الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الجراحة

"تغيّرات الحموض الأمينية الحرة داخل خلايا العضلة القلبية وانعكاساتها السريرية عند استعمال محلول Calafiore أو محلول del Nido لحماية العضلة القلبية أثناء عمليات زرع المجازات الإكليلية عند البالغين ـ دراسة مضبوطة معشاة "

أطروحة أُعدّت لنيل شهادة الدكتوراه في جراحة القلب

إعداد طالب الدكتوراه

عبد الهادي محمود مصا

إشراف

الأستاذ المساعد الدكتور محمد بشار عزت

1445هـ . 2024م

صفحة قرار الحكم مع توقيع لجنة المناقشة Approval

نوقشت هذه الرسالة الموسومة بعنوان **(تغيّرات الحموض الأمينية الحرة داخل خلايا العضلة القلبية وانعكاساتها السريرية عند استعمال محلول Calafiore أو محلول del Nido لحماية العضلة القلبية أثناء عمليات زرع المجازات الإكليلية عند البالغين - دراسة مضبوطة معشاة)** في جلسة علنية بتاريخ 2024/7/4م

الأستاذ المساعد الدكتور: محمد بشار عزت . مشرفاً

الأستاذ الدكتور: علي خليفة . عضواً

الأستاذ الدكتور: غسان مراد . عضواً

الأستاذ المساعد الدكتور: محمد يونس . عضواً

الأستاذ المساعد الدكتور: محمد رشيد السعدي . عضواً

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

عبد الهادي محمود مصا

شكر وتقدير Acknowledgement

الذي تفضل مشكوراً بالأشراف على هذا البحث لك منا كل الشكر والمحبة والاحترام والتقدير.

الأستاذ المساعد الدكتور محمد بشار عزت

المشرف على هذا البحث مع تمنياتي له بدوام الصحة والعافية.

الاهداء

فهرس المحتوياتTable of contents

المحتويات

أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق.....X

Objective, Design, Materials and Methods of the Research.....X

1-1- تمهيد:.....X

2-1 خلفية البحث Background.....X

3-1 فرضية البحث:.....XI

4-1 السؤال البحثي:.....XI

5-1أهمية البحث:.....XII

6-1 المواد والطرائق Material & Methods.....XII

1 -6-1 مكان الدراسة.....XII

2-6-1 زمن الدراسة (المخطط الزمني).....XII

3-6-1مجموعة الدراسة:.....XII

7-1 تصميم وخطة البحث.....XIII

8-1التخدير.....XIII

9-1التقنية الجراحية.....XIV

10-1المحاليل الشالّة المدروسة.....XIV

11-1الدراسة السريرية.....XIV

12-1الدراسة المخبرية.....XV

13-1الدراسة الكيميائية الخلوية.....XV

14-1جمع الخزعات وتحليلها.....XV

15-1التحضير والتحليل.....XVI

16-1 تحليل إحصائي.....XVI

الفصل الأول.....1

1-1 مفهوم حماية العضلة القلبية والمحلول الشال للقلب 1
2-1 أذية العضلة القلبية أثناء التروية بدارة القلب والرئة الاصطناعية 2
3-1 أهداف ومبادئ حماية العضلة القلبية 3
4-1 مكوّنات المحلول الشال للقلب 4
5-1 التحريض على توقف القلب الكيميائي 5
6-1 تبريد العضلة القلبية 9
7-1 الإضافات إلى المحلول الشال للقلب 10
8-1 إيصال المحلول الشال للقلب 10
1-8-1 الحقن بالطريق المتقدّم 11
2-8-1الحقن بالطريق الراجع 12
9-1 تقنيّات الحماية غير المعتمدة على المحلول الشال للقلب 12
1-9-1 نقص وإعادة التروية المتقطّع(تقنيّة الملقط/الرجفان) 12
2-9-1 زرع المجازات الإكليلية بدون استعمال الدارة(جراحة القلب النابض) 13
10-1 التكييف القَبلي 14
1-10-1 التكييف القَبلي الإقفاري 14
2-10-1 التكييف القَبلي الدوائي 15
11-1 لمحة تاريخية عن تطور محلول del Nido 15
1-11-1دواعم النظرية 16
2-11-1 تركيب محلول del Nido : 16
3-11-1المكونات الإضافية لمحلول :del Nido 17
4-11-1-بروتكول مشفى Boston children's Hospital لإعطاء المحلول الشال : 19
5-11-1"محلول del Nido في مشفى جراحة القلب الجامعي بدمشق: 19
الفصل الثاني 20
الحموض الأمينية كركائز استقلابية في حالات نقص التروية القلبية 20
1-2 المقدمة 20
2-2 استقلاب الحموض الأمينية في القلب 24

2-3 الحموض الأمينية كسلائف للبروتين. 34
2-4 طرق الكشف. 35
2-5 التدخلات. 35
2-6 الخلاصة. 36
الجزء الثاني 38
القسم العملي 38
النتائج 39
2-1 بيانات المرضى قبل الجراحة 39
2-2 التغيرات في واسمات الأذية القلبية وحمض اللاكتيلك 42
2-3 التغيرات في تراكيب الحموض الامينية ضمن الخلايا القلبية 47
الفصل الثالث 58
المناقشة ،الاستنتاجات، التوصيات 58
3-1 المناقشة 58
الاستنتاجات 60
قائمة المراجع 62
الملاحق 72
الملحق (1): نموذج الموافقة المستنيرة 73
الملحق (2) استمارة المريض المشارك في البحث 75
الملحق (3) تحضير المريض لجراحة زرع المجازات الاكليلية 78
ملحق (4) الدراسة الإحصائية مع المخططات التوضيحية 80

VIII

الاختصار	الشرح
CK−MB	Creatine kinase-myocardial band
ATP	Adenosine triphosphate
cbc	complete blood count
wbc	White blood count
CPD	Citrate- phosphate-dextrose
NADH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide hydrogen
FADH	Flavin Adenine Dinucleotide hydrogen
BCAAs	Branched Chain Amino Acids
ROS	Reactive Oxygen Species
CPB	Cardiac Pulmonary Bypass
FFP	Frozen plasma Fresh
IQR	Interquartile Range
PT	Prothrombin Time
Ptt	Partial Thromboplastin Time
Inr	International Normalized Ratio
ACT	Activated Clotting Time

ملخص البحث

الهدف:

دراسة التغيرات في واسمات أذية العضلة القلبية والحموض الأمينية داخل خلايا العضلة القلبية عند استخدام محلولين مختلفين لحماية العضلة القلبية، محلول Calafiore ومحلول del Nido عند مرضى زرع المجازات الإكليلية الروتينية.

الطرائق:

تم أخذ خزعات من قمة البطين الأيسر لـ 20 مريضًا يخضعون لعملية المجازات الإكليلية الروتينية باستخدام محلول Calafiore أو محلول del Nido المعدل. تم أخذ الخزعات مباشرة بعد بداية الدورة الدموية خارج الجسم، وبعد 30 دقيقة من تطبيق ملقط الأبهر، وبعد 20 دقيقة من إزالة ملقط الأبهر. تم تحليل محتوياتها من الحموض الأمينية وحمض اللاكتيك .كما تم جمع عينات من الدم المحيطي لتحديد تراكيز الإنزيمات القلبية في الدم بعد (4–12–24–48) ساعة على التوالي من وصول المريض إلى وحدة العناية المشددة.

النتائج:

ارتفع كل من CK - MB و troponin I بشكل كبير بعد 12 ساعة من الجراحة وارتبط ذلك بزيادة في حمض اللاكتيك في عضلة القلب. لكن لم تكن هناك اختلافات هامة إحصائياً بين المجموعتين في واسمات أذية العضلة القلبية، وقد أظهرت مقارنة تراكيز الحموض الأمينية بين المجموعتين وفقًا لوقت أخذ العينات أن تراكيز حمض الجلوتاميك كانت أقل بكثير في مجموعة محلول Calafiore مقارنة بمجموعة محلول del Nido ولكن لم تكن هناك اختلافات كبيرة أخرى في تراكيز الحموض الأمينية بين المجموعتين. لم تكن هناك اختلافات هامة في التغيرات في تراكيز الحموض الأمينية بغض النظر عن نوع المحلول الشال المستخدم.

الخلاصة:

كلٌّ من محلول Calafiore و del Nido المعدل فعال في تخفيف الخلل في ركائز الاستقلاب للعضلة القلبية، ولهما فعالية متساوية في حماية العضلة القلبية أثناء جراحة زرع المجازات الإكليلية الروتينية.

الكلمات المفتاحية:

محلول شال للقلب، del Nido، Calafiore ، المجازات الإكليلية، حمض أميني.

X

القسم التمهيدي

أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق

Objective, Design, Materials and Methods of the Research

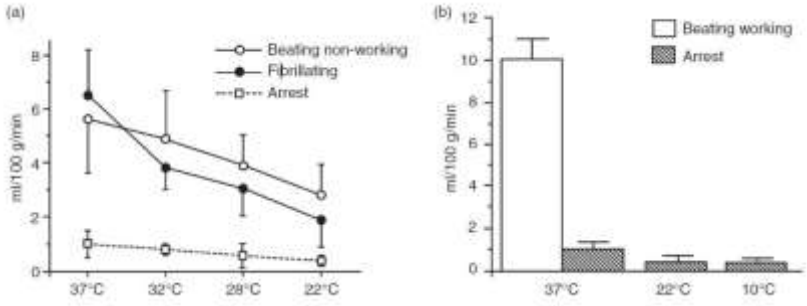
1-1 تمهيد:

يستعرض هذا الفصل الجانب العملي من الدراسة في الأهداف وطريقة تصميم الدراسة والطرائق المُستَخدمة والمنهج الإحصائي المُتَّبع.

1- 2 خلفية البحث Background:

يعدّ سوء حماية العضلة القلبية في أثناء العمل الجراحي القلبي المسؤول الأكبر عن الاختلاطات القلبية التالية للعمل الجراحي (الصعق القلبي، ومتلازمة نقص نتاج القلب)، وما يترتب عليه من اختلاطات ناتجة عن طول مدة التهوية الآلية، والإقامة المطولة في وحدة العناية المشددة والقصور الكلوي بسبب نقص نتاج القلب. هذا يشكل أعباء مادية مرتفعة على المريض والقطاع الصحي ولذلك ما يزال البحث عن محلول شال لحماية العضلة القلبية في أثناء فترة تطبيق ملقط الأبهر (نقص التروية) الهاجس الأول لدى الجراحيين. يتم إجراء القسم الأعظم من عمليات القلب المفتوح بمساعدة جهاز القلب والرئة الاصطناعية والهدف الأساسي من هذا الجهاز هو تأمين ساحة عمل جراحي هادئة وخالية من الدم وذلك من خلال عزل القلب عن الدوران مع تأمين تروية بقية الجسم بالدم المؤكسج. تستطيع دارة القلب والرئة الاصطناعية كذلك أن تؤمن التحكّم بدرجة حرارة المريض، ويتم تأمين ساحة عمل جراحي هادئة وخالية من الدم عبر تطبيق ملقط الأبهر لمنع مرور الدم عبر الشرايين الإكليلية، إلا أن ذلك يُعرّض العضلة القلبية لأذية نقص التروية الحادة. تتم حماية العضلة القلبية خلال فترة إغلاق الأبهر تقليدياً عن طريق حقن المحلول الشال للعضلة القلبية بهدف إيقاف القلب بحالة الانبساط والحد من استهلاك الأوكسجين في العضلة القلبية، والمبدأ الذي تعتمد عليه هذه الإستراتيجيات هو أنّ استمرار التوازن بين الإمدادات المتوفرة من الدم المؤكسج وحاجة العضلة القلبية من الطاقة يمكن أن يحمي من إصابة العضلة القلبية بالضرر. تشتمل المحدّدات الرئيسية لحاجة العضلة القلبية من الطاقة (وبالتالي استهلاك الأوكسجين) على الفعالية الميكانيكية للقلب والفعالية الكهربائية للقلب وتوتر جدار البطين الأيسر في نهاية الانبساط ودرجة حرارة العضلة القلبية (الشكل 6)(78).

يُقدّر استهلاك العضلة القلبية من الأوكسجين في أثناء عمل القلب بحوالي 10–15 مل/100 ملغ من عضلة القلب في الدقيقة. ينخفض استهلاك القلب من الأوكسجين عند بدء الدوران الصنعي بنسبة 50% (إلى 6 مل/100 ملغ/د)، وذلك بسبب توقف القلب عن الضخ الميكانيكي، وينخفض عند إيقاف القلب بالمحلول الشال حتى أقل من 10% (إلى 1 مل /100 ملغ/د) بسبب توقف الفعالية الكهربائية. يساعد خفض درجة حرارة القلب على تقليل استهلاك الأوكسجين عبر انقاص الفعالية الاستقلابية، إذ ينخفض معدل الاستقلاب واستهلاك الأوكسجين بمقدار 7% عند انخفاض درجة الجسم بمقدار درجة مئوية واحدة(78). ويُشكّل حقن المحلول الشال البارد بهدف خفض درجة الحرارة في جميع طبقات عضلة القلب الطريقة المفضّلة لتبريد القلب في الممارسة المعاصرة.



الشكل 6 – تأثير توقف القلب عن الضخ الميكانيكي، وتوقف الفعالية الكهربائية، والتبريد على استهلاك العضلة القلبية للأوكسجين.

1- 3 فرضية البحث:

تفترض هذه الدراسة أنّ تحري التغيرات في الحموض الأمينية والـ ATP واللاكتات، وربطها مع النتائج السريرية والمخبرية سيكون ذا مدلولات هامة على الآلية المرضية لنقص/ إعادة التروية وعلى فعالية المحلولين المدروسين.

1- 4 السؤال البحثي:

الأسئلة التي سوف يجيب عنها البحث:

1. أي المحلولين نتائجه أفضل في حماية العضلة القلبية؟

2. هل التغيرات في الحموض الأمينية ذات أهمية إحصائية؟

3. هل إعطاء المحلول كجرعة وحيدة أو بشكل متقطع له تأثير في زمن ملقط الأبهر، وبالتالي مدة نقص التروية؟

4. هل سيفتح أمامنا المجال لتطوير إضافات تُحسن من حماية العضلة القلبية؟

1- 5 أهمية البحث:

ماتزال حماية العضلة القلبية في أثناء العمليات القلبية الهاجس الأول لدى الجراحين ومازالت نتائج سوء الحماية السبب الأول في حدوث الاضطرابات والاختلاطات المرضية حول العمل الجراحي، بالإضافة إلى التكاليف الباهظة على القطاع الصحي الناتجة عن الاختلاطات. إن تقييم المحلولين السابقين على المستوى الخلوي سيفتح أمامنا المجال لتطوير محاليل جديدة أو تحسين المحاليل المستخدمة حالياً.

1-6 المواد والطرائق Material & Methods:

1 - 6- 1 مكان الدراسة:

مشفى جراحة القلب الجامعي بدمشق

1- 6- 2 زمن الدراسة (المخطط الزمني)

الدراسة السريرية والمخبرية والكيميائية الخلوية لمرضى زرع المجازات الأكليلية البالغين بدءاً من تاريخ 2021/8/1 حتى متصف عام 2022 م. مدة متابعة كل مريض بدءاً من تاريخ العمل الجراحي حتى تخرجه من المشفى. ستصدر نتائج الدراسة في نهاية عام 2022 م. العمل على تحليل البيانات واستخلاص النتائج حسب الأسس العلمية وتقديمها بعد عرض نهائي على الأستاذ المشرف ضمن رسالة معدة لنيل شهادة الدكتوراه.

