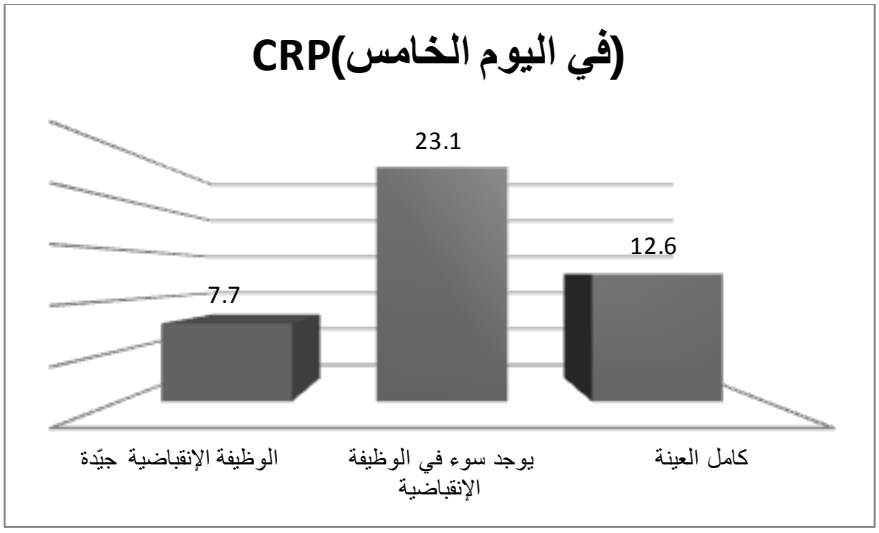

¶

**مخطط(9).**

- متوسط قيمCRPلدى المرضى في اليوم الخامس من القبول: كان متوسط قيمCRPلدى كامل العينة في اليوم الخامس من القبول(12.6±9.4)،متوسط قيمCRPلدى مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر(23.1±8.9)ومتوسط قيمCRPلدى مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة(7.7±4.1).

**جدول(14) يبيّن معايير إحصائية عنCRPفي اليوم الخامس.**

| CRP (عندتخريج المريض-في اليوم الخامس) | المتوسط | الانحراف المعياري | P-Value |
|---|---|---|---|
| كامل العينة | 12.6 | 9.4 | - |
| يوجد سوء في الوظيفة الانقباضية | 23.1 | 8.9 | 0.00002 |
| الوظيفة الانقباضية جيّدة | 7.7 | 4.1 | |



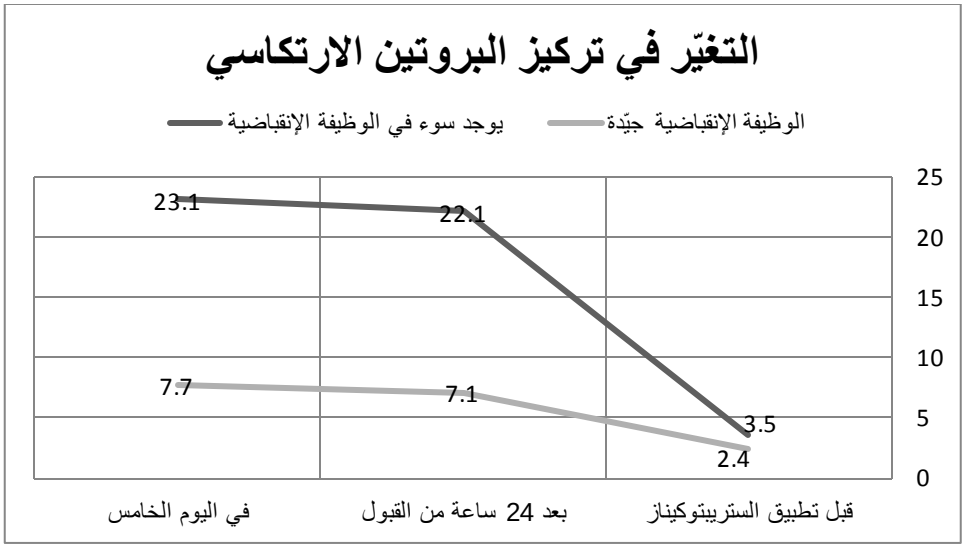

¶

**مخطط(10).**

- تمت المقارنة بين متوسط قيمCRPالمعايرة لدى المرضى قبل تطبيق الستريبتوكيناز وبعد24ساعة من القبول وفي اليوم الخامس من القبول:كان متوسط قيمCRPلدى كامل العينة{متوسط قيمCRPقبل تطبيق الستريبتوكيناز (1.94±2.81)،بعد24ساعة من القبول(9.7±11.9)،وفي اليوم الخامس (9.4±12.6)}،وكان متوسط قيمCRPلدى مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر{قبل تطبيق الستريبتوكيناز(3.1±3.5)،بعد24ساعة من القبول(9.3±22.1)،وفي اليوم الخامس(8.9±23.1)}،بينما كان متوسط قيمCRPلدى مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة{قبل تطبيق الستريبتوكيناز(0.6±2.4)،وبعد24ساعة من القبول(5.1±7.1)،وفي اليوم الخامس من القبول(4.1±7.7)}.

**جدول(15) يقارن تركيز البروتين الارتكاسي-C قبل وبعد تطبيق الستريبتوكيناز.**

| CRP (تركيز البروتين الارتكاسي) | قبل تطبيق الستريبتوكيناز | بعد 24 ساعة من القبول | في اليوم الخامس |
|---|---|---|---|
| كامل العينة | **2.81**(±1.94) | **11.9**(±9.7) | **12.6**(±9.4) |
| يوجد سوء في الوظيفة الإنقباضية | **3.5**(±3.1) | **22.1**(±9.3) | **23.1**(±8.9) |
| الوظيفة الإنقباضية جيّدة | **2.4**(±0.6) | **7.1**(±5.1) | **7.7**(±4.1) |
| **P-Value** | **0.005** | **0.000012** | **0.00002** |




**مخطط(11).**

نلاحظ من الجدول السابق أنّ الذين كان لديهم سوء في الوظيفة الانقباضية للبطين الايسر ارتفع تركيز البروتين الارتكاسي لهم بشكل كبير بعد24ساعة من القبول في المشفى وبعد خمسة أيام أمّا بالنسبة للذين كانت وظيفة العضلة القلبية لديهم جيّدة كان ارتفاع تركيز البروتين الارتكاسي أقل بكثير من مرضى سوء الوظيفة،وباستخدام الاختبارات الإحصائيّة تبيّن صحّة الادّعاء السابق بقيم احتمالية وهي كالتالي:

بقيمة احتمالية(P-Value=0.005)يوجد فرق احصائي هام ومعنوي في قيمة(CRP قبل تطبيق الستريبتوكيناز)بين المرضى الذين وظيفتهم الانقباضية سيئة وبين أصحاب الوظيفة الانقباضية جيدة.

بقيمة احتمالية(P-Value=0.000012)يوجد فرق احصائي هام ومعنوي في قيمة(CRP بعد 24 ساعة من القبول)بين المرضى الذين وظيفتهم الانقباضية سيئة وبين أصحاب الوظيفة الانقباضية الجيدة.