1- 6- 3 مجموعة الدراسة:

المجتمع المستهدف، مجموعة متسلسلة من المرضى البالغين الذين يخضعون لعمليات زرع المجازات الإكليلية الروتينية بمساعدة دارة القلب والرئة الاصطناعية مع إيقاف القلب بالمحلول الشال بعد تطبيق ملقط الأبهر في مشفى جراحة القلب الجامعي بدمشق، ويُشترط للانضمام إلى مجموعة الدراسة تحقيق المعايير الآتية:

- العمر: 40–65 سنة.
- الجنس: كلا الجنسين.
- الوزن: أقل من 110 كغ.
- الكسر القذفي أكبر من 50%.
- ويُستبعَد من مجموعة الدراسة:

- قصة الإصابة بالاحتشاء الحديث أو القديم.
- خنّاق الصدر غير المستقر.
- القصور الكلوي.
- الكسر القذفي أقل من 50%.
- وجود أم دم قمية.
- الإصابة بالرجفان الأذيني.
- وجود آفة مرافقة قلبية و/أو وعائية بحاجة لتداخل جراحي

المتغيرات المراد دراستها موضحة بشكل مفصل في الملحق (2). تنتهي الدراسة بانقضاء مدة الدراسة، واستكمال حجم العينة المرجوة من أجل إنجاز هذه الدراسة ليتم بعدها تحليل البيانات التي تم الحصول عليها.

1- 7 تصميم البحث وخطته:

إنّ هذه الدراسة هي تداخلية مضبوطة معشاة randomized controlled interventional study لمرضى زرع المجازات الإكليلية البالغين ممن حققوا معايير الدخول في مشفى جراحة القلب الجامعي بدمشق، ولكل مريض سيتم إنشاء ملف خاص تدوّن فيه المعلومات المطلوبة الملحق (2). سيحضر المريض للعمل الجراحي حسب البروتوكول المتبع في مشفى جراحة القلب الجامعي بدمشق الملحق (3)، وتؤخذ موافقته على الدخول في الدراسة قبل الجراحة مع الحفاظ على السرية التامة للمعلومات الخاصة بالمريض الموجودة في الملف الخاص به. ستجرى العمليات الجراحية في مشفى جراحة القلب الجامعي بدمشق من قبل الأستاذ المشرف مع طالب الدكتوراه المعني بالبحث. عند التأكد من تحقيق المرضى لمعايير الإدخال سيتم تقسيمهم بشكل عشوائي إلى مجموعتين عن طريق سحب ورقة من صندوق، المجموعة الأولى سوف يتم إيقاف القلب بمحلول Calafiore الدموي الدافئ المتقطع والمجموعة الثانية سيتم إيقاف القلب بمحلول del Nido المعدل دموي بارد متقطع.

1- 8 التخدير:

سيتم اعتماد طريقة تخدير ثابتة لكل المرضى، وستكون المباشرة بالتخدير باستعمال الميدازولام بجرعة 5 ملغ/كغ مع ثيوبنتون بجرعة 1–3 ملغ/كغ، أو بروبوفول بجرعة 1–2 ملغ/كغ، والتسكين بالفنتانيل بجرعة 4–10 ميكروغرام/كغ. يتم إرخاء العضلات باستخدام اتراكوريوم 0.6 ملغ/كغ، أو سيس اتراكوريوم بجرعة 0.2 ملغ/كغ. تتم المحافظة على استمرارية التخدير عن طريق خلطة من العناصر السابقة ضمن حاقن 50 مل يجري تسريبه حسب وزن المريض. يعطى المريض جرعة من الصادات الحيوية الوقائية قبل الشق الجراحي بنصف ساعة ويستمر به حتى 48 ساعة فقط للحالات غير المختلطة.

1- 9 التقنية الجراحية:

سيتم العمل الجراحي من قبل فريق جراحي واحد لجميع مرضى الدراسة (الأستاذ المشرف/ طالب الدكتوراه) عن طريق فتح قص ناصف. يتم تحضير طعم الشريان الثديي الباطن الأيسر بالتزامن مع تحضير طعم الوريد الصافن الطويل، ويتم إعطاء الهيبارين بجرعة 300–400 وحدة/كغ لتحقيق زمن ACT أطول من 480 ثانية مع وصل المريض إلى جهاز القلب والرئة الاصطناعية عن طريق قنية أبهرية في نهاية الأبهر الصاعد وقنية وريدية ذات مرحلتين في الأذينة اليمنى. تتألف الدارة المستخدمة من مضخة ذات بكرات ومؤكسج غشائي (Inspire 8). يتم أثناء التروية خارج الجسم الحفاظ على ضغط شرياني 50–70 ملم زئبقي ومعدل جريان دموي 2.2–2.5ليتر/دقيقة مع إيقاف المنفسة خلال الدوران التام. ويتم تطبيق ملقط الأبهر ثم يُعطى المحلول الشال ضمن جذر الأبهر لإيقاف القلب، ومن ثم يتم زرع النهايات القاصية للمجازات الوريدية والشريانية، ومن ثم يجري رفع ملقط الأبهر. يتم زرع النهايات الدانية للمجازات الوريدية باستخدام ملقط جانبي على الأبهر الصاعد.

1- 10 المحاليل الشالّة المدروسة:

1– محلول Calafiore الدموي الدافئ المتقطّع: يتم إعطاء هذا المحلول بدرجة حرارة الجسم الطبيعية 37 درجة مئوية. يتم حقن المحلول ضمن جذر الأبهر بعد تطبيق ملقط الأبهر من خلال خط من المؤكسج الغشائي (دم مؤكسج) بمساعدة مضخة ذات بكرات ويتصل بهذا الخط حاقن قياس 50 مل يحتوي على 30 مل كلوريد البوتاسيوم (بتركيز 2 ميلي مول/ليتر) و15 مل من سلفات المغنيزيوم (بتركيز 2 ميلي مول/ليتر). يتم أولاً إعطاء جرعة 2 مل، ثم يتم التسريب بسرعة 150 مل/ساعة ضمن الخط الذي يبلغ معدل الجريان الدموي فيه 200–300 مل/دقيقة لمدة 2–3 دقائق. يتم تكرار الجرعة كل 10–15 دقيقة، وذلك بعد إنجاز النهاية القاصية لكل مجازة وريدية إذ يتم إعطاء المحلول بالطريقة السابقة نفسِها ضمن جذر الأبهر والمجازة معاً لمدة 2–3 دقائق.

2– محلول del Nido المُعدَّل: يتم تركيب هذا المحلول من 1 ليتر من محلول رينجر لاكتات، يضاف إليه 16.3 مل مانيتول 20%، و4 مل سلفات المغنيزيوم 50%، و13 مل بيكربونات الصوديوم 8.4%، و13 مل كلوريد بوتاسيوم بتركيز 2 ميلي مكافئ/مل، و13 مل ليدوكائيين 1%. ويعطى هذا المحلول بنسبة 4 من المحلول السابق إلى 1 دم، وبدرجة حرارة 8–12 مئوية كجرعة أولية بمعدل 20 مل/ كغ عبر جذر الأبهر بسرعة 300 مل/دقيقة. ويتم إعطاء المريض جرعة إضافية بعد 60 دقيقة في حال استمرار العمل الجراحي لهذه المدة.

1-11الدراسة السريرية:

تتضمن هذه الدراسة توثيق صفات المرضى (العمر، والجنس، ومساحة سطح الجسم، والأمراض المزمنة المرافقة، ووظيفة البطين الأيسر قبل الجراحة) لضمان عدم وجود اختلافات ذات أهمية إحصائية بين المجموعتين، كما ستتم

مراقبة المتغيرات السريرية قبل العمل الجراحي وفي أثنائه وبعده وملْء استمارة البحث العلمي الخاصة لهذه الدراسة (الملحق(2)). يتم متابعة المريض في وحدة العناية المشددة وبعد الخروج إلى الشعبة حتى الخروج من المشفى من قبل طلاب الدراسات العليا (دكتوراه، ماجستير).

1- 12 الدراسة المخبرية:

تترافق عمليات جراحة القلب المفتوح كافةً مع ارتفاع في مستويات الأنزيمات القلبية، وذلك بسبب نقص التروية المعمّم الناتج عن تطبيق ملقط الأبهر. لكن المستويات المصلية تحدّد شدة الأذية ونتائجها القريبة والبعيدة. وسوف نقوم بإجراء التحليل المصلي للأنزيمات القلبية Troponin والـ CKmb اللتين يمتلكان حساسية ونوعية عالية في تقييم حدوث ودرجة الأذية القلبية وذلك من خلال المعايرة المصلية لـ Troponin I والـ CKmb قبل العمل الجراحي (الشاهد) وبعد العمل الجراحي بـ 4 و12 و24 و48 ساعة على التوالي والذي يسمح لنا بتقييم الاحتشاء حول العمل الجراحي.

1- 13 الدراسة الكيميائية الخلوية:

سوف تتم دراسة تراكيز الحموض الأمينية، واللاكتات، والـ ATP في خزعات، يجري أخذها من قمة البطين الأيسر في أثناء العمل الجراحي.

1- 14جمع الخزعات وتحليلها:

سوف يتم أخذ ثلاث خزعات من قمة البطين الأيسر لكل مريض باستخدام خازع (Trucut needle 14g/166m) كما يأتي:

1. الخزعة الأولى (A) قبل وضع ملقط الأبهر (الشاهد).
2. الخزعة الثانية (B) بعد 30 دقيقة من تطبيق ملقط الأبهر(نقص التروية).
3. الخزعة الثالثة (C) بعد 20 دقيقة من رفع ملقط الأبهر (إعادة التروية).

وعند أخذ كل خزعة، سيتم وضعها ضمن أنبوب Cry tube، ثم وضعه فوراً ضمن الآزوت السائل (185−)° لتجميدها وفق طريقة Snap- freeze (ويجري تعريض العينة لدرجة حرارة متدنية أقل من70− درجة تحت الصفر وغالبا ضمن الآزوت السائل، ما يمنع الماء من التبلور وبالتالي تخريب العينة وتدميرها ويسمح بالمحافظة على مكونات الخلية) ريثما يتم تحضيرها لإجراء كشف الحموض الأمينية واللاكتات والـ ATP.

1- 15التحضير والتحليل:

في المخبر سيتم:

وزن العينة على ميزان (Laboratory Analytical Balance, 0.0001 mg, Sartorius®).

- تحويل الخزعة الى بودرة عن طريق طحنها بمساعدة الأزوت السائل في وعاء من الكريستال.
- بعد أن تصبح بشكل بودرة، تتمّ إضافة 1000 ميكرومول من المحلول الفيزيولوجي 0.9%، ثم إضافة 100 ميكرومول من محلول Water purification system (membraPureR®) precipitation for sample preparation الخاص بجهاز A300.
- يؤخذ كامل هذا المعلق، ويوضع في أنبوب eppendroff، ثم يوضع في درجة حرارة 4 م لمدة ساعة، وبعدها يثفل بسرعة 10000 دورة/دقيقة لمدة 5 دقائق.
- يؤخذ 300 ميكرومول من القسم الطافي، ويوضع في فلتر ترشيح نوع vivaspin 500 membrane 0.2 µmPcs (Satorius stedim)، ثم يوضع الفلتر ضمن أنبوب eppendroff، ويوضع في المثفلة لمدة 5 دقائق بسرعة 10000 دورة/دقيقة.
- يؤخذ المُرشح ضمن أنبوب eppendroff يقدر 300 ميكرومول، ويضاف إليه بنفس الكمية من الحجم من محلول Sample Dilution Buffer for amino acids analysis (membraPure GmbH)، إذ يقوم هذا المحلول بتمديد العينة لإلغاء تأثير أي من الاجسام المضادة المناعية التي تسربت من الفلتر لمنع التأثير على النتائج.
- يؤخذ المحلول، ويوضع في جهاز A300 Amino Acids Analyzer الذي يقوم بتحليل الحموض الأمينية بالرحلان.
- أما بالنسبة لتحليل اللاكتات، فيؤخذ 50 ميكرومول من الجزء الطافي بعد تثفيله لأول مرة، ويتم معايرة الـ lactate acid بنفس الـ kit المستخدمة لمعايرتها في البلازما على جهاز (lactate gen2, Cobas®).

ويتم التعبير عن تراكيز الحموض الأمينية واللاكتات ضمن الخزعات بتركيز مل مول/وزن الخزعة الرطب غرام. لقد تم إجراء 7 عينات تجريبية حتى تمكنا من إتقان الخازع المطلوب وعملية الوزن وعملية التحضير (الطحن، والاضافات، والمعايرة). أما بالنسبة للـ ATP، فإن طريقة التحضير هي الطريقة السابقة نفسها، إذ نقوم بأخذ جزءٍ من القسم الطافي بعد تثفيله للمرة الأولى، ثم يتم معايرة الـ ATP بطريقة التلألؤ البيولوجي (bioluminescent assay).

1- 16 تحليل إحصائي:

تم تقديم المتغيرات المستمرة على أنها متوسط بالإضافة إلى النطاق الربيعي(IQR) ، أجريت مقارنات في الإحصاء الوصفي باستخدام اختبار غير باراميتري اختبار ويلكوكسون/ كروسكال واليس وجرى إجراء اختبار فريدمان غير

الباراميتري لمقارنات القياسات المتكررة لتقييم تراكيز الحموض الأمينية واللاكتات المرتبة حسب الرتبة التفاضلية للخزعات الثلاث بمرور الوقت.

مضامين البحث، والنتائج المتوقعة:

مقارنة المحلولين السابقين على المستوى السريري والمخبري والكيمياء الخلوية، وتحديد فعالية كلا المحلولين في حماية القلب من خلال إنقاص متطلباته من الطاقة في أثناء فترة نقص التروية، وربط النتائج السريرية والمخبرية مع تغيرات الحموض الأمينية واللاكتات والـ ATP في الخزعات المأخوذة من قمة البطين، سيفتح أمامنا المجال لتحسين المحاليل الشالة، وتحقيق محلول أفضل في حماية العضلة القلبية.

الاعتبارات الاخلاقية:

تمثل هذه الدراسة بحثا صحيا تجريبيا على الانسان من النمط (أ) حسب بروتوكول هلسنكي وستراعى خلال هذه الدراسة جميع مبادئ بروتوكول هلسنكي، من حيث توخي إفادة المرضى من الدراسة وعدم التسبب بضرر صحي نتيجة الاهمال أو عدم المعرفة، إضافة إلى احترام المريض من خلال الحصول على موافقة المريضة المستنيرة قبل إدخالها في الدراسة إذ سيتم الشرح للمريض عن: الغرض من الدراسة، ومراحل العمل الجراحي، والمتابعة بعد العمل الجراحي، مع التأكيد على سرية البيانات المجموعة، والفائدة التي ستقدمها الدراسة مستقبلاً لبقية المرضى، والتأكيد على حرية المريضة في الخضوع للدراسة و في الانسحاب. (نموذج الموافقة المستنيرة مرفق بنهاية البحث الملحق (1)).

الباب **الأول**

القسم النظري

الفصل الأول:

1- 1 مفهوم حماية العضلة القلبية والمحلول الشال للقلب:

يتعرّض المرضى في غالبية العمليات الجراحية القلبية إلى خطورة الإصابة بنقص تروية العضلة القلبية ومن ثم أذية الخلايا العضلية القلبية ولذلك يجب تقييم هذه الخطورة بشكل مُسبق ووضع الإستراتيجية اللازمة للحد من هذه الأذية. تشتمل القرارات التي يجب اتخاذها على ما يأتي:

- إجراء العمل الجراحي باستخدام دارة القلب والرئة الاصطناعية أم لا.
- المحافظة على تروية القلب والسماح باستمرار النبضات القلبية في أثناء العمل الجراحي أم لا.
- إن كان إيقاف النبضات القلبية ضرورياً، فما هي أفضل الطرق لتحقيق ذلك والمحافظة عليه؟

وينطوي اختيار إستراتيجية حماية العضلة القلبية لعمل جراحي على الموازنة ما بين تحقيق الظروف الأمثل المُساعِدة للعمل الجراحي، أي توقف نبضات القلب وخلوّه من الدم مع توفر الوقت الكافي لإجراء التداخل الجراحي، والحد من أذية العضلة القلبية. وتنجم أذية العضلة القلبية عن عدم التوازن بين الإمدادات المتوفرة من الدم المؤكسَج والحاجة من الطاقة. ويمكن للنقص الحاد في تروية العضلة القلبية أن يؤدي إلى:

• الصعق القلبي myocardial stunning ، إذ يؤدي التعرّض إلى فترات قصيرة من نقص التروية ومن ثم إعادة التروية إلى حدوث اضطراب مؤقت في وظيفة العضلة القلبية (أي يمتد لساعات أو أيام)، ومن دون حدوث تنخّر في الخلايا القلبية.

• احتشاء العضلة القلبية myocardial infarction ، الذي يحدث في" تموّت" في مناطق من العضلة القلبية مع خسارة غير عكوسة في الوظيفة.

يؤدي سوء حماية العضلة القلبية حول العمل الجراحي غالباً إلى حدوث الصعق القلبي، أو حتى الاحتشاء حسب طول فترة نقص التروية، وقد يتظاهر ذلك في البداية على شكل الصعوبة في الفطام عن دارة القلب والرئة الاصطناعية بسبب سوء الوظيفة البطينية، ما قد يتطلّب الدعم الدوائي أو الميكانيكي. يمكن أن تتطوّر بعد ذلك متلازمة نقص نتاج القلب،

التي تؤدي في بعض الأحيان إلى قصور الأعضاء المتعدّدة، ولذلك فإن لإستراتيجية حماية العضلة القلبية التي يتم استخدامها مع كل مريض انعكاساً كبيراً على الإمراضيات والوفيات التي تحدث حول العمل الجراحي، وعلى النجاح الكلّي للعمل الجراحي. لقد ركّزت إستراتيجيات حماية العضلة القلبية خلال جراحة القلب تقليديا على التقنيات التي تهدف إلى الحد من الأذية الإقفارية التي تحدث بعد تطبيق ملقط الأبهر وانقطاع الجريان الدموي في الشرايين الإكليلية. تتم حماية العضلة القلبية خلال فترة إغلاق الأبهر عن طريق حقن المحلول الشال للقلب، بهدف إيقاف القلب بحالة الانبساط، والحد من حاجة العضلة القلبية للأوكسجين .ومع ذلك، يمكن لنقص التروية القلبية غير المقصود أن يحدث قبل تطبيق ملقط الأبهر ، و/أو بعد رفعه نتيجةً لهبوط الضغط الشرياني، أو تشنّج الشريان الإكليلي، أو أحد اختلاطات العمل الجراحي، مثل صمّة الشريان الإكليلي، أو فشل أحد الطعوم الإكليلية المزروعة، وبالتالي يجب على المقاربة الأمثل لحماية العضلة القلبية أن تراعي حماية القلب خلال جميع مراحل العمل الجراحي، وليس خلال فترة إغلاق الأبهر وعزل القلب عن الدوران فقط.

2-1 أذية العضلة القلبية في أثناء التروية بدارة القلب والرئة الاصطناعية:

على الرغم من أن المؤشرات الحيوية المعروفة لأذية العضلة القلبية، بما فيها التروبونين I والتروبونين T والجزء MB من الكرياتين كيناز (CK–MB)، تتمتّع بحساسية ونوعية مرتفعتين لأذية الخلايا القلبية، إلا أن استعمالها السريري المباشر بعد جراحة القلب تقيّده للمفارقة هذه الحساسية المرتفعة، إذ ترتفع المستويات المصلية للمؤشرات الحيوية القلبية في جميع المرضى تقريباً بعد جراحة القلب. وبالمقابل، يبدو أن درجة الارتفاع تتوافق بشكل ملحوظ مع اتّساع أذية العضلة القلبية، وقد ثبتت فائدة ذلك في تقييم التقنيّات أو التداخلات الجديدة لحماية العضلة القلبية، كما تم أخذها بالحسبان عند تعريف احتشاء العضلة القلبية حول العمل الجراحي. يُعرَّف احتشاء العضلة القلبية حول جراحة زرع المجازات الإكليلية على أنه ارتفاع المؤشرات الحيوية

أكثر من 10 أضعاف الحد الأعلى المرجعي، بالإضافة إلى ظهور موجات Q مَرَضية حديثة أو حصار غصن أيسر على تخطيط القلب الكهربائي بعد العمل الجراحي، أو الانسداد الحديث لمجازة أو شريان إكليلي أصلي موثّق بتصوير الأوعية الظليل، أو الدلائل التصويرية على خسارة حديثة لجزء من العضلة القلبية الحيّة. وقد أظهرت الدراسات الحشدية التي نظرت في ارتفاع ال CK–MB أو التروبونين بعد جراحة زرع المجازات الإكليلية أن الارتفاع خلال ال 24ساعة الأولى، يترافق مع ارتفاع خطورة حدوث الوفاة المتوسطة(خلال سنة) والمتأخرة (بعد 3 سنوات أو أكثر).

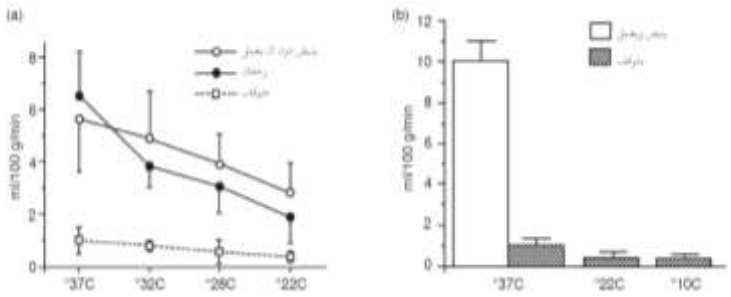
ويزداد احتمال حدوث أذية العضلة القلبية في الحالات الآتية:

- تطاول فترة إغلاق الأبهر ،
- عند المرضى الذين يعانون من نقص التروية القلبية الحاد في الفترة قبل العمل الجراحي مباشرة.
- العمليات المعُادة.
- عمليات زرع المجازات الإكليلية والصمامية المشتركة.
- عند المرضى المصابين بضعف شديد في الوظيفة البطينية قبل العمل الجراحي.

يؤدي إغلاق الشريان الأبهر إلى توقف التروية في الشرايين الإكليلية وانقطاع وصول الأوكسجين إلى العضلة القلبية، وتبقى حاجة العضلة القلبية للأوكسجين عند مستواها المعتاد في حال استمرار نبضات القلب، ويؤدي ذلك إلى استنفاد مخازن الفوسفات عالية الطاقة وتحوّل الخلايا القلبية إلى الاستقلاب اللاهوائي. يتطوّر بالتالي الحُماض داخل الخلايا نتيجةً لتراكم حمض اللبن lactic acid مما يؤدي بالمشاركة مع استنفاد مخازن الفوسفات عالية الطاقة إلى اضطراب الوظيفة الانقباضية. ويؤدي استنفاذ مخزونات الطاقة الخلوية إلى عجزها عن دعم النقل الفعّال للشوارد عبر أغشيتها، ويؤدي ذلك إلى تخرّب الأغشية، وحدوث الوذمة، وفرط الكالسيوم داخل الخلايا، وهي مرحلة غير عكوسة. في حال استعادة التروية عبر الشرايين الإكليلية بعد فترة من نقص التروية، فإن الخلايا العضلية القلبية قد تتصرف على غرار الخلايا المصعوقة لفترة من الزمن قبل أن تستعيد وظيفتها أو لا تستعيدها على الإطلاق، أي أن تموت، ويمكن لإعادة التروية بحد ذاتها أن تؤدي أيضاً إلى أذية الخلايا العضلية القلبية، لأنها تؤدي إلى توليد الجذور الحرة. وقد ثبت تورط تسلسل نقص/إعادة التروية بحد ذاته في حدوث الصعق القلبي، وهذا هو السبب وراء الإشارة إلى أذية الخلايا العضلية القلبية على أنها أذية نقص/إعادة التروية.

3-1 مبادئ حماية العضلة القلبية وأهدافها:

تهدف جميع إستراتيجيات حماية العضلة القلبية إلى الحد من أذية العضلة القلبية خلال فترات نقص التروية المدروس أو غير المتعمَّد الذي تحدث في الفترة حول العمل الجراحي. والمبدأ الذي تعتمد عليه هذه الإستراتيجيات، هو أن استمرار التوافق بين الإمدادات المتوفرة، وحاجة العضلة القلبية من الأوكسجين، يجب أن يحمي من أذية العضلة القلبية، والطريقة الأكثر استعمالاً للوقاية من الإقفار المدروس والمتعمَّد في الممارسة السريرية الحالية هي إستراتيجية شلّ القلب. تشتمل المحددات الرئيسية لحاجة العضلة القلبية من الطاقة، وبالتالي استهلاك الأوكسجين على الفعالية الكهربائية–الميكانيكية، وتوتر جدار البطين الأيسر في نهاية الانبساط (LVEDP)(الشكل.)1



الشكل – 1 حاجة العضلة القلبية من الأوكسجين عند الأنماط المختلفة من الفعالية ودرجات الحرارة.

ويترافق انخفاض توتر جدار البطين الأيسر في نهاية الانبساط مع انخفاض استهلاك العضلة القلبية للأوكسجين. ولركائز الطاقة. يعدّ الوصول السريع إلى توقف القلب بحالة الانبساط في بداية فترة الإقفار ذا أهمية خاصة. كما يمكن تعزيز الحماية عن طريق تبريد العضلة القلبية بشكل متزامن، لأن انخفاض درجة الحرارة يؤدي إلى انخفاض معدّل الاستقلاب الأساسي، وتراجع الفعالية الكهربائية للعضلة القلبية، ويمكن تبريد العضلة القلبية عن طريق حقن المحلول الشال البارد، أو إحاطة القلب بالثلج، أو رحض التأمور بمحلول بارد، أو باستخدام دارة القلب والرئة الاصطناعية للتحكّم بدرجة الحرارة، وبالمقابل يجب أخذ الحذر لأن التبريد الموضعي لفترة طويلة يمكن أن يسبّب بحد ذاته أذية العضلة القلبية. وقد أصبحت الطريقة المفضّلة لتبريد القلب في الممارسة المعاصرة، هي حقن المحلول الشال الدموي البارد بالطريق المتقدّم، بهدف إيقاف الفعالية الكهربائية–الميكانيكية بسرعة، وفي الوقت نفسه خفض درجة الحرارة في جميع طبقات عضلة القلب.

4-1 مكوّنات المحلول الشال للقلب:

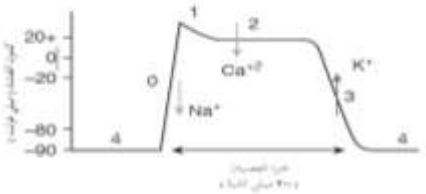
تؤمّن المحاليل الشالّة للقلب الحماية للعضلة القلبية من خلال المشاركة بين ثلاث آليات متداخلة :
التحريض على توقف القلب الكيميائي، تبريد العضلة القلبية، بالإضافة إلى الحماية الإضافية التي توفرها تدابير أخرى، مثل إضافة الدوارئ الحامضية–القلوية، أو ركائز الطاقة، أو الدم المؤكسَج إلى المحلول الشال للقلب.

5-1 التحريض على توقف القلب الكيميائي:

يمكن إيقاف نبضات القلب في إحدى حالتي الانقباض أو الانبساط، ولكن كما نوقش أعلاه، فإن الانبساط هو الحالة التي تتوافق مع أدنى متطلّبات الطاقة، ولذلك فإن الانبساط أيضاً هو الحالة المُفضَّلة عموماً للإيقاف المتعمَّد لعمل القلب. تتصف جميع الخلايا بوجود ممال كهربائي، أو فرق في الكمون عبر أغشيتها، وتعتمد المحاليل الشالّة للقلب في عملها على تغيير الممال الكهربائي عبر الغشاء الخلوي للخلايا العضلية القلبية، وذلك بهدف تثبيط الفعالية الكهربائية، ومن ثم القلوصية الميكانيكية. ويكون كمون التوازن عبر غشاء الخلية العضلية القلبية في حالة الراحة مستقراً وسلبياً نسبياً، وهو يعادل حوالي 90 – ميلي فولت، وتتساوى عند هذا التوازن شدّة تيار إزالة الاستقطاب المتجه نحو الداخل مع شدّة تيار إعادة الاستقطاب المتجه نحو الخارج، ولا يتبقى أي تيار صافٍ. يتحدّد هذا الكمون من خلال النفوذية الانتقائية لغشاء الخلية للشوارد، ويكون غشاء الخلية العضلية القلبية في حالته الطبيعية أشد نفوذيةً للبوتاسيوم وغير نفوذ نسبياً للشوارد الأخرى. تتحدّد حركة الشوارد الأخرى عبر الغشاء بشكل رئيسي بقنوات معتمدة على الجهد الكهربائي (فولتاج)، بحيث تفتح أو تغلق عند كمونات غشائية مُحدَّدة، ويسيطر بالتالي كمون توازن البوتاسيوم الذي يتبع ممال البوتاسيوم عبر الغشاء الخلوي على كمون الغشاء في حالة الراحة، ويمكن حساب كمون التوازن لأيّ من الشوارد باستخدام معادلة Nernst ، والتي تنص في شكلها المبُسَّط على ما يأتي(مثلاً بالنسبة للبوتاسيوم): $\boldsymbol{E_{mK}} = \mathbf{61.5}\ \boldsymbol{log10(C_{out}/C_{in})}$ إذ أن E_{mK} هو كمون توازن البوتاسيوم بالميلي فولت، و C_{out} هو تركيز البوتاسيوم خارج الخلايا، و C_{in} هو تركيز البوتاسيوم داخل الخلايا، وبما أن القيمة الطبيعية لـ C_{out}/C_{in} للبوتاسيوم هي 4/ 140، يمكن حساب كمون توازن البوتاسيوم على أنه 94 – ميلي فولت. يؤدي ارتفاع تركيز البوتاسيوم خارج الخلايا إلى 20 ميلي مول/ليتر إلى تغيّر قيمة ال C_{out}/C_{in} إلى 140 / 20 ، ويصبح كمون توازن البوتاسيوم 52 – ميلي فولت، ويمكننا بهذه الطريقة أن ندرك كيف يؤثر التحكّم بالبيئة خارج الخلايا في كمون التوازن للخلية العضلية القلبية.

يوضح الشكل (2) كمون العمل الطبيعي للخلية العضلية القلبية. تمثّل المرحلة 4 كمون الغشاء الخلوي في أثناء الراحة، والذي يتزامن مع الانبساط البطيني، ويترافق انتشار كمون العمل عبر الحزم الناقلة في القلب في الحالة الطبيعية مع تراجع درجة السلبية في غشاء الخلية العضلية القلبية حتى حوالي 70 – ميلي فولت، ويُحرّض الوصول إلى هذه العتبة على انفتاح قنوات الصوديوم السريعة، ويسمح ذلك للصوديوم بالاندفاع إلى داخل الخلية العضلية القلبية ما يؤدي إلى حدوث ارتفاع إضافي في كمون الغشاء بسرعة كبيرة، أي أنه يزيل استقطاب الخلية حتى 20 + ميلي فولت تقريباً(المرحلة 0)، وتنغلق قنوات الصوديوم المعتمدة على الجهد الكهربائي حالما يصبح كمون الغشاء إيجابياً، وتنفتح بالمقابل قنوات البوتاسيوم المعتمدة على الجهد الكهربائي لتسمح للبوتاسيوم بمغادرة الخلية ما يؤدي إلى انخفاض كمون الغشاء إلى 5 + ميلي فولت(المرحلة 1)، وتنفتح عند ذلك قنوات الكالسيوم الغشائية المعتمدة على الجهد الكهربائي،

ويدخل الكالسيوم إلى الخلية العضلية القلبية(المرحلة 2)، ويؤدي تدفق الكالسيوم إلى داخل الخلية إلى حدوث التقلّص، ويتزامن ذلك مع الانقباض البطيني.لا تبقى قنوات الكالسيوم هذه مفتوحة إلا بشكل عابر فقط، وتؤدي عودة انغلاقها إلى عودة كمون الغشاء إلى حوالي 90 – ميلي فولت، لأن البوتاسيوم يبقى قادراً على مغادرة الخلية عبر قنوات البوتاسيوم المعتمدة على الجهد الكهربائي، ويعود استقطاب غشاء الخلية. ويتم بعد ذلك التخلّص من الكالسيوم الموجود داخل الخلية، وتعود الخلية إلى الاسترخاء مرة أخرى. ويؤدي حقن المحلول الشال " خارج الخلوي " ذي التركيز المرتفع من البوتاسيوم 20 (ميلي مول/ليتر) إلى إزاحة الدم



الشكل – 2 كمون غشاء الخلية العضلية القلبية في المراحل الأربعة من الدورة القلبية.