بقيمة احتمالية(P-Value=0.00002)يوجد فرق احصائي هام ومعنوي في قيمة(CRP في اليوم الخامس)بين المرضى الذين وظيفتهم الانقباضية سيئة وبين أصحاب الوظيفة الانقباضية الجيدة.

يوجد فروق هامّة ومعنويّة بينCRPقبل تطبيق الستريبتوكيناز وبعد24ساعة من القبول في المستشفى وذلك بقيمة احتمالية بلغت(P-Value=0.00000014)لمرضى سوء الوظيفة الانقباضية و(P-Value=0.003)وهي أصغر من(0.05)وبالتالي الفروق واضحة ومعنويّة.

جـدول(16)يبـين مقارنـة بـين متوسـط قـيمCRPلمرضـى سـوء الوظيفـة الانقباضـية للبطـين الأيسر ومرضى الوظيفة الانقباضية الجيدة.

| متوسط قيمCRP | عند القبول في المستشفى | بعد24 ساعة من القبول | P–Value |
|---|---|---|---|
| مرضى سوء الوظيفة الانقباضية | 3.1±3.5 | 9.3±22.1 | 0.00000014 |
| مرضى الوظيفة الانقباضية الجيدة | 0.6±2.4 | 5.1±7.1 | 0.003 |

يوجـد فـروق هامّـة ومعنويّـة بـينCRPبعـد24سـاعة مـن القبـول وفـي اليـوم الخـامس وذلـك بقيمـة احتماليـة بلغـت(P-Value=0.00000703)لمرضـى سـوء الوظيفـة الانقباضـية و(0.007)لمرضـى الوظيفـة لانقباضـية الجيـدة و هـي أصغر من(0.05)وبالتالي الفروق واضحة ومعنويّة.

جدول(17)يبين مقارنةبين قيمCRPلمرضى سوء الوظيفة الانقباضية للبطين اللأيسر ومرضى الوظيفة الانقباضية الجيدة وذلك بعد24ساعة من القبول وفي اليوم الخامس من القبول.

| متوسط قيمCRP | بعد24ساعة من القبول | في اليوم الخامس من القبول | P–Value |
|---|---|---|---|
| مرضى سوء الوظيفة الانقباضية | 9.3±22.1 | 8.9±23.1 | 0.00000703 |
| مرضى الوظيفة الانقياضية الجيدة | 5.1±7.1 | 4.1±7.7 | 0.007 |

المناقشة:

تمت الدراسة بالعينة المدروسة على208مريض وذلك بعد تطبيق معايير الاستبعاد و الاشتمال(78.4%ذكور-21.6%إناث)حيث كان متوسط الأعمار لدى الذكور58.1 مع انحراف معياري9.1ومتوسط الأعمار لدى الإناث64.7مع انحراف معياري11.9،ومن هنا نلاحظ أن نسبة الذكور أعلى من نسبة الإناث في العينة وقد يكون لذلك مؤشر على اعتبار الجنس الذكري كعامل خطورة لتطور الاحتشاء القلبي.كما تمت معايرة البروتين الارتكاس-C(CRP)(المجال الطبيعي لـCRPأقل من0.5 مغ/دل)لدى مرضى العينة عند القبول قبل تطبيق الستريبتوكيناز،بعد24ساعة من القبول،وفي اليوم الخامس من القبول(عند التخريج).ومن ثم تم تقييم الوظيفة الانقباضية للبطين عند مرضى العينة عن طريق حساب المشعر القذفي للبطين الأيسر بواسطة الصدى القلبي.تم تقسيم المرضى بالاعتماد على نتائج الصدى القلبي إلى مرضى سوء الوظيف الانقباضية للبطين الأيسر(LVEF≤40%)ومرضى الوظيفة الانقباضية الجيدة للبطين الأيسر(LVEF>40%)،ومن ثم المقارنة بين نتائج معايراتCRPلدى مرضى العينة خلال الأيام الثلاث وبين نتائج الصدى القلبي لديهم.

كان متوسط قيمCRPلدى مرضى سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الايسر عند القبول(3.5مع انحراف معياري3.1)،بعد24ساعة من القبول(22.1مع انحراف معياري9.3)وفي اليوم الخامس من القبول(23.1مع انحراف معياري8.9) بينما كان متوسط قيمCRPلدى مرضى الوظيفة الانقباضية الجيدة عند القبول(2.4مع انحراف معياري0.6)،بعد24ساعة من القبول(7.1مع انحراف معياري5.1)وفي اليوم الخامس من القبول(7.7مع انحراف معياري4.1).نلاحظ من خلال هذه النتائج ارتفاع ملحوظ في قيمCRPلدى مرضى سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر مقارنة مع مرضى الوظيفة الانقباضية الجيدة خلال الأيام الثلاث(عند القبول،بعد24ساعة من القبول وفي اليوم الخامس من القبول)،مما قد يوجه لوجود علاقة بين ارتفاع التراكيز الدموية لـCRPوبين التطور الباكر لسوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر التالي للاحتشاء القلبي الحاد.

إن الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو إيجاد علاقة واضحة بين التراكيز الدموية للبروتين الارتكاسي-cوبين التطور الباكر لحدوث سوء في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر التالي للاحتشاء القلبي الحاد وذلك عند المرضى الذين تطور لديهم احتشاء قلبي حاد لأول مرة وطبق لهم الستربتوكيناز لإعادة التروية،إذ لاحظنا من خلال هذه الدراسة أن التراكيز المرتفعة من البروتين الارتكاسي- cعند القبول واستمرار ارتفاعها خلال24ساعة من القبول وعند التخريج مرتبطة بالتطور الباكر لسوء الوظيفة الانقباضية

للبطين الأيسر التالي للاحتشاء القلبي الحاد حيث أنها غالباً تعكس شدة الاستجابة الالتهابية ضمن المنطقة القلبية المحتشية.

أثبتت عدة دراسات أن التراكيز المصلية المرتفعة من البروتين الارتكاسي-Cمرتبطة بخطورة زيادة الوفيات،قصور القلب،تمزق جدار العضلة القلبية،تشكل أمهات الدم البطينية وتشكل الخثرات عند المرضى الناجين من الاحتشاء القلبي الحاد[32-33-34-35].كما أنه تم إضافةCRPإلى مقياس الخطورة للحوادث الإكليلة الحادة التابع للسجل العالمي( Global Registry of Acute Coronary Events Risk score)واعتباره كعلامة انذارية[36]،وعلامة تنبؤية يمكن الاعتماد عليها في تقييم الاستجابة الالتهابية المؤدية لحدوث التنخر في العضلة القلبية عند مرضى الاحتشاء القلبي[37-38].ومع ذلك،لا يزال الرابط بين قيمCRPوالتغيرات الوظيفية والبنيوية للعضلة القلبية يحتاج إلى دراسات وأبحاث أكثر.