المحيط بالخلايا العضلية القلبية، ويرتفع كمون الغشاء الخلوي ويصبح أكثر قابلية لنزع الاستقطاب، أي أن ذلك يحدث عند درجة أقل سلبية من كمون الغشاء، ويؤدي نزع الاستقطاب إلى انفتاح قنوات الكالسيوم الغشائية المعتمدة على الجهد الكهربائي، ومن ثم إلى التدفّق العابر للكالسيوم عبر هذه القنوات، والذي يؤدي إلى حدوث التقلّص قبل أن تنغلق القنوات وينحبس الكالسيوم ضمن الشبكة الساركوبلازمية مرة أخرى، وتسترتخي الخلية(الانبساط)، ويمنع التركيز المرتفع للبوتاسيوم خارج الخلايا في المحلول الشال للقلب في هذه المرحلة من حدوث عودة الاستقطاب، وتبقى الخلية بحالة نزع الاستقطاب. ويؤدي اقتراب كمون الراحة من50 – ميلي فولت إلى تعطّل قنوات الصوديوم، ما يؤدي إلى توقف القلب بحالة الانبساط. ويمكن تصنيف المحاليل الشالةّ للقلب إلى محاليل ذات أساس كريستالي، أو محاليل ذات أساس دموي. ويمكن كذلك تصنيف المحاليل الكريستالية وفقاً لتكوينها ولمشابهتها للبيئة الطبيعية داخل الخلايا أو خارجها.

	محلول حارج خلوي	محلول داخل خلوي	محلول دموي
بوتاسيوم (ميليي مول/لتر)	20	20	10
صوديوم (ميليي مول/لتر)	144	142	15
مغنيزيوم (ميليي مول/لتر)	16	165	4
كالسيوم (ميليي مول/لتر)	2.2	1.7	0.015
بيكربونات (ميليي مول/لتر)	يضاف قبل الاستعمال	40-30	0
هيستسيدين (ميليي مول/لتر)	0	0	198
تريبتوفان (ميليي مول/لتر)	0	0	2
بروكائين (ميليي مول/لتر)	1	1	0
PH	7.0-5.5	7.4	7.20-7.02
هيماتوكريت %	0	20-10	0
أسمولية (ميلي أسمول/ كغ ماء)	320-300	330-310	310
المانيتول (ميليي مول/لتر)	0	0	30

الجدول – 1 تركيب محلول نموذجي شال للقلب خارج خلوي(محلول St. Thomas) ، ومحلول نموذجي شال للقلب داخل خلوي(محلول HTK) ، ومحلول شال للقلب دموي.

واستُعملَت في الخمسينيات من القرن العشرين محاليل شالّة للقلب، تحتوي على البوتاسيوم بتراكيز 200 ميلي مول، وعلى الرغم من فعالية هذه التقنية في التحريض على توقف القلب، إلا أنها ترافقت مع أذية الخلايا العضلية القلبية والنخرة الناجمة عن الحمل الزائد من الكالسيوم داخل الخلايا، الذي كان ينجم عن تفعيل إزالة استقطاب الغشاء الخلوي لقنوات الكالسيوم. تم في السبعينيات من القرن العشرين تحديد أن التركيز الآمن سريرياً للبوتاسيوم في المحلول الشال

للقلب، هو أقرب إلى 20 ميلي مول، وأصبح المحلول الشال للقلب المعتمد على البوتاسيوم منذ ذلك الحين هو المحلول المعياري الذي يُستخدَم في جراحة القلب لإيقاف القلب، وشكّل تطوير محلول مشفى St. Thomas الشال للقلب من قِبَل الدكتور Hearse وزملائه، وذلك بإضافة البوتاسيوم (16ميلي مول) والمغنيزيوم(16 ميلي مول) إلى محلول Ringer، تطويرا هاماً في جراحة القلب، فقد أدى استعمال هذا المحلول إلى انخفاض معدل الوفيات الجراحية وتحسين عودة الوظيفة القلبية بعد العمل الجراحي. كما تُظهر آلية نزع استقطاب الخلايا العضلية القلبية وتقلصها، التي تم توضيحها أعلاه، فإن البوتاسيوم ليس هو الشاردة الوحيدة التي يمكن استخدامها للتحكّم بالكمون الكهربائي لغشاء الخلية العضلية القلبية، ومن ثم التأثير في القلوصية القلبية، بالإضافة إلى فرط البوتاسيوم في الدم، يمكن لنقص الصوديوم، أو نقص الكالسيوم، أو فرط المغنيزيوم في الدم أن تُسبّب في نهاية المطاف توقف القلب بحالة الانبساط، ويمكن كذلك لفرط الكالسيوم في الدم إذا كان عميقاً بدرجة كافية أن يُسبّب توقف القلب بحالة الانقباض، وقام الدكتور Bretschneiderالذي يعمل في ألمانيا بتطوير محلول شال للقلب خالٍ من الكالسيوم ومنخفض الصوديوم، وهو يعمل عن طريق خفض ممال الصوديوم عبر الغشاء الخلوي بما يكفي لمنع دخول الكمية اللازمة من الصوديوم إلى داخل الخلية العضلية خلال المرحلة 0 للتسبّب بنزع الاستقطاب ويستمرّ بالتالي فرط استقطاب الغشاء الخلوي وتتوقف فعالية العضلة القلبية بحالة الانبساط، ويُعرف هذا المحلول باسم محلول histidine–tryptophan–ketoglutarate (HTK)، أو محلول Bretschneider، أو محلول Custodiol، وقد أدرجت مكوناته في الجدول1. ويُصنَّف هذا المحلول على أنه من النمط " داخل الخلوي " لأن تركيبه أقرب إلى البيئة الطبيعية الموجودة داخل الخلايا، وذلك بخلاف المحاليل" الشبيهة بالبيئة خارج الخلايا" المعتمدة على البوتاسيوم. وإحدى الميزات الخاصة بهذا المحلول بالمقارنة مع المحاليل الشبيهة بالبيئة خارج الخلايا هي أنه يمكن حقنه كجرعة وحيدة تكفي لتوفير حماية فعّالة لمدة تزيد عن الساعتين. ويعني ذلك أنه يمكن للجراح التركيز كلياً على الإجراء الجراحي من دون الحاجة للتوقف المتكرّر من أجل حقن المحلول الشال للقلب. ومن مساوئ هذا المحلول أن حجماً أكبر يُعطى في البداية، ما قد يُسبب تمدّد الدم، وأن المحتوى المنخفض من الصوديوم قد يؤدي كذلك إلى نقص الصوديوم في الدم الجهازي، على الرغم من أن ذلك قد لا يكون هاماً من الناحية السريرية نظراً للمحافظة على درجة الحلولية في المصل، وكانت المحاليل الكريستالية أولى المحاليل الشالّة للقلب التي تم تبنيها على نطاق واسع، وقد ترافق استعمال المحاليل داخل الخلوية وخارجها مع نتائج ممتازة. وقام الدكتور Buckberg في السبعينيات من القرن العشرين بتطوير مفهوم" المحلول الدموي الشال للقلب ." على الرغم من استمرار كون البوتاسيوم هو المكوّن الفعّال في هذا المحلول، إلا أن حقنه يتم ضمن خليط من دم المريض نفسه مع محلول معدّل كريستالي شال للقلب ونسبة الدم إلى المحلول الكريستالي الشال للقلب هي عادة أربعة

أجزاء إلى واحد مع إمكانية التعديل على هذه النسبة، وتشتمل الفوائد المزعومة للمحلول الشال الدموي بالمقارنة مع المحلول الشال الكريستالي على ما يأتي:

- الحدّ من تمدّد الدم الجهازي نتيجة الإعطاء المتكرر .
- فائدة الدم في المحافظة على الضغط الغرواني.
- احتواء الدم على دوارئ طبيعية.
- يعمل الدم كخالب للجذور الحرة.
- يمكن للدم أن ينقل الأوكسجين ويوصله، وأن يزيل ثنائي أوكسيد الكربون.

ويعدّ الكثير من الجراحين الآن أن المحلول الدموي هو الشكل الأمثل للمحلول الشال للقلب، خاصة عند المرضى ذوي الخطورة المرتفعة، ومع ذلك فإن الحاجة لحقن جرعات متكررة كل 30 – 20 دقيقة تبقى تشكّل إحدى العوائق التي تعطّل السير السلس للعمل الجراحي.

1- 6 تبريد العضلة القلبية:

كما يوضح الشكل (1) فإن استهلاك العضلة القلبية للأوكسجين يتناقص بالتدريج مع انخفاض درجة الحرارة، ولذلك فقد تم استخدام التبريد كوسيلة لحماية العضلة القلبية خلال عمليات القلب الجراحية وكان خفض درجة حرارة الجسم الجهازية يُستخدَم قبل تطوير المحاليل الفعّالة الشالّة للقلب، وذلك لكي يتمكّن الجراح من إجراء العمل الجراحي على القلب المتوقّف، إلا أن النتائج كانت سيئة، ويمكن حالياً تحقيق التبريد الانتقائي للعضلة القلبية بشكل فعّال للغاية عن طريق حقن المحلول الشال البارد (4 درجات مئوية)، ولقد تبيّنت بالمقابل مسؤولية التبريد عن أذية عضلة القلب من خلال التسبّب بوذمة العضلة القلبية وتقليل سيولة الغشاء الخلوي والإضرار بوظائف المستقبلات الغشائية بالإضافة إلى ذلك فقد دار الكثير من الجدل حول درجة الحرارة الأمثل للمحلول الدموي الشال للقلب، وذلك لأن التبريد يؤدي إلى انزياح منحنى تفارق الأوكسجين نحو الأيسر ما يعني أن المحلول الشال الدموي المؤكسَج يصبح أقل قابلية لأن ينقل الأوكسجين إلى خلايا العضلة القلبية إذا ما تم حقنه بارداً، وكما أظهرت الدراسات أن حقن المحلول الشال الدموي الدافئ (37 درجة مئوية) قبل وبعد إيقاف القلب بالمحلول الشال البارد يترافق مع المحافظة على مستويات ال ATP في العضلة القلبية، ويقوم بعض الجراحين بناءً على ذلك بحقن جرعة دافئة من المحلول الشال للقلب " hot–shot " قبل رفع ملقط الأبهر واستعادة تروية العضلة القلبية. وعلى الرغم من أن تبريد عضلة القلب يُنقص بشكل فعّال من

حاجتها للأوكسجين، إلا أن الفائدة الإضافية لاستعمال المحلول الشال الدموي البارد لا تزيد إلا بحوالي % 10 عمّا يمكن تحقيقه بإيقاف القلب كيميائياً بمفرده(الشكل1). وقد أظهرت دراسة عشوائية صغيرة قارنت بين استعمال المحاليل الدموية الشالّة الباردة أو الدافئة أو الفاترة عند المرضى الذين يخضعون لعمليات زرع المجازات الإكليلية أن أفضل النتائج السريرية تتحقّق باستعمال المحلول الفاتر (9 درجة مئوية). بالمقابل يبدو أن المحلول الشال الكريستالي يكون أكثر فعالية عندما يتم حقنه بارداً.

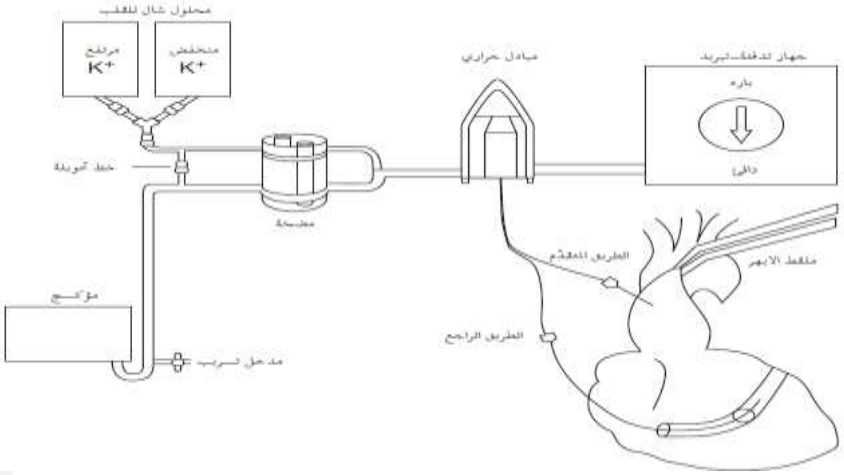
1- 7 الإضافات إلى المحلول الشال للقلب:

تتبع الفعالية الرئيسية لجميع المحاليل الشالّة المعاصرة من تركيبها الشاردي وقدرتها على إحداث توقف القلب في الانبساط بسرعة، وتمّت تجربة إضافة العديد من المواد إلى هذه المحاليل بهدف تحسين تأثيراتها الواقية للعضلة القلبية، وقد ثبتت مثلاً فعالية البروكائين procaine في المحافظة على استقرار نظم القلب بعد رفع ملقط الأبهر وإعادة التروية وأنه يخفض نسبة حدوث الرجفان البطيني، ويُشكّل المانيتول mannitol أحد المكوّنات الموجودة في الكثير من المحاليل الشالّة للقلب وتتم إضافته لزيادة أسمولية(تناضحية)المركّب النهائي بهدف الحد من انتقال السوائل والوذمة داخل الخلايا، وجرت كذلك إضافة الألبومين والغلوكوز إلى بعض المحاليل بهدف زيادة أسموليتها. وتحتوي جميع المحاليل الشالّة للقلب على عوامل دارئة، وأكثرها شيوعاً هو استعمال بيكربونات الصوديوم في حالة المحاليل خارج الخلوية والمحاليل ذات الأساس الدموي، والهيستيدين Histidine في حالة محلول HTK داخل الخلوي، ومن الدوارئ أيضاً مادةtris–hydroxymethyl aminomethane (THAM) التي تختلف عن بيكربونات الصوديوم بأنها لا تُنتج ثنائي أوكسيد الكربون وإنما تعمل عن طريق التفاعل مع ثنائي أوكسيد الكربون وإزالته. ويؤدي نقص التروية والانخفاض التالي لدرجة ال pH في عضلة القلب إلى حدوث اضطراب في حرائك الخمائر (الأنزيمات) وفي استقلاب العضلة القلبية، وبالمقابل يمكن لوجود درجة محدودة من الحُماض أن يلعب دوراً وقائياً بعد نقص التروية، إذ يُعتقد أن الحُماض يُضعف آلية تبادل الصوديوم–الهيدروجين، ويؤدي إلى تثبيط التراكم الضار للكالسيوم ضمن الخلايا القلبية في أثناء الإقفار. ويُشكّل المغنيزيوم أحد مضادات الكالسيوم الفيزيولوجية شديدة الفعالية، وتتم إضافته إلى المحاليل الشالّة للقلب لمنع دخول الكالسيوم إلى داخل الخلايا القلبية، وتُضاف أيضاً السيترات citrate على شكل سيترات–فوسفات–ديكستروز (CPD) إلى بعض المستحضرات لمنع تراكم الكالسيوم.

1- 8 إيصال المحلول الشال للقلب:

يتطلّب التحريض على توقف القلب الانبساطي والمحافظة عليه أن يعمل المحلول الشال للقلب بشكل مباشر على أغشية الخلايا العضلية القلبية. ويستلزم ذلك عملياً وصول المحلول وإحاطته بكل خلية عضلية قلبية بهدف حمايتها.

ويتميّز القلب بوجود شبكة وعائية مُصمّمة بحيث تقوم بتروية كل خلية عضلية قلبية بشكل مستمر. ويمكن في غالبية المرضى استخدام هذه الشبكة بشكل فعّال لإيصال المحلول الشال. يمكن أن يُحقن المحلول الشال للقلب بالطريق المتقدّم(أي عبر الشرايين الإكليلية)، أو بالطريق الراجع(أي عن طريق الجيب الإكليلي، وعبر الجهاز الوريدي للقلب) أو كليهما معاً، كما هو موضح في الشكل.3



الشكل – 3 الترتيب اللازم لحقن المحلول الشال للقلب بالطريقين المتقدّم والراجع.

1- 8- 1 الحقن بالطريق المتقدّم:

الوسيلة التقليدية لحقن المحلول الشال للقلب بالطريق المتقدّم، هي حقنه في جذر الأبهر تحت مستوى ملقط الأبهر، فوراً بعد تطبيقه على الأبهر الصاعد. ويؤدي انغلاق الصمام الأبهري إلى ارتفاع الضغط داخل الأبهر وجريان المحلول الشال تحت الضغط عبر الشرايين الإكليلية. ويتم حقن المحلول الشال بالطريق المتقدّم عادة تحت ضغط 80 – 100 ملم زئبقي، ويقوم خبير التروية بمراقبة الضغط، لأن الضغوط المرتفعة، يمكن أن تؤهب إلى حدوث الوذمة داخل الخلايا. وتؤدي فعالية المحلول الشال للقلب إلى تحوّل تخطيط القلب الكهربائي بسرعة نحو توقف القلب واختفاء الفعالية الكهربائية. ويشير استمرار الفعالية الكهربائية إلى عدم كفاية توصيل المحلول الشال إلى العضلة القلبية .تشتمل الأسباب الشائعة لذلك على قصور الصمام الأبهري الذي يسمح بتسرّب المحلول الشال نحو البطين الأيسر، أو وجود تضيّقات شديدة في الشرايين الإكليلية، ما يؤدي إلى توزّع المحلول الشال بشكل غير متساوٍ في العضلة القلبية. وإذا

كان الشريان الأبهر مفتوحاً، كما هي الحال في العمليات الجراحية على الصمام الأبهري، أو جذر الأبهر، يمكن القيام بحقن المحلول الشال للقلب في كلٍ من الفوهتين الإكليليتين. ويجب أخذ الحذر لتجنّب إصابة الفوهات الإكليلية بالرض، أو التسلّخ.

1-8- 2 الحقن بالطريق الراجع:

يمكن القيام بحقن المحلول الشال للقلب بالطريق الراجع عبر الأوردة القلبية في حال وجود مخاوف بشأن فعالية الحقن بالطريق المتقدّم، كما هي الحال عند وجود تضيّقات إكليلية شديدة منتشرة، أو في عمليات زرع المجازات الإكليلية المُعادة مع وجود طعوم قديمة متضيّقة أو في احتشاء العضلة القلبية الحاد، ويتطلّب ذلك مضخة إدخال قنيّة خاصة في الجيب الإكليلي الذي يتم عبره تصريف الجهاز الوريدي القلبي نحو الأذينة اليمنى. يمكن القيام بذلك بشكل أعمى أو تحت الرؤية المباشرة أو بتوجيه من التصوير بالصدى عبر المري أو التنظير الشعاعي، ويتم تثبيت القنيّة في مكانها عن طريق نفخ البالون الموجود في نهايتها البعيدة، ثم يُجرى حقن المحلول الشال للقلب تحت ضغوط لا تزيد عن 40 ملم زئبقي لتجنّب التسبّب بأذية البطانة، أو حتى انثقاب الجيب الإكليلي، ولهذا السبب يجب مراقبة ضغط الحقن بشكل مستمر طوال فترة التسريب، وقد لا يكون حقن المحلول الشال للقلب بالطريق الراجع بمفرده كافياً لحماية البطين الأيمن خاصةً إذا تم إدخال القنيّة عميقاً ضمن الجيب الإكليلي، وكذلك بسبب وجود أوردة Thebesius التي تُفرغ الدم الوريدي الإكليلي مباشرة ضمن حجرات القلب ويسمح إدخال قنيّة الجيب الإكليلي بتطبيق تقنيّة التسريب المستمر للمحلول الشال للقلب، إلا أن ذلك قد يؤدي إلى تجمّع الدم في ساحة العمل الجراحي، أو إلى تمدّد الدم بسبب إعطاء حجوم أكبر من المحلول الشال للقلب، كما أن المناورة على القلب في أثناء العمل الجراحي قد تُعرّض لانزياح القنيّة من مكانها. وأخيراً فإن حقن المحلول الشال للقلب بالطريق الراجع يفقد فعاليته في حالات بقاء الوريد الأجوف العلوي الأيسر. وبشكل عام، يُعد حقن المحلول الشال بالطريق الراجع أقل فعالية من الحقن بالطريق المتقدّم، إلا أن هناك بعض حالات التي قد تستدعي استخدام هذه الطريقة. كما أنه من الشائع المشاركة بين الحقن بالطريقين المتقدّم والراجع في المريض نفسه وذلك في محاولة لضمان التوزّع الأمثل للمحلول الشال للقلب في جميع أنحاء العضلة القلبية.

1- 9 تقنيّات الحماية غير المعتمدة على المحلول الشال للقلب:

1-9- 1 نقص وإعادة التروية المتقطّع(تقنيّة الملقط/الرجفان):

هي إحدى الطرق المُعتَمَدة لتدبير العضلة القلبية عند إجراء بعض العمليات الجراحية القلبية، ويتم فيها استعمال دارة القلب والرئة الاصطناعية مع التبريد الجهازي المعتدل (30-32) درجة مئوية، وتطبيق ملقط الأبهر بشكل متقطّع بالمشاركة مع التحريض المُتعمَّد للرجفان البطيني. وأكثر ما تتناسب هذه الطريقة مع عمليات زرع المجازات الإكليلية،

وهي تسمح للجراح بالعمل على القلب وهو بحالة الرجفان البطيني، بينما يتم إغلاق الشريان الأبهر مع تروية المريض بدارة القلب والرئة الاصطناعية، ويؤدي التحريض على الرجفان البطيني إلى تحدّد حركة القلب ما يسهّل خياطة المفاغرة البعيدة خلال فترة قصيرة من نقص التروية (10-15) دقيقة تجرى المفاغرة القريبة إلى الأبهر الصاعد بعد رفع ملقط الأبهر وقلب النظم بالصدمة الكهربائية لاستعادة تروية القلب ونبضاته، ومن ثم تُكرّر العملية للمجازة التالية، وتتطلّب هذه التقنية المناورة على الشريان الأبهر بشكل متكرّر ما قد يؤهب لانطلاق الصمّات إذا كان الشريان الأبهر عصيدياً. كما أن الفترات الآمنة من إغلاق الأبهر أقصر بالمقارنة مع تقنيّة إيقاف القلب بالمحلول الشال للقلب على أن الدراسات الواسعة أظهرت فعالية هذه التقنية التي ما تزال تُستخدَم من قبل بعض الجراحين كخيارهم الأول في عمليات زرع المجازات الإكليلية.

1-9- 2 زرع المجازات الإكليلية بدون استعمال الدارة(جراحة القلب النابض):

يوصي بعض جراحي القلب بإجراء الجراحة الإكليلية من دون استخدام دارة القلب والرئة الاصطناعية، إذ يتم زرع المجازات الإكليلية في أثناء استمرار القلب بالنبضان والمحافظة على النتاج الكافي للتروية الجهازية، والهدف هو إكمال العمل الجراحي بينما تستمر المحافظة على التروية الإكليلية والتروية الجهازية معاً، وعلى الرغم من أن إمكانية التطبيق السريري لهذا الخيار أصبحت مؤكدة، إلا أن الاعتبارات الخاصة بحماية العضلة القلبية ما تزال ذات أهمية حول العمل الجراحي. كما أن التجارب الكبيرة والمعُشّاة متعدّدة المراكز لم تُظهر أية فروقات هامة في معدلات الوفيات أو الإمراضيات الرئيسية عند المرضى الذين خضعوا للجراحة الإكليلية سواء باستعمال الدارة أو بدونها، وقد يستدعي التمكّن من رؤية الشرايين الإكليلية وإجراء المفاغرات أن يقوم الجراح بإغلاق القسم القريب من الشريان الإكليلي المقصود بشكل مؤقت، بحيث تصبح ساحة العمل الجراحي خالية من الدم. كما يمكن كبديل وضع تحويلة(شنت) مؤقتة عبر الموقع المحدد للمفاغرة بحيث يخف حجم النزف وتستمر التروية الإكليلية البعيدة، وقد ثبت أن استخدام الشنت الإكليلي يُقلّل من ارتفاع المؤشرات الحيوية لأذية العضلة القلبية (CK–MB تروبونين) بعد زرع المجازات على القلب النابض، وعلى الرغم من ضرورة استمرار نبضان القلب للمحافظة على النتاج القلبي، إلا أنه من الممكن أن نحد من حركته موضعياً باستخدام المثبّتات المتوفرة تجارياً، التي تساعد على تثبيت المنطقة ذات الصلة، وتسهّل خياطة المفاغرات الإكليلية، وقد لا تكون المحافظة على النتاج القلبي الكافي في أثناء إجراء العمل الجراحي ممكنة في بعض الأحيان، ولذلك يجب على الفريق الجراحي أن يبقى دوماً مستعداً لتحويل المقاربة نحو استعمال دارة القلب والرئة الاصطناعية. وأحد الحلول الأخرى لهذه المشكلة هو البدء بالتروية باستعمال الدارة، ومن ثم إتمام العمل الجراحي دون إيقاف القلب، وبذلك تتم المحافظة على التروية الإكليلية والجهازية معاً.

1- 10 التكييف القَبلي:

1- 10- 1 التكييف القَبلي الإقفاري:

ما يزال إيقاف القلب بالانبساط باستعمال المحلول الشال للقلب، هو التداخل الأكثر فعالية لحماية القلب من الإصابة بنقص التروية، لكن ليست العمليات كلّها بحاجة لأن تجرى على القلب المتوقف. كما أن فترة نقص التروية المتعمَّد المحدث باغلاق الأبهر، ليست هي الفترة الوحيدة حول العمل الجراحي التي يمكن أن يتعرَّض القلب خلالها للخطورة، وهناك بعض الاستراتيجيات الوقائية الإضافية التي تعتمد على مفهوم" التكييف القَبلي " reconditioning التي يمكن أن تفيد مرضى جراحة القلب سواء مع دارة القلب والرئة الاصطناعية أو من دونها، وكان الدكتور Murry هو أول من أشار إلى" التكييف القَبلي الإقفاري"، الذي يوصف بأنه ظاهرة داخلية المنشأ تكتسب فيها العضلة القلبية التي تتعرَّض لفترات قصيرة من نقص/إعادة التروية غير المميت القدرة على تحمّل نوبة مستمرة وقاتلة من نقص/إعادة التروية، ويمكن تطبيق منبّه التكييف قبل بدء نقص التروية (التكييف القَبلي الإقفاري) أو بعده (التكييف البَعدي الإقفاري)، أو عند الانتقال من نقص التروية المستمر إلى إعادة التروية (التكييف البَعدي الإقفاري). ولم يتم حتى الآن كشف آلية حدوث التكييف القَبلي الإقفاري بشكل كامل، ولكن الآليات المُرشّحة الرئيسية التي تم اقتراحها تشتمل على عمل قنوات شاردية (قنوات البوتاسيوم الحساسة للATP) ومنبّهات مستقبلات البروتين G(مثل المواد الأفيونية والأدينوزين) والبروتين كيناز وأنواع الأوكسجين والنيتروجين التفاعلية. وقد لوحظ انخفاض مستويات التروبونين بعد العمل الجراحي الإكليلي عند المرضى الذين تم تعريضهم للتكييف القَبلي الإقفاري عن طريق التعرّض لفترات قصيرة متقطّعة من تطبيق ملقط الأبهر ومن ثم إعادة التروية، وثبتت بعد ذلك أيضاً فعالية مُحرّض التكييف الإقفاري عند تطبيقه على أحد الأعضاء أو الأطراف البعيدة وليس بالضرورة على القلب، وأُطلق على ذلك اسم التكييف القَبلي الإقفاري" عن بُعد"، وقد لوحظ أن ذلك يخفض مستويات مُشعرات الأذية القلبية بعد العمل الجراحي ويُحسّن النتائج السريرية، أي أنه يخفض معدّلات الإصابة باحتشاء العضلة القلبية أو الوفاة خلال سنة. يتكوّن المحرض الذي يتم تطبيقه عادة من 3–4 دورات من نقص التروية في الطرف العلوي أو السفلي عن طريق نفخ كم قياس ضغط الدم لمدة 5 دقائق، ويليها في كل مرة إعادة التروية لمدة 5 دقائق. كما ثبت أن ذلك يؤمن حماية إضافية للعضلة القلبية عند المرضى الذين يخضعون للجراحة الإكليلية مع جراحة الصمام الأبهري أو من دون ذلك. وعلى الرغم من النتائج الواعدة لمثل هذا التداخل الذي يبدو آمناً، إلا أنه لم يتم حتى الآن دمج التكييف القَبلي الإقفاري عن بُعد في الممارسة السريرية الروتينية. فقد تم مؤخراً إتمام دراسة مُعشّاة متعدّدة المراكز حول دور التكييف القَبلي الإقفاري عن بُعد في مرضى جراحة القلب (دراسة ERRICA) ، وقد تُسلّط نتائج هذه الدراسة الضوء على فوائده في الممارسة اليومية.