تم المحاولة في هذه الدراسة إيجاد علاقة بين التراكيز المصلية للبروتين الارتكاسي-Cوبين تطور سوء في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر وذلك عند المرضى المصابين باحتشاء قلبي حاد،حيث تم تطبيق معايير الاشتمال والاستبعاد عند هؤلاء المرضى وذلك لحذف أي من المتغيرات المحتملة والتي قد تؤدي لإرباك نتائج الدراسة.لقد تم من خلال دراسات سابقة إدخال جميع المرضى الذين تطور لديهم متلازمة إكليلية حادة بغض النظر عن نوع تلك المتلازمة[39-40]،حيث هناك العديد من الآليات المسؤولة عن اصطناع البروتين الارتكاسي-cبالإضافة للتباينات الهامة في تراكيزCRPالمحرر بين الاحتشاء القلبي الحاد وخناق الصدر غير المستقر[41-42].كما بينت تلك الدراسات أن ارتفاع التراكيز المصلية لـCRPعند مرضى خناق الصدر غير المستقر والخناق المستقر تعكس الارتكاس الالتهابي في السرير الوعائي واللويحة العصيدية غير المستقرة، بينما يعكسCRPفي الاحتشاء القلبي الحاد الاستجابة الالتهابية للنخر القلبي. بالإضافة لذلك هناك دراسة أخرى تدعى(Aggelopoubs et al.)والتي تعتبر الدراسة الوحيدة التي بينت العلاقة بين التراكيز المصلية لـCRPوبين حدوث سوء في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة[39]،بينما قيمت دراسات أخرى سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر في هذا المجال كمتغير مستمر[40-43-44].

كما أن هناك عدة دراسات متعلقة بتراكيزCRPوLVEFعند المرضى الناجين من الاحتشاء القلبي الحاد أظهرت نتائج متباينة[28-40-45].أظهرت دراسة(Ørn et al.)أن المعايرة المصلية لـCRPالباكرة في اليوم الثاني وفي الأسبوع الأول التالي للاحتشاء القلبي الحاد له قيمة تنبؤية هامة للوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر والذي قيم بعد شهرين عن طريق الرنين

المغناطيسي للعضلة القلبية[45].وبشكل مشابه أظهرت دراسة( Uehara et al.)علاقة متناقضة بين تراكيز CRPفي المشفى وبينLVEFخلال شهر من القبول وأدت لنتائج غير متوقعة[28].ومن المحتمل أن لتلك النتائج علاقة بمتغيرات أخرى موجودة في الدراسة.فعلى سبيل المثال،قد يكون لإدخال مرضى خناق الصدر الحاد دور في أضعاف علاقةCRPبـLVEFفي تلك الدراسة(مثل دراسة.Brunetti et al)[40].

كما نلاحظ أن لتوقيت معايرةCRPفي حالات الاحتشاء القلبي الحاد دور حاسم في القيمة التشخيصية،حيث نلاحظ في هذه الدراسة ارتفاعاً ملحوظاً في قيمCRPعند القبول(أوخلال4ساعات من بدء الأعراض)،ثم خلال24ساعة من القبول وعند التخريج وذلك عند المرضى ذوي التطور الباكر لسوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر.وبشكل منسجم فقد لوحظ في الدراسة(Arruda-Olson et al.)أن سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر مرتبط بقيم عالية لـCRPالمعايرة خلال6ساعات من بدء الأعراض[43].وبالمقابل فقد لوحظ في الدراسة(Suleiman et al.)وجود علاقة عكسية بين قيمCRPوLVEFعند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد[37].

تبقى علاقةCRPبالتطور الباكر لسوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر التالي للاحتشاء القلبي الحاد غير محسومة بشكل نهائي وقد يكون له فائدة في تحديد العلاج أوكعلامة إنذارية لتطور اختلاطات لاحقة[46-47].كما أن هناك دراسات عديدة اقترحت دورCRPكعامل محرض للتنخر والتشكل العصيدي،إذ يقومCRPفي البداية بالارتباط بمجموعات الفوسفوكولينPhosphocholineمؤدية إلى تنخر غشاء الخلية العضلية القلبية وتحريض شلال المتممة وبالتالي زيادة حث الاستجابة الالتهابية وحدوث الأذية في خلايا العضلة القلبية وتوسع التنخر[48-49].ثانياً،إن ارتفاع قيمCRPمرتبط بزيادة الأذية الاحتشائية في العضلة القلبية[50].ثالثاً،كما يؤدي تعبيرCRPإلى تحريض حدوث سوء في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر وإعادة هيكلة البطين الأيسرRemodelingالتالي للاحتشاء القلبي الحاد[51].إن تأثيرCRPعلى العضلة القلبية تتعلق بارتشاح اللمفاويات،تعبيرmonocyte chemotactic protein-1ونشاط matrix metalloproteinase-9في المنطقة الحدية.بالإضافة لذللك،يقومCRPبإنقاص حيوية أكسيد النتريتnitric oxideوالذي بدوره يثبط تصنع الأوعية[52].كما يقومCRPأيضاً بتثبيط تمايز الخلايا البطانية المولدة،تمايزها ومن البقية لديها[53].

*المقارنة مع دراسات عالمية:*

يجب التنويه إلى دراسة أخرى بولندية مشابهة للدراسة المجراة على مرضى مستشفيي المواساة والأسد الجامعي مع اختلاف طريقة المعالجة بين الدراستين،حيث صممت تلك الدراسة كدراسة حشدية مستقبلية طبقت في

مركز واحد على204من المرضى(ذكور156وإناث48)،وتم إدخال هؤلاء المرضى في الدراسة بعد تطبيق معايير الاستبعاد والاشتمال عليهم والتي كانت مطابقة للدراسة المجراة على مرضى الأسد والمواساة الجامعي. تم في تلك الدراسة إخضاع المرضى للقثطرة القلبية العلاجية لإعادة التروية،في حين كان العلاج المتبع في دراستنا بتطبيق الستريبتوكيناز وتمت مراقبتهم على مدى 5 أيام.كما تم معايرةCRPعالي الحساسية لديهم في اليوم الأول وقبل تطبيق القثطرة القلبية العلاجية،بعد24ساعة من القبول،وفي اليوم الخامس من القبول(أي عند التخريج)،ومن ثم تم تقييم الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر لديهم عن حساب المشعر القذفي بإجراء الصدى القلبي.تم تقسيم المرضى بالاعتماد على الصدى القلبي إلى مرضى سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر(LVEF≤40%)ومرضى الوظيفة الانقباضية الجيدة(LVEF>40%)،ومن ثم المقارنة بين نتائج معايراتCRPعلى مدى الأيام الثلاث لكلا المجموعتين.تبين في هذه الدراسة أن هناك57مريض تطور لديهم سوء في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر،ومن خلال نتائج المعايرة تبين أن هناك ارتفاع ملحوظ في قيمCRPعند القبول وبعد24ساعة من القبول(1.9±2.4عند القبول،15.7±17ملغ/ل بعد 24 ساعة من القبول،وكانت القيمة الاحتماليةP-Value<0.001)وبقيت قيمCRPمرتفعة عند التخريج(14.7±14.7 ملغ/ل وكانت القيمة الاحتماليةP-Value<0.001)،كما لوحظ أن الارتفاع الأكبر لقيمCRPعند القبول وبعد24ساعة من القبول كان عند المرضى الذين تطور لديهم سوء في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر(1.8±2.4مقابل23.4±25ملغ/ل،P-Value<0.001)عند مرضى سوء الوظيفة الانقباضية،كما كانت قيمCRPعند التخريج في تلك المجموعة(18.6±21.9ملغ/ل) ،بينما كانت القيم عند القبول وبعد24ساعة من القبول عند مرضى الوظيفة الانقباضية الجيدة(2.1±2.4مقابل 10.6±6.4ملغ/ل،P-Value<0.001)وكانت القيم عند التخريج(10.8±7.5ملغ/ل،P-Value<0.001).تبين من خلال تلك النتائج أنه قد يكون من المفيد اعتبارCRPكعلامة تنبؤية أوإنذارية للتطور الباكر لسوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر التالي للاحتشاء القلبي الحاد[54].

جدول(18)يبين متوسط قيمCRPعند مرضى الدراسة البولندية ومرضى مستشفيي الأسد والمواساة الجامعي.

| الأيام | قيمhsCRPعند المجموعة الأولى(الطبيعي<3ملغ/ل) | | | قيمCRPعند المجموعة الثانية(الطبيعي<0.5ملغ/دل) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | مرضىLVEF≤4% (57=n) | مرضىLVEF>40% (147=n) | P-Value | مرضى LVEF≤40% (n=59) | مرضى LVEF>40% (149=n) | P-Value |
| عند القبول | 1.8±2.4 | 2.1±2.4 | 0.001> | 3.1±3.5 | 0.6±2.4 | 0.005 |
| بعد 24 ساعة | 23.4±25 | 10.6±6.4 | 0.001> | 9.3±22.1 | 5.1±7.1 | 0.000012 |
| عند التخريج | 18.6±21.9 | 10.8±7.5 | 0.001> | 8.9±23.1 | 4.1±7.7 | 0.00002 |

❖ المجموعة الأولى:مرضى الدراسة البولندية،المجموعة الثانية:مرضى مستشفيي الأسد الجامعي والمواساة الجامعي.

وبالمقارنة بين الدراستين بالنسبة لباقي المتغيرات فقد كانت نسبة الذكور/الإناث في الدراسة البولنديةوكانت نسبة الذكور/الإناث في هذه الدراسة (23.5/76.5%)،(21.6/78.4%)ونلاحظ أن نسبة الذكور ضعفي نسبة الأناث في الدراستين.كما تمت مقارنة متوسط عمر المرضى في الدراستين،حيث كان متوسط عمر المرضى في الدراسة البولندية 57.0±9.2(متوسط العمر لدى مرضى سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر59±8.7ومتوسط العمر لدى مرضى الوظيفة الانقباضية الجيدة56.2±9.3مع قيمة احتماليةP-Value<0.05)،بينما نلاحظ في هذه الدراسة أن متوسط العمر لدى مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر60.9±12.1،وكان متوسط العمر لدى مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة59±8.9،حيث كانت قيمته الاحتمالية(P-Value=0.218).

جدول(19)يبين متوسط عمر مرضى سوء الوظيفة الانقباضية والوظيفة الانقباضية الجيدة في الدراسة البولندية ودراسة مستشفيي الأسد والمواساة الجامعي.

| | متوسط العمر لدى المجموعة الأولى | | | متوسط العمر لدى المجموعة الثانية | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية | مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة | P-Value | مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية | مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة | P-Value |
| متوسط العمر | 8.7±59 | 9.3±56.2 | 0.05> | 12.1±60.9 | 8.9±59 | 0.218 |

❖ المجموعة الأولى= مرضى الدراسة البولندية،المجموعة الثانية=مرضى مستشفيي الأسد والمواساة الجامعي.

إن الاستنتاجات الأولية لهذه الدراسة أظهرت أن هناك علاقة بين ارتفاع قيمCRPوبين تطور سوء في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر لدى مرضى الاحتشاء القلبي الحاد،وذلك أثناء معايرةCRPلدى مرضى الاحتشاء القلبي الحاد عند القبول،بعد24ساعة من القبول وفي اليوم الخامس من القبول(عند

التخريج)،حيث لاحظنا ارتفاع ملحوظ في تلك القيم لدى مرضى الاحتشاء القلبي الحاد الذين تطور لديهم سوء في الوظيفة القلبية الانقباضية قبيل التخريج،بينما كان ارتفاع قيمCRPلدى مرضى الاحتشاء القلبي الحاد والذين حافظوا على وظيفة انقباضية جيدة للبطين الأيسر أقل بكثير،وبالتالي قد يكون للبروتين الارتكاسي-Cقيمة تنبؤية للتطور الباكر لسوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر لدى مرضى الاحتشاء القلبي الحاد.
كما تم إدخال عدة متغيرات في هذه الدراسة وإجراء مقارنة من خلال هذه المتغيرات بين مجموعتي المرضى(سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر والوظيفة الانقباضية الجيدة).كانت تلك المتغيرات هي كالتالي:العمر،الجنس،سوابق ضغط،سوابق سكري،التدخين،معايرة(LDL،HDL،TG)وBMI.وسيتم مناقشة نتائج المقارنة كالتالي:

1-العمر: كان متوسط العمر لدى مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر 60.9مع انحراف معياري12.1،وكان متوسط العمر لدى مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة59مع انحراف معياري8.9.لم نلاحظ فروق معنوية هامة بين المجموعتين ونتج ذلك بعد تطبيق اختيارT-Testحيث كانت قيمته الاحتمالية(P-Value=0.218).

2-الجنس: كانت نسبة الذكور في مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر أعلى من نسبة الإناث(الذكور67.7%،الإناث32.3%)وكانت نسبة الذكور في مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة أعلى من نسبة الإناث(الذكور83.5%،الإناث16.5%)،مما قد يؤشر لعلاقة الجنس الذكري كعامل خطورة لتطور الاحتشاء القلبي.أثبتت العديد من الدراسات كون الجنس الذكري عامل خطر لتطور الآفات القلبية الإكليلة وزيادة نسبة الوفيات الناتجة عن الآفات القلبية الإكليلية[55-56].تم في دراسة ONTARGET and TRANSCENمتابعة 31000مريض(9378أنثى،22168ذكر)خلال 56 شهر،وتبين من خلال النتائج أن خطورة تطور الآفات القلبية الوعائية متضمنة الوفيات القلبية الوعائية(adjustedRR0.83,95%CI0.75-0.92)،الاحتشاء القلبي الحاد(MI)(adjustedRR0.78,95%CI1.24-1.97) أقل بـ(22%لـMI و17%للوفيات القلبية الوعائية)عند الإناث منه عند الذكور،بينما لم يلاحظ اختلاف بين الجنسين بالنسبة للاستشفاء الناتج عن قصور القلب،حيث تم تقييم المعدل السنوي لتطور الاحتشاء القلبي(1.16%للذكور،0.87%للإناث،P-Value=0.0002)،المعدل السنوي للوفيات القلبية الوعائية(1.59%للذكور،1.55%للغناث،P-Value=0.0005)والمعدل السنوي للاستشفاء الناتج عن قصور القلب(0.89%للذكور،1.09%،P-Value=0.6)[56].