1- 10- 2 التكييف القَبلي الدوائي:

ليس نقص التروية بالتداخل الوحيد الذي يمكنه أن يُكسب خلايا العضلة القلبية الحماية من الأذية اللاحقة بنقص التروية، ولوحظ أن بعض الأدوية، وأبرزها مواد التخدير الإنشاقية(مثل السيفوفلوران والإيزوفلوران والديسفلوران)، تستطيع أن تقلّل من حجم احتشاء العضلة القلبية، ومن تحرّر التروبونين في النماذج الحيوانية لنقص التروية القلبية. ولمواد التخدير الإنشاقية أيضاً تأثيرات" تكييفية بَعدية "، إذ يمكنها أن تحمي العضلة القلبية عندما تُعطى مباشرة بعد التعرّض لنقص التروية الإكليلية المديد. ولم يتم حتى الآن توضيح آلية حدوث التكييف الدوائي بشكل كامل، ولكنها تشبه إلى حد كبير تلك المرتبطة بالتكييف القَبلي بنقص التروية. وقد أدى ذلك إلى بروز تكهنات بوجود مسار نهائي مشترك لمحرضات التكييف القَبلي، وعلى الرغم من أن الأدلة المخبرية والتجريبية ثابتة لصالح فائدة التكييف القَبلي الدوائي بمواد التخدير، تبقى الدلائل على الفوائد السريرية لمواد التخدير الإنشاقية بالمقارنة مع التخدير الوريدي في مرضى جراحة القلب محدودة وغير حاسمة، وهناك حاجة لإجراء دراسات سريرية عشوائية واسعة ومتعدّدة المراكز لتحديد ما إذا كان استخدام مواد التخدير الإنشاقية في جراحة القلب مفيداً من الناحية السريرية، وإذا كان الأمر كذلك فبأي جرعة وفي أي وقت فيما يتعلق بنقص التروية، وإلى أيّة مدة يجب أن تعطى؟ تُعدّ مواد التخدير الإنشاقية موثوقة وآمنة، ولذلك فإن أيةّ حماية خاصة تستطيع إكسابها للعضلة القلبية سوف تمثل تأثيراً جانبياً مفيداً لتقنيات التخدير العام في مرضى الجراحة، وتُقلّل حالة التخدير العام بحد ذاتها من استهلاك العضلة القلبية للأوكسجينبغض النظر عن مواد التخدير المستخدَمة، ويُعدّ لذلك أن له بعض الفائدة في حماية العضلة القلبية. من ناحية أخرى ويبدو أن الصحو المبكر للمرضى ونزع التنبيب بسرعة بعد جراحة القلب يترافق مع انخفاض خطورة حدوث متلازمة نقص نتاج القلب بعد العمل الجراحي، وتُنسَب تأثيرات تكييفية قَبلية كذلك للعقاقير الأفيونية، خاصة تلك التي تعمل على المستقبلات دلتا، وقد كان يُعتقَد في الأيام الأولى من التخدير القلبي أن إعطاء جرعات عالية من المواد الأفيونية، يحسّن حماية العضلة القلبية، لأنها كانت تترافق مع استقرار أفضل للحالة الدورانية، بدلاً من الاعتقاد بالتأثير التكييفي القَبلي.

1- 11 لمحة تاريخية عن تطور محلول del Nido:

طور الباحثون في جامعة Pittsburg تركيباً جديداً لحماية العضلة القلبية مع بداية عام 1990. وهذا الفريق بقيادة Pedro j.del Nido حصلَ على براءة اختراع بهذا المحلول، والذي يطلق عليه في الأدب الطبي del Nido، يتوفر حالياً بشكل تجاري من قبل عدة شركات في الولايات المتحدة الأمريكية، ومن الممكن أن يحضر في المشفى بعد أنْ انتهت فترة امتياز جامعة Pittsburg لهذا المحلول وأصبح معروف التركيب.

1-11- 1 دواعم النظرية:

منذ وقت مبكر تم التأكيد أن الخلايا مفرطة الاستقطاب في أثناء فترة نقص التروية تبطئ من معدل استهلاك الطاقة ومن تراكم الكالسيوم الضار داخل الخلايا، لهذا الغرض تم إضافة عوامل الاستقطاب والليدوكائين إلى جانب الايونات المنافسة للكالسيوم مثل المغنيزيوم إلى صيغة هذا المحلول وطورت إضافة خلايا الدم الحمراء بكميات متفاوتة من مفهوم توصيل الأوكسجين والطاقة في أثناء نقص التروية، على رغم من أن الآلية التي تساعد خلايا الدم الحمراء في حماية القلب ماتزال مثيرة للجدل وعلى الرغم من أنه تم تطوير محلول del Nido لحماية العضلة القلبية غير الناضجة إلا أنه يتم استخدامه عند البالغين المصابين بأمراض القلب والأوعية الدموية المكتسبة (New york Presbyterian Hospital, and Cleveland clinic foundation). ويتم استخدام محلول del Nido في (Boston children's Hospital) لجميع المرضى من الرضع حتى البالغين الذين لديهم تشوهات قلبية خلقية. (1–2–3–4)

2-11-1 تركيب محلول del Nido :

جدول (2) – تركيب محلول del Nido

تركيب del Nido	1000 مل من محلول Plasma Lyte
1 لتر من محلول Plasma Lyte	صوديوم 140 ميلي مكافئ
مانيتول 20% (61.3 مل)	بوتاسيوم 5 ميلي مكافئ
مغنيزيوم سولفات 50% (4 مل)	مغنيزيوم 3 ميلي مكافئ
بيكربونات الصوديوم 8.4 % (13 مل)	كلور 98 ميلي مكافئ

كلوريد البوتاسيوم 2 ميلي مكافئ / لتر (13 مل)	غلوكونات 23 ميلي مكافئ
ليدوكائين 1% (13 مل)	أسيتات 27 ميلي مكافئ
دم : كريستالي 4:1	

1-11- 3 المكونات الإضافية لمحلول del Nido:

تخدم هذه الإضافات كمكونات كريستالية، وتمزج مع الدم بنسبة 4 حجم كريستال إلى 1 حجم دم (دم كامل من دم المريض المؤكسج).

مانيتول(Mannitol): يمكن أن تكون أذية العضلة القلبية خلال فترة إيقاف القلب بالمحلول الشال ولاحقاً بإعادة التروية في جزء منه بسبب تشكل جذور الاوكسجين الحرة (superoxide anion, hydrogen peroxide, and hydroxyl)، وهذه الجذور بشكل طبيعي تعاكس بالأنزيمات داخل الخلية ولكن هذه الآلية تكون مثبطة في أثناء إيقاف القلب، بالإضافة إلى ذلك وذمة العضلة القلبية متورطة في ضعف العضلة القلبية بعد تعرضها لنقص التروية، وإن المانيتول مفرط التناضح أظهر فعالية في كنس الجذور الحرة وانقاص من وذمة العضلة القلبية، لذلك تمّت إضافته لمحلول del Nido بحجم (16.3مل) من محلول المانيتول (20%) (2،8،9).

سولفات المغنيزيوم(Magnesium Sulfate): ترتبط وظيفة العضلة القلبية بتركيز الكالسيوم داخل الخلية القلبية حيث أن التدفق الطبيعي للكالسيوم في العضلة القلبية يزيد من تركيز الكالسيوم ضمن الخلية القلبية في أثناء انقباض ويتناقص في أثناء فترة الاسترخاء وقد يعيق تراكم الكالسيوم ضمن الخلية القلبية من استرخاء العضلة القلبيةويسبب صلابة انبساطية، ما ينتج عنه ضعف تعافي العضلة القلبية، وأظهر المنغنيزيوم فعالية في تجنب تراكم الكالسيوم داخل الخلية القلبية كونه قافلاً طبيعياً لقنوات الكالسيوم، وبالتالي تحسن في تعافي العضلة القلبية بعد تعرضها لفترة نقص تروية، لذلك تمت اضافته لمحلول del Nido بحجم (4 مل) من محلول منغنيزيوم سولفات (50%)(5،10،11،12).

بيكربونات الصوديوم(Sodium Bicarbonate): إن الاستقلاب الهوائي غير ممكن لخلايا العضلة القلبية خلال فترة الايقاف لذلك يتم التحول إلى الاستقلاب اللاهوائي لإنتاج ال ATP الذي يثبط بتراكم الزائد لشوارد الهيدروجين، ولهذا تمّت إضافة بيكربونات الصوديوم إلى مزيج محلول del Nido كمحلول واقٍ للتخلص من الفائض من

شوارد الهيدروجين ولمساعدة للحفاظ على PH داخل الخلية، ومن المهم ملاحظة أن خلايا الدم الحمراء تحتوي على تراكيز عالية من انزيم (carbonic anhydrase)، وهذا الأنزيم يسهل التخلص من شوارد الهيدروجين مع البيكربونات لتوليد كاربون ديو كساييد والماء هذه الخاصية لكريات الدم الحمراء في الحقيقة أهم دور لها في هذا المحلول. ولهذا تمّت إضافة بيكربونات الصوديوم 13مل من محلوله 8.4% (14،13،3).

كلوريد البوتاسيوم(Potassium Cloride): فرط البوتاسيوم هو الطريقة الأشيع لإيقاف القلب في أثناء عمليات القلب التي تتطلب ايقافه، بسبب السرعة في الوصول إلى ايقاف القلب والتعافي الموثوق، ولكن ثبت أن لها قيوداً إذ تؤدي إلى إيقاف القلب منزوع الاستقطاب، وتوقف القلب منزوع الاستقطاب يترافق مع ضعف في تعافي العضلة القلبية نتيجة تراكم الصوديوم والكالسيوم ضمن الخلية القلبية خلال فترة التوقف. من المحتمل أن يثبط الليدوكائين هذه التأثيرات السلبية ولهذا تمّت إضافة 13مل من كلوري البوتاسيوم 2 مل مكافئ / مل (16،15) .

الليدوكائين(Lidocaine): يصنف الليدوكائين كقافل لقنوات الصوديوم، وهو يستخدم كثيراً كمضاد لاضطرابات النظم، وقافلات قنوات الصوديوم تزيد من فترة العصيان للخلية القلبية عندما يتم اعطاء المحلول الشال من دون غسل، وهذا التأثير يكون مطولاً لأن الليدوكائين يبقى بتراكيز كافية باستمرار تؤثر في العضلة القلبية. إضافة إلى أن قفل قنوات الصوديوم يساعد في إبطال التأثيرات السلبية لإيقاف القلب منزوع الاستقطاب بالبوتاسيوم من خلال جعل غشاء الخلية مستقطباً إلى حد ما، ويقي من تراكم الصوديوم والكالسيوم ضمن خلية العضلة القلبية وأظهرت دراسة Obrien عام 2009 أن محلول del Nido، قلل من تراكم الكالسيوم في أثناء فترة نقص تروية القلب منزوع الاستقطاب، ولذلك يمكن عدّ محلول del Nido عاملاً معدلاً لنزع الاستقطاب في المقام الأول نتيجة لخصائص الليدوكائين والمنغنيزيوم. ويضاف الليدوكائين 1% بحجم 13 مل (17،16،10).

دم المريض المضاف(Blood): 20% من حجم جرعة محلول del Nido من دم المريض الكامل المؤكسج، والذي يدعم الاستقلاب الهوائي خلال فترة إعطاء المحلول الشال، إذ يعمل كمحلول واقٍ لتعزيز التحلل اللاهوائي للسكر، كما أنه يحسن من الجريان الإكليلي أثناء إعطاء المحلول الشال، وقد أظهرت بعض الدراسات أن مشاركة الدم مع المحاليل الشالة، يلعب دوراً هاماً في المحافظة على وظيفة العضلة القلبية (20،19،18).

خفض درجة الحرارة: انقاص معدل الاستقلاب في العضلة القلبية عن طريق خفض درجة حرارة العضلة القلبية باستخدام محلول شال بارد أمر شائع في الممارسة العملية، والبرودة تنقص من استهلاك الاوكسجين والفوسفات

عالية الطاقة، وهذه خاصية إضافية لهذا المحلول، ويعطى المحلول الشال بدرجة حرارة (8–12) درجة مئوية عبر وشيعة ضمن الثلج (10،15،21).

1-11- 4 بروتكول مشفى Boston children's Hospital لإعطاء المحلول الشال :

الدارة: يتم عبر استخدام دارة مغلقة لتدوير المحلول قبل إعطائه، وهو غير متصل مع الدارة الرئيسية، ولا يتم سحب الدم المضاف للمحلول بشكل مباشر من الدارة، ويجري استخدام جهاز التدوير لمرة واحدة، وتتألف الدارة من مستودع المحلول الشال، وفلتر بلوراني، و2um دعاسة التدوير، وشيعة التبريد، وخط لقياس الحرارة، وخط لقياس الضغط، وحابس الفقاعات متصل بشكل تام مع فلتر 270um، وجميعها تتصل مع خط يصل لإبرة جذر الأبهر. الجرعة: يعطى المحلول الشال del Nido عادة كجرعة وحيدة 20ml للكغ الواحد من وزن المريض، الجرعة القصوى لإيقاف القلب تحدد عادة ب1لتر للمريض الأكبر من 50 كغ، ويمكن إعطاء حجم إضافي في حال ضخامة العضلة القلبية، كمرضى قصور الأبهر ومرضى الإصابات الإكليلية الحرجة ، والجرعة الصغرى من المحلول الشال لإيقاف القلب 10 مل للكغ، يمكن إعطاؤها للإجراءات التي تتطلب إيقاف القلب أقل من 30 دقيقة لملقط الأبهر. والجرعات اللاحقة لا تعطى بشكل روتيني باستثناء حالات نادرة مثل فعالية كهربائية او ملقط ابهر طويل أكثر من 3 ساعات، ومن الهام دمج المركب الكريستالي مع الدم بشكل جيد وبنسبة دقيقة 4 كريستال الى1 دم . وفي الممارسة السريرية، يتم ضرب وزن المريض بالكغ بـ 20 مل / كغ، ثم يتم إضافة حجم سائل الأنابيب، ويقسم الحجم الكلي على 5 لحساب حجم الدم المطلوب. ثم يضاف بعد ذلك كمية بحدود الـ 25 مل للمستودع لمنع دخول الهواء، يتم وضع كمية الكريستال المطلوبة أولاً، وبعد بدء الدوران بـ 1 إلى 2 دقيقة يتم أخذ كمية الدم المطلوبة، وإضافتها إلى المحلول.

1- 11- 5 محلول del Nido في مشفى جراحة القلب الجامعي بدمشق:

محلول Plasmo-lyte A غير متوفر في معظم مراكز جراحة القلب، لذلك قامت العديد من مراكز جراحة القلب بالاستعاضة عنه من محلول Ringer Lactates، ثم تتمّ إضافة المركبات نفسها المضافة في محلول del Nido، ومن ثم يجري حساب الجرعة وحجم الدم بالطريقة نفسها المتبعة، ويتم تحضيره وإعطاؤه وفق ما يأتي: يتم تحضيره من محلول رينكر لاكتات 1000 مل، ويجب أن يكون المحلول بارداً (4–12) درجة مئوية، ثم نقوم بتخلص من 250 مل من الكيس (لاكتات رينجر)، ثم نقوم بإضافة المركبات الآتية: كلوريد البوتاسيوم 13 مل من تركيز 2 مل مكافئ/مل بيكربونات الصوديوم 13 مل من تركيز 1 مل مكافئ/ مل، المانيتول 16.3 مل من تركيزه 20%، الليدوكائين 16.3 مل من تركيز 2%، المغنيزيوم سولفات4مل من تركيزه 50%. وبعد بدء الدوران نقوم بإضافة

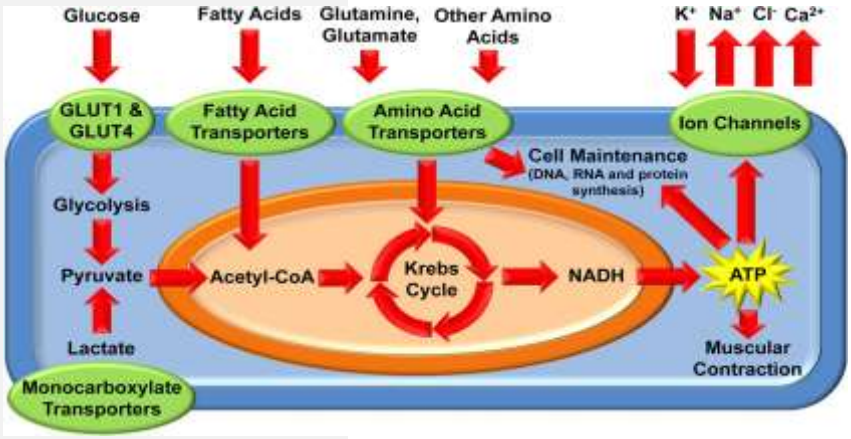
200 مل من دم المريض الكامل المؤكسج من الدارة، ويتم إعطاء الجرعة الأولى 1000 مل عند البالغين عبر إحدى مضخات الدارة تحت ضغط بين 60 و80 مل. وخلال فترة زمنية 2 إلى دقائق 3 ضمن جذر الأبهر، وعند الأطفال الجرعة 20 مل / كغ. ونحن نقوم بإعطاء جرعة إضافية بعد 60 دقيقة من الجرعة الأولى بحجم 500 مل، و10 مل / كغ .

الفصل الثاني

الحموض الأمينية كركائز استقلابية في حالات نقص التروية القلبية

2- 1 المقدمة:

القلب عضو نشط للغاية إذ يستهلك 10% من الكمية الإجمالية للأوكسجين في الجسم، وينتج أكثر من 35 كغ من ATPكل يوم (22). إن هذا المعدل العالي لتدفق الطاقة مطلوب لإنجاز المهمة الهائلة لضخ أكثر من 6500 لتر من الدم يوميًا بضغط ومعدل تدفق ثابتين نسبيًا في القلب البشري العادي، وتتطلب هذه الكمية الهائلة من العمل إمدادًا مستمرًا بالركائز الاستقلابية والأوكسجين.

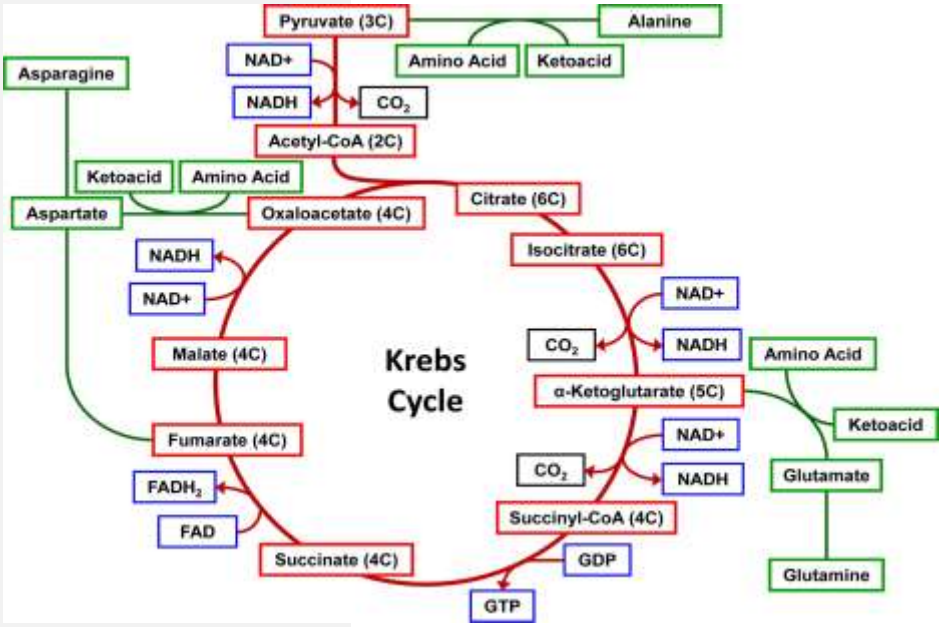


(الشكل 4) الإمداد الاستقلابي والوظيفي في القلب، القلب قادر على أكسدة مجموعة واسعة من الركائز الاستقلابية لتوفير احتياجاته الكبيرة من الطاقة

ويعد فهم عملية الاستقلاب ضرورياً لأي دراسة تخص القلب والاستقلاب هو النظام الأساسي الذي يحكم سلوك العضو بأكمله، ويربط بين جميع مجالات الدراسة بما في ذلك الفيزيولوجيا الجزيئية، والفيزيولوجيا الكهربائية، والسموم، والطب السريري، وجميع فعاليات القلب تعتمد بشكل كبير على ATP، ومن دون ATP سيتوقف القلب عن العمل في غضون دقائق. في العديد من أمراض القلب يتأثر الاستقلاب أولاً، ويمكن أن يؤدي بعد ذلك إلى اضطرابات في عمل قنوات التوازن الأيوني، انخفاض الوظيفة التقلصية، زيادة إنتاج الجذور الحرة، والموت القلبي. تلعب الحموض الأمينية دورًا مركزيًا في الاستقلاب القلبي، ولكن قد لا يتم تقدير دورها الحامي للقلب كمصدر للأسيتيل CoA وكركيزة لتفاعلات التصحيح في حالات نقص التروية وقدرتها على المساهمة في إنتاج NADH و FADH2 بعد إعادة التأكسج وتحويل الجلوتامين والجلوتامات إلى مزيلات للجذور الحرة. لحسن الحظ يعد القلب مقاوماً للغاية ويمكنه الحفاظ على الوظيفة التقلصية حتى تحت الظروف الشديدة من نقص التروية والفقدان الكامل للأكسجين، ولقد تبين أن زيادة إنتاج ATP بالطريق البديل غير المتعلق بالأكسدة في القلب المصاب بنقص التروية وكذلك في القلب الذي تمت إعادة التروية له مرتبطة بانخفاض موت الخلايا، وكذلك بزيادة استعادة الوظيفة سواء في الجسم أو في الزجاج على الرغم من أن الآلية غير واضحة تماماً (28-23). وفي هذا السياق، من المهم أن نفهم القلب ككائن غذائي متنوع؛ إذ يمكنه استخدام الجلوكوز واللاكتات والحموض الدهنية والأجسام الكيتونية، وبعض الحموض الأمينية كركائز استقلابية (29-33 ,24). هذه القدرة مهمة بشكل خاص في ظروف الإجهاد

المستمر أو نقص التروية وفي هذه الحالات يجب على الخلايا العضلية القلبية التي حرمت من أكسدة الحموض الدهنية بسبب نقص إمدادها بالأكسجين أن تستمد الطاقة من جزيئات أخرى، بما في ذلك الحموض الأمينية، ومن المعروف جيداً أن الركائز الاستقلابية الأساسية للقلب في الظروف الطبيعية هي الحموض الدهنية واللاكتات، ولكن في الظروف غير المواتية للأكسدة، أي نقص التروية والفقدان الكامل للأكسجين، والعديد من أنواع اضطرابات العضلة القلبية، يتم تثبيط أكسدة الحموض الدهنية، ويقوم القلب بتحليل السكر والفسفرة على مستوى الركائز بشكل تفضيلي (35, 34). أصبحت الحموض الأمينية الآن أكثر تقديرًا على نطاق واسع كركائز استقلابية للقلب، ويظهر ذلك مؤخراً من الزيادة في المقالات التي توضح أهمية استقلاب الحموض الأمينية في القلب، ويتطلب الجلوكوز والحموض الدهنية والمواد الأخرى وجود الأكسجين للحصول على كامل الطاقة، وتنتج مستويات كبيرة من المنتجات الحمضية، بينما تثير الحموض الأمينية اهتماماً خاصاً في هذا الصدد بسبب إمكانية استقلابها بطريق غير الأكسدة ومساهمتها المنخفضة في تحميض الخلية، وقد يكون من الممكن دعم وظيفة الخلية في أثناء نقص الأوكسجين وتحسين التعافي بعد ذلك عن طريق إمداد الخلايا بالجلوتامات والجلوتامين، بسبب سهولة تحويل هذه الحموض الأمينية الخاصة إلى ألفا-كيتوجلوتارات، وهو منتج مرحلي لحلقة كريبس، وقد تكون الحموض الأمينية الأخرى مثل الأسبارجينين والأسبارتات ركائز استقلابية مهمة بسبب قدرتها على إزالة مجموعات الأمين والمنتجات المرحلية لحلقة كريبس الزائدة بعد التحويل إلى السوكسينات، وإن القدرة على إنتاج ATP مباشرة من الجلوتامين والجلوتامات من خلال الفسفرة على مستوى الركائز يجعل هذه الحموض الأمينية مهمة للقلوب المقفرة والمتضخمة التي تعاني من فقدان الوظيفة وزيادة الضرر الاستقلابي من الجذور الحرة وانخفاض درجة الحموضة، ويجب ملاحظة أن الجلوتامات والجلوتامين، يمكن أن توفر كمية صغيرة فقط من ATP من خلال هذه الآلية، وأن البيئة المرجعة للقلب المقفر، يمكن أن تثبط هذه التفاعلات. ويمكن لكل جزيء من الجلوتامات أو الجلوتامين أن ينتج جزيئي GTP وNADH واحد أثناء تحولهما إلى السوكسينات. ومع ذلك، فإن هذه العملية لا تعتمد على الأكسجين، ولا تسهم في تحميض الخلايا، وقد تساعد في الحفاظ على مستويات NADH والمنتجات المرحلية لحلقة كريبس في حالات الإقفار القلبي ما يبقي الآليات الاستقلابية جاهزة للبدء بعملية الأكسدة بمجرد عودة الأوكسجين، ونظراً لأن الحموض الأمينية، تتم تخليقها في مجموعة واسعة من المسارات والتفاعلات فإن بعض الحموض الأمينية يتم تحويلها بسهولة أكبر إلى منتجات استقلابية مرحلية. وهذا ينطبق بشكل خاص على القلب، حيث إن القلب غير قادر تمامًا على استقلاب الحموض الأمينية العطرية، بينما يتم تخليق الألانين وإفرازه بكثرة حتى في أفضل الظروف الاستقلابية، وتبين أن بعض الحموض الأمينية، مثل الجلوتامات، والجلوتامين، والأسبارتات، والأسبارجينين، والحموض الأمينية ذات السلسلة الفرعية (BCAAs)، يمكن استخدامها بشكل تفضيلي كمواد مغذية

وتصحيحية في حلقة كريبس، وذلك خلال فترات الإقفار ونقص الأوكسجين، ومن المعروف جيداً أن القلب قادر على استقلاب مجموعة واسعة من المواد الأساسية (الشكل 5)، إلا أن تفضيل القلب للمواد الأساسية تحت ظروف نقص الأكسجة غير مفهوم بشكل جيد، وإن هذا التفضيل حساس للغاية للتركيز النسبي للمواد الأساسية المتاحة والهرمونات ذات الصلة. وتعاني الأنسجة المقفرة من عدة قضايا تتعلق بالعرض والطلب (عرض مادة أساسية غير كافٍ، طلبات طاقية غير ملباة، إنتاج حمضي زائد وجذور أوكسجين حرة (ROS) وسعة تخزين غير كافية لهذه المنتجات الاستقلابية). ومن دون أوكسجين، لا يمكن للقلب تحليل الحموض الدهنية والأجسام الكيتونية إلى أسيتيل CoA، ويصبح هذا مهماً بشكل خاص في حالات الإقفار الحاد، إذْ تثبط درجات الحموضة العالية عملية التحلل السكري ما يجبر القلب على استخدام الركائز الاستقلابية الأساسية التي لا تتطلب الأكسدة ولا تتطلب تحليل السكر ما يسهم في زيادة حموضة الخلايا، ويمكن أن تكون بعض الحموض الأمينية مفيدة في هذه الحالة (33).



الشكل 5: الحموض الأمينية ودورة كريبس .تفاعلات الحموض الأمينية كلها قابلة للعكس وبالتالي لا تُرسم بسهام .في تفاعلات نقل الأمينات للجلوتامات والألانين

والأسبارتات، يمكن استخدام أي حمض أميني كمانح للأمين، مما يحوله إلى كيتو حمضه المقابل.

ويجب التأكيد أيضاً على مفهوم أساسي، فعلى الرغم من أن استقلاب الحموض الأمينية قد يكون له وظائف هامة عديدة ويوفر درجة من الحماية ضد الإقفار، إلا أنه غير قادر على تلبية الاحتياجات الطاقية الاستثنائية للقلب لفترات طويلة، ويجب أن يُنظر إلى الحموض الأمينية على أنها مواد مساعدة، حيث إنها تزيد المدة بين بداية الإقفار ونقطة الضرر القلبي غير القابلة للعكس، وفي حالة الإقفار القلبي سيتجاوز إنتاج الجذور الحرة والاحتياجات الاستقلابية المقدار المعروض من مضادات الأكسدة والركائز الأساسية، ولكن حتى الزيادة الطفيفة في هذه المخازن يمكن أن تحسن الوظيفة وتسرع التعافي.

2- 2 استقلاب الحموض الأمينية في القلب:

يبدو أن الحموض الأمينية ملائمة بشكل خاص للاستخدام كركائز استقلابية في حالات عدم التروية الكافية للأنسجة، ويعد كل من الجلوتامات والجلوتامين ركائز مهمة بسبب تحويلهما السهل إلى ألفا-كيتوجلوتارات التي لا تحافظ فقط على مستويات المنتجات الوسيطة لحلقة كريبس، وإنما أيضاً توفر طاقة خلوية من خلال الفسفرة على مستوى الركيزة في أثناء التحويل إلى السوكسينات، وتجري هذه العملية الاستقلابية في غياب الأوكسجين، من دون إنتاج مواد حمضية. في الواقع تم رصد تغيرات في تدفق الحموض الأمينية في حالات الراحة في أثناء الإقفار، وقد أشارت هذه التغيرات إلى أن فترات الإقفار الحادة المتكررة تثير تغيرات كيميائية تعزز قدرة القلب على استخدام هذه الركائز الاستقلابية البديلة، وأشار Peuhkurinen وآخرون بشكل خاص إلى أن الإقفار المزمن يؤدي إلى زيادة امتصاص الجلوتامات وإفراز الألانين، وأظهر Nishimura وآخرون قدرة القلب على استخدام الفالين كبديل للجلوكوز من أجل الحفاظ على مدة كمون العمل (APD) ، وأظهرت الدراسات التي أجراها Schwartz وآخرون أن BCAAs يتم استقلابها من قبل العضلة القلبية حتى في حالات الوظيفة القلبية الطبيعية، وعلى الرغم من أن هذا لم يُرَ في جميع الدراسات. القلب غير قادر على إنتاج الحموض الأمينية العطرية (الفينيل ألانين، والتيروزين، والتربتوفان) لذلك فإن امتصاص الحموض الأمينية الأخرى من دون امتصاص مقابل للحموض الأمينية العطرية يشير إلى أن الحموض الأمينية لا تُستخدم لتخليق البروتين. وفي الواقع، يتم استهلاك الحموض الأمينية حتى عندما لا يكون هناك تخليق صافي للبروتين، أو عندما يتم تحلل البروتين، وهذا يشير إلى أن الحموض الأمينية تتمّ معاملتها كركائز استقلابية. ويؤدي الإمداد بالجلوتامين إلى امتصاص سريع لهذا الحمض الأميني، وزيادة مستويات الجلوتامات داخل الخلية، وذلك بسبب المستويات عالية من نشاط الجلوتاميناز في القلب، ولذلك من المتوقع أن يترافق الإقفار القلبي والأذية الخلوية مع تغيرات في تدفق الحموض الأمينية خلال فترات الإقفار وبعدها. يمكن

تحويل الحموض الأمينية بسهولة إلى منتجات وسيطة في حلقة كريبس؛ ومع ذلك، لا تتم معالجة جميع الحموض الأمينية بالقدر نفسه في القلب .هناك عدة عمليات مختلفة يمكن من خلالها استخدام الحموض الأمينية لتوفير الطاقة للخلايا العضلية القلبية (الجدول 3):

جدول (3) دور الحموض الأمينية في لااستقلاب

الحمض الأميني	تركيز البلازما (ميكرومول/لتر)	الدور الاستقلابي في القلب
الألانين	510-230	الألانين قابل للتبادل مع البيروفات عبر عملية التحول الأميني.
أرجينين	13-64	الأرجينين يلعب دورًا مهمًا في توازن النيتروجين .في دورة اليوريا، يحلل إنزيم الأرجيناز المجموعة الجوانيدينية لتكوين اليوريا وحمض الأميني –Lالأورنيثين.
أسباراجين	45-130	الأميد في الأسبارجين يتحلل بسهولة، ما يحول الأسبارجين إلى الأسبارتات.
أسبارتات	0-6.	حمض الأسبارتيك والأوكسالوأسيتات قابلان للتحويل بواسطة تفاعل نقل الأمين. كما يمكن تحويل الألانين والبيروفات.
سيستئين	30-65	السيستئين يمكن أن يتفاعل مع نفسه لتشكيل ثنائي مؤكسد عن طريق تشكيل رابطة ثنائية الكبريت .البيئة داخل الخلية تكون قوية جدًا ومرجعة لتشكيل الثنائيات الكبريتية، ولكن في البيئة الخارجية، يمكن تشكيل الثنائيات الكبريتية، وتلعب دورًا رئيسيًا في تثبيت العديد من هذه البروتينات، مثل الإنزيمات الهاضمة للأمعاء الدقيقة. وقد يؤثر ذلك في تراكيز الحموض الأمينية إذا لم يتم الاحتفاظ بها في بيئة مرجعة.