جدول(20)يبين المعدل السنوي لتطور الاحتشاء القلبي الحاد والوفيات القلبية الوعائية والاستشفاء الناتج عن قصور القلب لدى الذكور و الإناث في دراسة(ONTARGET and TRANSCEN).

| | المعدل السنوي عند الذكور(%) | المعدل السنوي عند الإناث(%) | P-Value |
|---|---|---|---|
| MI | 1.16 | 0.87 | 0.0002 |
| CV death | 1.59 | 1.55 | 0.0005 |
| HF hospitalization | 0.89 | 1.09 | 0.6 |

❖ MI=الاحتشاء القلبي الحاد، death=الوفيات القلبية الوعائية، HF=الاستشفاء الناتج عن قصور القلب.

كما نلاحظ من تلك النسب ارتفاع نسبة الإناث في مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر مقارنة مع مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة،إذ أصبحت نسبة الذكور ضعفي نسبة الأناث في مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر بينما كانت نسبة الذكور أعلى بكثير من نسبة الإناث في مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة(P-Value=0.011)،وهناك دراسات عدة أثبت كون الجنس الأنثوي عامل خطورة لتطور قصور القلب التالي للاحتشاء القلبي الحاد ومنها دراسة أجريت على4570أنثى و10133ذكر تمت متابعتهم على مدى24شهر بعد تطور احتشاء قلبي حاد لديهم،وتبين أن خطورة تطور قصور القلب أعلى عند الإناث منها عند الذكور(P-Value=0.001)على الرغم من عدم اختلاف نسبة الوفيات لدى الجنسين على المدى القريب والبعيد،حيث كانت نسب تطور قصور القلب التالي للاحتشاء(13.3%للذكور،21.5%للإناث،P-Value<0.001)،بينما كانت نسبة الوفيات داخل المستشفى(من القبول حتى16يوم من القبول)(2.53%للذكور،3.46%للإناث،P-Value=0.7)،نسبة الوفيات الباكرة بعد التخريج من المستشفى(من اليوم17إلى45يوم بعد تطور الاحتشاء القلبي الحاد)(1.95%للذكور،2.63%للإناث،P-Value=0.2)ونسبة الوفيات القلبية الوعائية على المدى البعيد(معدل لكل 100شخص في السنة)(10.6للذكور،7.6للإناث،P-Value=0.69) [57].

جدول(21)يبين نسبة تطور قصور القلب ومعدل الوفيات على المدى القريب والبعيد لدى الذكور والإناث في دراسة(VALIANT).

| | الذكور(n=101333) (%31.08) | الإناث(n=4570) (%68.92) | P-Value |
|---|---|---|---|
| Post-infarction HF | 13.3% | 21.5% | <.0001 |
| In hospital mortality | 2.53% | 3.46% | 0.7 |
| Early post-discharge mortality | 1.95% | 2.63% | 0.2 |
| CV Long term mortality,n(rate per 100person-year) | 933(10.6) | 1551(7.6) | 0.69 |

❖ Post infarction HF=قصور القلب التالي للاحتشاء، in hospital mortality=نسبة الوفيات في المستشفى(حتى 16 يوم من حدوث الاحتشاء)، early post-discharge mortality= نسبة الوفيات من 17-45يوم، CV long term mortality= نسبة الوفيات القلبية الوعائية على المدى الطويل،n=عدد، rate per 100 person-year=معدل بالنسبة لكل100 شخص في السنة.

3-التدخين: كانت نسبة المدخنين أعلى من نسبة غير المدخنين لدى مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر(المدخنين53.8%،غير المدخنين46.2%)وكانت نسبة المدخنين أعلى من نسبة غير المدخنين لدى مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة(المدخنين74.1%،غير المدخنين25.9%)،مما يؤشر لعلاقة التدخين كعامل خطورة لتطور الاحتشاء القلبي.وهناك عدة دراسات أثبتت كون التدخين عامل خطورة لتطور الاحتشاء القلبي ومنها دراسةINTERHEART study التي أجريت كدراسة حالة-شاهد في 262مركز في 52 دولة في كل من أفريقيا،آسيا،استراليا وأوروبا والتي تم فيها مسح90%من المرضى الذين قبلوا في وحدات العناية المركزة أوالشعبة القلبية بسبب تطور احتشاء قلبي حاد لأول مرة،وتبين من خلال هذه الدراسة أن نسبة عدد المدخنين يقدر بـ36%من العينة الإجمالية،كما تبين أن هناك علاقة بين التدخين وبين تطور الاحتشاء القلبي الحاد(Odds ratio=2.87بالنسبة للمدخنين مقارنة مع غير المدخنين،PAR(population attributable risks)=35.7%للمدخنين مقارنة مع غير المدخنين(P-Value<0.0001)[58].كما أن نسبة حدوث الاحتشاء القلبي يزداد 6أضعاف عند النساء و3أضعاف عند الذكور الذين يدخنون أكثر من20سيجارة باليوم مقارنة بغير المدخنين[59-60].لوحظ فروق هامة ومعنوية في نسب التدخين بين مجموعتي سوء الوظيفة الانقباضية والوظيفة الانقباضية الجيدة حيث كانت القيمة الاحتمالية(P-

Value=0.004)ممـا يؤشـر لكـون التـدخين عامـل خطـورة لتطـور سـوء الوظيفـة الانقباضـية للبطـين الأيسـر التـالي للاحتشـاء القلبـي الحاد،وهـذا يتوافـق مـع دراسـة برتغاليـة أجريـت فـي مستشـفى(de vila Nova de Gaia) علـى147مـريض ممـن تطـور لـديهم احتشـاء قلبـي حـاد لأول مرة،حيـث لـوحظ أن نسـبة تطـور سـوء الوظيفـة الانقباضـية للبطـين الأيسـر التـالي للاحتشـاء القلبـي الحـاد أعلـى لـدى المـدخنين مقارنـة مـع غيـر المدخنين(46.9%للمدخنين،33.8%لغير المدخنين،P-Value=0.001)[61].

**جدول(22)يبين مقارنة بين نسبة المدخنين وغير المدخنين في مجموعتي سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر والوظيفة الانقباضية الجيدة في الدراسة البرتغالية.**

| | مرضى الدراسة البرتغالية | | | مرضى الدراسة في مستشفيي الأسد و المواساة الجامعي | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | مرضى STEMI with LV dysfunction (%55.8) | مرضى STEMI without LV dysfunctin (%44.2) | P-Value | مرضى STEMI with LV dysfunction (%32.2) | مرضى STEMI without LV dysfunctin (%67.8) | P-Value |
| نسبة المدخنين | %46.9 | %33.8 | 0.001 | %53.8 | %74.1 | 0.004 |
| نسبة غير المدخنين | %53.1 | %66.2 | | %46.2 | %25.9 | |

❖ STEMI with LV dysfunction=احتشاء قلبي حاد شامل مع ارتفاع الوصلةST مع وجود سوء في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر، STEMI without LV dysfunction= احتشاء قلبي حاد شامل مع ارتفاع الوصلةST بدون وجود سوء في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر.

وفـي دراسـة أخـرى كنديـة فـي مركـز(London Health science)أجريـت علـى6704مـريض قسـمو إلـى:1562مـدخن حـالي،1317مـدخن سـابق أوقـف التـدخين خـلال فتـرة أقـل مـن سـنتين،2354مـدخن سـابق موقـف للتـدخين خـلال أكثـر مـن سـنتين،1471غيـر مـدخن.جميع هـؤلاء المرضـى المشـاركين فـي هـذه الدراسـة لـديهم المشـعر القـذفي للبطـين الأيسـر(EF<35%)وتمـت متـابعتهم خـلال فتـرة 41شـهر.خلال هـذه الدراسـة تبـين أن نسـبة الوفيـات والاستشـفاء بسـبب تكـرر حـدوث قصـور القلـب الاحتقـاني ونسـبة حـدوث الاحتشـاء أعلـى لـدى المدخنين مقارنة بغير الدخنين والمدخنين السابقين(P-Value<0.001)[62].

4-مشـعر كتلـة الجسـم(BMI):كـان متوسـط قـيمBMIلـدى مجموعـة سـوء الوظيفـة الانقباضـية للبطـين الأيسـر27.8مـع انحـراف معيـاري2.2،وكـان متوسـط قـيمBMIلـدى مجموعـة الوظيفـة الانقباضـية الجيـدة26مـع انحـراف معيـاري2.نلاحـظ مـن خـلال تلـك القـيم وبالمقارنـة مـع المجـال الطبيعـي

لقيمBMIوالذي يعبر عن الوزن الطبيعي(BMI≤18.5و≥25)،نلاحظ أن متوسط قيمBMIفي المجموعتين أعلى من مجال الوزن الطبيعي(Overweight:BMI≥25and≤30)أي تصنف ضمن مجال الوزن الزائد،مما قد يؤشر إلى اعتبار الوزن الزائد كعامل خطورة لتطور الاحتشاء القلبي.كما نلاحظ من خلال تلك النتائج أن هناك فروق هامة ومعنوية في قيمBMIبين المجموعتين(نتج ذلك بعد تطبيق اختبارT-Testو كانت قيمته الاحتمالية(P-Value=0.000031)،حيث كان متوسط قيمBMIأعلى لدى مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر،وهذا يوجه أيضاً لدور الوزن الزائد كعامل خطورة في التطور الباكر لسوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر التالي للاحتشاء القلبي الحاد.تم في دراسةFramingham Offspringالتي أجريت في أتلانتا في جامعة(Emory university school of medicine)متابعة4780مريض على مدى 24سنة لملاحظة فيما إذا هناك علاقة بين عوامل الخطورة القلبية التقليدية (العمر،الجنس،BMI،ارتفاع الضغط،السكري،HDL،الكوليسترول، التدخين) وبين تطور الحوادث القلبية الوعائية(متضمنة حوادث الاحتشاء القلبي،خناق الصدر والوفيات القلبية)لأول مرة،الحوادث الوعائية الدماغية(متضمنة حوادث الاحتشاء الدماغي،النشبة الدماغية والوفيات المتعلقة بالاحتشاء الدماغي)لأول مرة واجتماع الحوادث الوعائية القلبية والدماغية.لوحظ من خلال هذه الدراسة كون اعتبار زيادةBMIكقيمة تنبؤية لتطور الحوادث القلبية الوعائية والوعائية الدماغية لأول مرة في حال اجتماعه مع باقي عوامل الخطورة القلبية التقليدية(P-Value<0.01)،كما يبقى لإضافة عامل زيادةBMIإلى باقي عوامل الخطورة القلبية التقليدية تأثير مهم لتطور الحوادث القلبية الوعائية(P-Value=0.05)والوعائية الدماغية(P-Value=0.03)لاول مرة[63].

HDL-5:كان متوسط قيمHDLلدى مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر(42.5±11للذكور،50.2±11.3للإناث)(علماً أن القيم الطبيعية لـHDL 40-50ملغ/دل للذكور و50-60ملغ/دل للنساء)وكان متوسط قيمHDLأعلى لدى مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة(51.2±8.9للذكور،54.5±9.4للإناث)،لوحظ أن القيم كانت ضمن المجال الطبيعي.وبالتالي لم يلاحظ علاقة بين متوسط قيمHDLوالاحتشاء القلبي لأن قيمHDLفي المجموعتين وعند الذكور والإناث كانت تقع ضمن المجال الطبيعي.

LDL-6:كان متوسط قيمLDLلدى مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر135.5مع انحراف معياري31.4(علماً أن القيم المثالية لـLDL<100ملغ/دل والمجال القريب من القيم المثالية 100-129ملغ/دل

والقيم الحدية العليا130-159ملغ/دل والقيم العالية 160-189 ملغ/دل والقيم العالية جداً >190 ملغ/دل)،كان متوسط قيمLDLلدى مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة158.1مع انحراف معياري20.لوحظ أنه يمكن اعتبار ارتفاع قيمةLDLكعامل خطورة لتطور الاحتشاء القلبي الحاد،وهذا ما يتوافق مع دراسةFramigham Offspringالتي أجريت في تكساس في أمريكا في جامعة(University of Housto)على5124مريض تمت متابعتهم على مدى20سنة،حيث تم اجراء فحوص دموية لـLDL،HDL،الكوليسترول والسكر وقياس الوزن للمرضى على فترات(0،8،12،16،20سنة).تبين من خلال هذه الدراسة أن ارتفاعLDLيعتبر كعامل خطورة لتطور الآفات القلبية الوعائية متضمنة الاحتشاء القلبي الحاد،خناق الصدر والوفيات القلبية(P-Value=0.007)[64].

7- TG: كان متوسط قيمTGلدى مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر141.5مع انحراف معياري(علماً أن القيمة المثالية لـTG أقل من100مغ/دل والقيم الطبيعية101-150ملغ/دل والمجال الحدي150-199 ملغ/دل والقيم العالية200-499 مغ/دل والقيم العالية جداً≥500 ملغ/دل).لوحظ أن متوسط قيمTGفي المجموعتين تقع ضمن المجال الطبي،وبالتالي لم يلاحظ علاقة بين قيمTGوالاحتشاء القلبي الحاد.

8-أنواع الاحتشاء القلبي الحاد(أمامي،كتلي،سفلي)ونسب توزع مجموعتي سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر ومجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة في كل نوع:كانت نسب توزع مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية والوظيفة الانقباضية الجيدة(40.17%لمجموعة سوء الوظيفة الانقباضية،59.8%لمجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة مع قيمة احتمالية0.04).لوحظ فروق هامة معنوية بين مجموعتي سوء الوظيفة الانقباضية والوظيفة الانقباضية الجيدة،وبالتالي هناك علاقة بين نوع الاحتشاء الأمامي و سوء الوظيفة الانقباضية،وهذا ما يتوافق مع دراسة مقطعية مستعرضة فيmichigan أجريت على213مريض احتشاء قلبي حاد وتم تقييم وظيفة البطين الأيسرمن خلال حساب المشعر القذفي للبطين الايسرLVEFوذلك خلال2-21 يوم من تطور الاحتشاء القلبي الحاد.صنف في هذه الدراسة المرضى إلى مرضى قليلي الخطورة بالاعتماد على التخطيط القلبي في حال عدم وجود احتشاء أمامي،موجةQدالة على احتشاء سابق،سوابق قصور قلب احتقاني وليس في التخطيط القلبي موجودات لحصار غصن أيسرأونظم وصلي أوضخامة بطين أيسر،ومرضى عاليي الخطورة في حال وجود أي من الموجودات السابقة في تخطيط القلب لديهم.تبين في هذه الدراسة أن مجموعة المرضى قليلي الخطورة تنبئ بأن يكونLVEF>40%بقيمة احتمالية(P-Value<0.05)،حيث وجد في هذه

الدراسة أن معايير المرضى القليلي الخطورة تنطبق على83مريض من العينة المدرسة وتبين أن14%فقط من المرضى القليلي الخطورة كان لديهمLVEF<40%بقيمة احتمالية(P-Value<0.05)[65].

كانت نسب توزع مجموعتي سوء الوظيفة الانقباضية والوظيفة الانقباضية الجيدة في الاحتشاء الكتلي(مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية62.5%،مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة37.5% مع قيمة احتمالية0.8).لم تلاحظ فروق هامة معنوية بين المجموعتين،وعلى الرغم من أن المنطق يوجه إلى أن الاحتشاء الكتلي قد يسبب سوء وظيفة بطين أيسر أكثر من الاحتشاءات الأخرى،إلَا ان ذلك يمكن أن يعلَل في دراستنا بضغر عدد الحالات الموضوعة ضمن هذا التشخيص.

كانت نسب توزع مجموعتي سوء الوظيفة الانقباضية والوظيفة الانقباضية الجيدة في الاحتشاء السفلي(مجموعة سوء الوظيفة الانقباضية17.8%،مجموعة الوظيفة الانقباضية الجيدة82.4% مع قيمة احتمالية0.03).لوحظ فروق هامة معنوية بين مجموعتي سوء الوظيفة الانقباضية والوظيفة الانقباضية الجيدة،وبالتالي هناك علاقة بين نوع الاحتشاء السفلي والوظيفة الانقباضية الجيدة،وهذا ما يتوافق مع الدراسة التي استعرضناها سابقاً والتي تبين أن عدم وجود احتشاء أمامي ينبئ بعدم تطور سوء في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر التالي للاحتشاء القلبي الحاد[65].

محددات البحث:

الاعتماد علىCRPالعادي(Normal)في المعايرة في هذه الدراسة بينما تمت المعايرة في دراسات عالمية متعددة علىCRPعالي الحساسية(hs-CRP)،وذلك بسبب عدم توافرCRPعالي الحساسية.

توصيات البحث:

1- إجراء دراسات لاحقة مماثلة مع إمكانية توفيرCRPعالي الحساسية لدراسات أوسع.
2- إمكانية معايرة البروتين الارتكاسي-C لمرضى الاحتشاء القلبي الحاد عند القبول(وذلك قبل تطبيق الستربتوكيناز أوالقثطرة القلبية العلاجية)،بعد24ساعة من القبول وفي اليوم الخامس من القبول للتنبؤ بالتطور الباكر لسوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر.
3- إجراء دراسات أوسع تتضمن معايرةCRPخلال قبول مرضى الاحتشاء القلبي الحاد والذين طبق لهم الستريتوكيناز أوالقثطرة القلبية العلاجية ومتابعتهم على المدى البعيد لمعرفة فيما إذا كان هناك علاقة بينCRPوبين تطور سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر على المدى البعيد أوزيادة نسبة الوفيات أوالإمراضية.

## المراجع:


1- Fuster V, Fallon JT, Nemerson Y: Coronary thrombosis. Lancet 348(Suppl):S7-S10, 1996.

2-Fuster V, Gotto AM, Libby P, et al: Pathogenesis of coronary disease: The biologic role of risk factors. J Am Coll Cardiol 27:964-1047, 1996.

3- Libby P, Egan D, Skarlatos S: Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: An assessment of the evidence and need for future research. Circulation 96:4095-4103, 1997.

4- Ross R: Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med 1998, 340:115-126, 1999.

5- Steinberg D: Oxidative modification of LDL and atherogenesis. Circulation 95:1062-1072, 1997.

6- N. ENGL J. Med. 314:496, 1986.

7- Beisel WR: Magnitude of the host nutritional responses to infection. Am J Clin Nutr 30:1236, 1977.

8- Dinarello CA, Wolff SM: The role of interleukin-1 in disease. N Engl J Med 328:106, 1993.

9- Feingold KR, Soued M, Serio MK: Multiple cytokines stimulate hepatic lipid synthesis in vivo. Endocrinology 125:267, 1989.

10- Kushner I, Gewurz H, Benson MD: C-reactive protein and the acute-phase response. J Lab Clin Med 97:739, 1981.

11- Pepys MB, Baltz ML: Acute phase proteins with special reference to C-reactive ,protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. In Dixon FJ

Kunkel HG (eds): Advances in Immunology, vol 34. New York, Academic Press, 1983, pp 141-211.

12- Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. Ann N Y Acad Sci 1982; 389:39.

13- Nilsson J. CRP--marker or maker of cardiovascular disease? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25:1527.

14- Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP, et al. Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. Am J Cardiol 2001; 88:112.

15- Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. Circulation 2001; 103:1194.

16- Bisoendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. Circ Res 2005; 96:714.
17- Schwedler SB, Amann K, Wernicke K, et al. Native C-reactive protein increases whereas modified C-reactive protein reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. Circulation 2005; 112:101
18- Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. Circulation 2002; 106:913.
19- Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. Circulation 2001; 103:2531.
20- doi: 10.1161/01.CIR.0000079173.84669.4F
*Circulation*.2003;108:282-285; originally published online June 30, 2003;

21- C-Reactive Protein in Acute Myocardial Infarction: Association With Heart Failure. Am Heart J. 2003; 145(6)

22- James SK, Armstrong P, Barnathan E, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. J Am Coll Cardiol 2003; 41:916.
23- Scirica BM, Cannon CP, Sabatine MS, et al. Concentrations of C-reactive protein and B-type natriuretic peptide 30 days after acute coronary syndromes independently predict hospitalization for heart failure and cardiovascular death. Clin Chem 2009; 55:265.
24- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, 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; 343:1139.
25- Makrygiannis SS, Ampartzidou OS, Zairis MN, et al. Prognostic usefulness of serial C-reactive protein measurements in ST-elevation acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2013; 111:26.
26- Ann. Intern. Med. 1996; 125: 40-41.

27. Weir RA, McMurray JJ, Velazquez EJ. Epidemiology of heart failure and left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: prevalence, clinical characteristics, and prognostic importance. Am J Cardiol.2006;97(10A):13F–25F.

28. Uehara K, Nomura M, Ozaki Y, Fujinaga H, Ikefuji H, Kimura M, et al. High-sensitivity C-reactive protein and left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. Heart Vessels.2003;18:67–74.

29. Kümler T, Gislason GH, Køber L, Torp-Pedersen C. Persistence of the prognostic importance of left ventricular systolic function and heart failure after myocardial infarction: 17-year follow-up of the TRACE register. Eur J Heart Fail. 2010;12:805–811.

30. Nian M, Lee P, Khaper N, Liu P. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. Circ Res. 2004;94:1543–1553.

31. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. Circulation.1997;96:778–784.

32. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr. 2006;7:79–108. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014.

33. Kruk M, Przyłuski J, Kalińczuk Ł, Pregowski J, Deptuch T, Kadziela J, et al. Association of non-specific inflammatory activation with early mortality in patients with ST-elevation acute coronary syndrome treated with primary angioplasty. Circ J. 2008;72:205–211.

34. Widmer A, Linka AZ, Attenhofer Jost CH, Buergi B, Brunner-La Rocca HP, Salomon F, et al. Mechanical complications after myocardial infarction reliably predicted using C-reactive protein levels and lymphocytopenia. Cardiology.2003;99:25–31.

35. Anzai T, Yoshikawa T, Kaneko H, Maekawa Y, Iwanaga S, Asakura Y, et al. Association between serum C-reactive protein elevation and left ventricular thrombus formation after first anterior myocardial infarction. Chest.2004;125:384–389.

36. Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, Chopard R, Descotes-Genon V, Dutheil J, et al. C-reactive protein improves risk prediction in patients with acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2010;31:290–297.

37. Suleiman M, Khatib R, Agmon Y, Mahamid R, Boulos M, Kapeliovich M, et al. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction—predictive role of C-reactive protein.J Am Coll Cardiol. 2006;47:962–968.

38. Zebrack JS, Anderson JL. Should C-reactive protein be measured routinely during acute myocardial infarction? Am J Med. 2003;115:735–737.

39. Aggelopoulos P, Chrysohoou C, Pitsavos C, Papadimitriou L, Liontou C, Panagiotakos D, et al. Comparative value of simple inflammatory markers in the prediction of left ventricular systolic dysfunction in postacute coronary syndrome patients. Mediators Inflamm.2009;2009:826297. doi: 10.1155/2009/826297.

40. Brunetti ND, Troccoli R, Correale M, Pellegrino PL, Biase M. C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: correlation with diagnosis, myocardial

damage, ejection fraction and angiographic findings. Int J Cardiol. 2006;109:248–256. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.06.021.

41. Zebrack JS, Anderson JL. Should C-reactive protein be measured routinely during acute myocardial infarction? Am J Med. 2003;115:735–737. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.10.006.

42. James SK, Oldgren J, Lindbäck J, Johnston N, Siegbahn A, Wallentin L. An acute inflammatory reaction induced by myocardial damage is superimposed on a chronic inflammation in unstable coronary artery disease. Am Heart J. 2005;149:619–626. doi: 10.1016/j.ahj.2004.08.026.

43. Arruda-Olson AM, Enriquez-Sarano M, Bursi F, Weston SA, Jaffe AS, Killian JM, et al. Left ventricular function and C-reactive protein levels in acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2010;105:917–921. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.11.025.

44. Ohlmann P, Jaquemin L, Morel O, Behlgiti R, Faure A, Michotey MO, et al. Prognostic value of C-reactive protein and cardiac troponin I in primary percutaneous interventions for ST-elevation myocardial infarction. Am Heart J. 2006;152:1161–1167. doi: 10.1016/j.ahj.2006.07.016.

45. Ørn S, Manhenke C, Ueland T, Damås JK, Mollnes TE, Edvardsen T, et al. C-reactive protein, infarct size, microvascular obstruction, and left-ventricular remodelling following acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2009;30:1180–1186. doi: 10.1093/eurheartj/ehp070.

46. Kitsis R, Jialal I. Limiting myocardial damage during acute myocardial infarction by inhibiting C-reactive protein. N Engl J Med. 2006;355:513–515. doi: 10.1056/NEJMcibr063197.

47. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, Gallimore JR, Kahan MC, Bellotti V, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. Nature.2006;440:1217–1221. doi: 10.1038/nature04672.

48. Lagrand WK, Niessen HW, Wolbink GJ, Jaspars LH, Visser CA, Verheugt FW, et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction.Circulation. 1997;95:97–103. doi: 10.1161/01.CIR.95.1.97.

49. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, Taylor KM, Sohail M, Krausz T, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. J Exp Med. 1999;190:1733–1740. doi: 10.1084/jem.190.12.1733.

50. Barrett TD, Hennan JK, Marks RM, Lucchesi BR. C-reactive-protein-associated increase in myocardial infarct size after ischemia/reperfusion. J Pharmacol Exp Ther. 2002;303:1007–1013. doi: 10.1124/jpet.102.040600.

51. Takahashi T, Anzai T, Kaneko H, Mano Y, Anzai A, Nagai T, et al. Increased C-reactive protein expression exacerbates left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010;299:H1795–H1804. doi: 10.1152/ajpheart.00001.2010.

52. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis.Circulation. 2002;106:913–919. doi: 10.1161/01.CIR.0000029802.88087.5E.

53. Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, Szmitko PE, Zucco L, Wang CH, et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease.Circulation. 2004;109:2058–2067. doi: 10.1161/01.CIR.0000127577.63323.24.

54. Iwona Swiatkiewicz,[1] Marek Kozinski,[1] Przemyslaw Magielski,[1] Joanna Gierach,[1] Tomasz Fabiszak,[1] Aldona Kubica,[2] Adam Sukiennik,[1] Eliano Pio Navarese,[1] Grazyna Odrowaz-Sypniewska,[3] and Jacek Kubica[1], et al.Usefulness of C-reactive protein as a marker of early post-infarct left ventricular systolic dysfunction. 2012 Jul; 61(7): 725–734.Published online 2012 Mar 24. doi: 10.1007/s00011-012-0466-2.

55. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet 1999; 353:1547.

56. Kappert K, Böhm M, Schmieder R, et al. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET). Circulation 2012; 126:934.

57. Lam CS[1], McEntegart M, Claggett B, Liu J, Skali H, Lewis E, Køber L, Rouleau J, Velazquez E, Califf R, McMurray JJ, Pfeffer M, Solomon S. Sex differences in clinical characteristics and outcomes after myocardial infarction: insights from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). Eur J Heart Fail. 2015 Mar;17(3):301-12. doi: 10.1002/ejhf.238. Epub 2015 Feb 6.

58. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364:937.

59. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. Circulation 1996; 93:450.

60. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, et al. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. BMJ 1998; 316:1043.

61. Mateus PS[1], Dias CC, Betrencourt N, Adão L, Santos L, Sampaio F, Mateus C, Primo J, Simões L, Barros H, Ribeiro VG. Left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction--the impact of cardiovascular risk factors. Rev Port Cardiol. 2005 May;24(5):727-34.

62. Suskin N[1], Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2001 May;37(6):1677-82.

63. Wilson PW[1], Bozeman SR, Burton TM, Hoaglin DC, Ben-Joseph R, Pashos CL. Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. Circulation. 2008 Jul 8;118(2):124-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772962.

64. Bhargava A[1]. A longitudinal analysis of the risk factors for diabetes and coronary heart disease in the Framingham Offspring Study. Popul Health Metr. 2003 Apr 14;1(1):3.

65. Tobin K, Stomel R, Harber D, et al. Validation in a community hospital setting of a clinical rule to predict preserved left ventricular ejection fraction in patients after myocardial infarction. Arch Intern Med 1999; 159:353.