جلوتامات	18-98	حمض الجلوتاميك وألفا–كيتوجلوتارات قابلة للتحويل بواسطة عملية النقل الأميني. ويمكن لحمض الجلوتاميك بالتالي دخول دورة كريبس لأغراض استقلاب الطاقة، وتحويله إلى الجلوتامين، وهو جزيء حيوي في عملية استقلاب النيتروجين .كما يمكن تحويله بسهولة إلى البرولين.
جلوتامين	390-650.	الجلوتامين هو أميد حمض الجلوتاميك، وهو غير مشحون تحت جميع الظروف البيولوجية .يتم امتصاصه بسرعة في القلب وتحويله إلى الجلوتامات.
الجليسين	170-330	الجليسين هو أصغر حمض أميني، ويعمل كسلفٍ في العديد من المسارات التوليفية.
الهستيدين	26-120	لا يُعتقد أن الهستيدين يتم استقلابه بنشاط من قبل القلب في أثناء العمل، ولكن القليل معروف عن دوره في القلب.
الإيزولوسين	42-100	الايزولوسين هو واحد من الحموض الأمينية الثلاثة التي تحتوي على سلاسل جانبية هيدروكربونية ذات فروع .وعادة ما يمكن استبداله باللوسين وأحيانًا بالفالين في البروتينات.
اللوسين	170-66	اللوسين هو واحد من الحموض الأمينية الثلاثة التي تحتوي على سلاسل جانبية هيدروكربونية ذات فروع .لديه مجموعة ميثيلين إضافية واحدة في سلسلته الجانبية مقارنة بالفالين.
لايسين	150-220	المجموعة الأمينية ليسين شديدة التفاعل وغالبًا ما تشارك في التفاعلات الأنزيمية.
ميثيونين	16-30	الميثيونين كحمض أميني حر يلعب أدوارًا مهمة عدة في الاستقلاب .يمكن أن يتفاعل لتشكيل S–أدينوزيل–L–ميثيونين (SAM)، الذي يعمل كمانح ميثيل في التفاعلات .على عكس السيستئين، فإن الكبريت في الميثيونين ليس نووكليوفيليًا بشكل كبير، على الرغم من أنه سيتفاعل مع بعض المراكز الكهربوفيلية .عمومًا، فإنه ليس مشاركًا في الكيمياء التساهمية التي تحدث في المراكز النشطة للإنزيمات.

الفينيل ألانين	41-68	الفينيل ألانين كاره للماء وحتى الحموض الأمينية الحرة ليست قابلة للذوبان بشكل جيد في الماء .وهو واحد من الحموض الأمينية التي لا يتم استقلابها في القلب، وبالتالي فهي علامة جيدة لتدفق البروتين.
برولين	110-360	البرولين هو حمض إميني تقنيًا؛ ومع ذلك، يُطلق عليه اسم حمض أميني . دوره في الاستقلاب في العضلة القلبية غير محدد بشكل واضح
سيرين	56-140	سيرين تختلف عن الألانين بأن أحد الهيدروجينات الميثيلينية يتم استبداله بمجموعة هيدروكسيل.
تورين	45-130	تورين هو حمض أميني مهم جدًا للقلب .لقد تبين أنه يمارس تأثيرات حامية للقلب من خلال تقليل شدة ومعدل اضطرابات النظم وتحسين وظيفة الانقباض.
ثريونين	92-240	ثريونين هو حمض أميني آخر يحتوي على هيدروكسيل .يختلف عن السيرين بوجود الميثيل مكان أحد الهيدروجينات على الكربون β، ويختلف عن الفالين بالاستبدال الميثيل بمجموعة هيدروكسيل .يجب ملاحظة أن كل من الكربونات α و βللثريونين هما نشطة ضوئياً، مما قد يؤثر على الكشف.
تربتوفان		تربتوفان، حمض أميني أساسي، هو أكبر الحموض الأمينية .تمتص مجموعة الوظيفة الإندولية بقوة في الجزء الأقرب من الأشعة فوق البنفسجية .هو أحد الحموض الأمينية التي لا يتم استقلابها من قبل القلب، وبالتالي فهي علامة جيدة لتدفق البروتين.
التيروزين	45-74	بينما يكون التيروزين كاره للماء، إلا أنه أكثر قابلية للذوبان بشكل كبير من الفينيل ألانين .هو واحد من الحموض الأمينية التي لا يتم استقلابها من قبل القلب، وبالتالي تعدّ علامة جيدة لتدفق البروتين.

يمكن تحويل الجلوتامات والألفا-كيتوجلوتارات بسهولة من خلال تفاعل نقل الأمين، وتُسمى هذه الزيادة في المنتجات الوسيطة لحلقة كريبس بتفاعلات التصحيح، وتُسهم في الحفاظ على القدرة التأكسدية. ويمكن معالجة الألفا-كيتوجلوتارات، ثم من خلال حلقة كريبس لإنتاج NADH و GTP، ويمكن تحويل الجلوتامين إلى الجلوتامات، أو يمكن إضافة أميد إلى الجلوتامات لنقل مجموعات الأمين خارج الخلية، ومع ذلك تعد الجلوتامات أيضًا كناقل عصبي وقد تتداخل مع الوظيفة الطبيعية للجهاز العصبي ما يسبب آثاراً جانبية غير مقصودة، وهذا الأمر غير موجود في الجلوتامين، ويمكن إعطاؤه كمكمل بمستويات عالية جداً مقارنةً مع الجلوتامات (48). يمكن للأسبارجين أن يكون وسيلة لطرح النيتروجين من الخلية، أو يمكن تحويله إلى الأسبارتات. ويمكن تحويل الأسبارتات إلى الأوكسالوأسيتات عن طريق تفاعل نقل الأمين، وهو منظم حاسم لمستويات المنتجات الوسيطة لحلقة كريبس. يعد هذا التفاعل شديد الأهمية، إذ يسمح لمخزونات الأسبارتات والأسبارجين بأن تكون مصارفًا للأوكسالوأسيتات الزائدة التي تنتج من الألفا-كيتوجلوتارات. يمكن أيضًا تحويل الألانين إلى بيروفات وتنتج أكسدة البيروفات ثلاث جزيئات من NADH وواحدة من GTP ومع ذلك، يتم نقل الألانين عادةً خارج العضلة القلبية لإزالة مجموعات الأمين من الخلية العاملة. يمكن تحلل العديد من الحموض الأمينية من قبل القلب من خلال مسارات مختلفة، وسيختلف مردود الطاقة من كل منها (44,45,49,50). ويمكن تحويل BCAAs على سبيل المثال إلى أسيتيل CoA، وبيروفات أو سوكسينيل CoA، وذلك من خلال عمليات تحويل طويلة نوعًا ما، أو تحويلها بواسطة 2- أوكسوجلوتارات لتشكيل الحموض المؤكسدة المناسبة والجلوتامات (45)، وهذا يجعل مساهمتها في الاستقلاب صعباً من حيث الكم. وأظهرت مراجعة حديثة لهوانغ وآخروين الدور المهم لـ BCAAs في فشل القلب، يشكل استقلاب الحموض الأمينية نسبة صغيرة جداً من إنتاج ال ATPالقلبي، ولكن مع نقص الأوكسجين، تصبح الحموض الأمينية أكثر أهمية كمصدر للوقود (29,30,40,50). ومن دون الأوكسجين، لا يمكن تحلل الحموض الدهنية إلى أسيتيل CoA، وهناك أيضاً انخفاض في استهلاك الحموض الدهنية، وزيادة في حل الغلوكوز في القلوب المتضخمة، وعلى الرغم من توفر الأوكسجين الكافي يصبح حل الغلوكوز الوسيلة الرئيسية لإنتاج الـ ATP، ولكن هذا ينتج طاقة أقل بكثير لكل جزيء وينتج اثنين من البروتونات لكل جزيء من الجلوكوز المستهلك يصبح هذا العجز في الطاقة وزيادة الحموضة أكثر

أهمية في حالات النقص الحاد في التروية الدموية، إذ تعيق الحموضة انحلال الغلوكوز. ويصبح القلب في النهاية غير قادر على إنتاج كمية كافية من الـ ATP من خلال حل الغلوكوز، وسيتجه بالضرورة إلى الوقود اللاهوائي الذي يتم انتاجه بمعزل عن حل الغلوكوز، مثل الحموض الأمينية. ومن غير المرجح أن يكون هذا الوقود قادراً على تلبية المتطلبات الاستقلابية القلبية لفترة طويلة، وعلى الرغم من ذلك، فإن أي زيادة في الوظيفة ترتبط بانخفاض في معدل الوفيات. تحظى الحموض الأمينية باهتمام خاص كركائز استقلابية في القلب المقفر المصاب بالاعتلال أو المتضخم لأسباب عديدة، فهي وفيرة في الخلية على الرغم من أن معظمها مرتبط مع البروتينات، وغير متاحة للاستقلاب الفوري، ويتفاقم ذلك بشكل خاص خلال الإقفار الحاد، إذ يتم تقليل تحلل البروتينات (21–45). إن المقدار القليل المتاح من البروتينات العضلية وفقدان الوظيفة المحتمل والضرر الاستقلابي المتزايد من الجذور الحرة والرقم الهيدروجيني المنخفض، كلها عوامل تلعب دوراً هاماً لتوفير الإمدادات من الحموض الأمينية المحمولة بالدم كمصدر محتمل لتكوين الـ ATP في القلوب المقفرة والمتضخمة، وقد يكون من الممكن تحسين التعافي والحفاظ على الوظيفة من خلال فهم أعمق للدور الذي تلعبه الحموض الأمينية في الإقفار والتضخم. ويظهر الإقفار القلبي، الذي يحدث عادةً نتيجة لانسداد جزئي أو كامل للشريان الإكليلي، كانخفاض في مستويات الـ ATP داخل الخلية، والجلايكوجين، والجلوتامات والأسبارتات، وزيادة في إنتاج اللاكتات ونسبة الألانين إلى الجلوتامات، وقد تم الاقتراح بأن إعطاء الجلوتامين والجلوتامات والاسبارتات كمكملات خارجية قد يعزز الاستقلاب القلبي عند إعطائها بعد إعادة التروية وإزالة الانسدادات في الشرايين الإكليلية (38,41,56). يسهم إعطاء الحموض الأمينية في حماية القلب بعدة طرق (تصحيح المستقلبات الوسيطة لحلقة كريبس، إيقاف تثبيط إنزيم سوكسينات CoA ريدكتاز بواسطة الأوكسالوأسيتات وزيادة الفسفرة على مستوى الركيز، توفير مستويات عالية من NADH و NADPH للأكسدة السريعة عند عودة الأوكسجين، وإنتاج الجلوتاثيون المرجع وهو مضاد أكسدة يمكن أن يحمي القلب من الضرر الناتج عن الجذور الحرة) (38–57). وفي دراسة قامت بها جوليا وآخرون، تبين أن العضلة القلبية لدى صغار الكلاب أكثر تحملاً لظروف الإقفار من القلوب الناضجة وأيضاً تحتوي على مستويات أعلى من الجلوتامات الخلوية (50). أظهرت الدراسات الأخرى أن مستويات الجلوتامات الخلوية المرتفعة مسؤولة جزئياً عن مقاومة القلب للضرر الإقفاري (38–40). يتم نقل الأمين من الجلوتامات عبر تفاعل كيميائي، وإن تعطيل هذه العملية عبر حمض الأمينوأوكسي الأسيتي (AOA) يؤدي لتعطيل استخدام الجلوتامات والأسبارتات، ويقلل من قدرة القلب على التعافي من حالات الإقفار. وعلى وجه التحديد، أدى تعطيل نقل الأمين من الجلوتامات في مستحلبات الأنسجة إلى انخفاض فوري في إنتاج اللاكتات والألانين والسوكسينات التي يجب أن تنتجها الأنسجة في غياب AOA، وكانت القلوب قادرة على تحمل 45 دقيقة من نقص التروية الشاملة، من دون الحاجة إلى حوافز خارجية لاستئناف الوظيفة

الطبيعية، وأظهرت ضرراً قليلاً أو معدوماً بسبب الإقفار المطول، وأدى إعطاء AOA إلى فقدان شديد للوظيفة بعد نفس الفترة. كما أدى إلى إنتاج أقل للاكتات والألانين والسوكسينات، ومعدل أقل في تفاعل نقل الأمين من الجلوتامات. تظهر هذه النتائج أن الوظيفة القلبية والتعافي على المدى الطويل يتطلب نقل الأمين من الجلوتامات والأسبارتات، بينما يؤدي تعطيل نقل الأمين إلى انخفاض في معدل التعافي، وزيادة في معدل الوفيات. وكانت الحموض الأمينية القلبية شائعة لدرجة أن وجودها في الدم كان تشخيصيًا للضرر القلبي لسنوات عديدة قبل اختبارات التروبونين وكيناز الكرياتين. وإن نسبة التواجد في العضلات/البلازما بالنسبة الغلوتامات والأسبارتات عالية جداً، ما يشير إلى أنه يتم قبطهما في الخلايا ذات الألفة العالية. ومع ذلك، وفي أثناء نقص التروية، يؤدي تدرج التركيز الكبير إلى إطلاقهما إلى البلازما (46–56)، بسبب فقدان وظيفة النواقل التي تحافظ عادة على المدروج. وتظهر خلايا القلب المدعومة بالغلوتامات زيادة كبيرة في نسب +NADH/NAD ومستويات ATP في المختبر. يرتبط انخفاض الغلوتامات داخل الخلايا بزيادة إنتاج الألانين وانخفاض تركيز ATP بعد 10 دقائق على الأقل من نقص التروية (45–57). ويؤدي تحميل الغلوتامات أيضاً إلى تحسين نشاط الخلايا الانقباضي وتوازن الكالسيوم بعد نقص الأكسجة الكيميائي (56– 57). وترتبط زيادة مخازن الغلوتامات داخل الخلايا بتحسن التعافي الاستقلابي، وزيادة النتاج القلبي، وارتفاع مستويات الجلوتاثيون بعد نوبة إقفارية (30-38)، ويقلل نقص التروية بشكل كبير من مخازن الأنسجة من الغلوتامات ATP والجلوتاثيون مع زيادة مستويات اللاكتات (38)، واستجابةً لنقص التروية، سيعزز القلب بشكل كبير إنتاج الألانين واستهلاك الغلوتامات، على الرغم من أن هذه التأثيرات تصبح مهمة فقط عندما ينخفض الضغط الجزئي للأوكسجين في الأنسجة إلى 5٪ من المستويات الطبيعية .في حين أن امتصاص الغلوتامات، لا يرتبط بشكل مباشر بإنتاج وإطلاق الألانين، إلا أنه مهم في ظل ظروف مستويات الأكسجين المنخفضة (44)، وعلى الرغم من إمكانية قبط الغلوتامات عن طريق القلب، فإنه يمكن تبادل الأمين بسهولة مع الأسبارتات والغلوتامات في مخازن الحموض الأمينية داخل الخلايا، ما يسمح بسعة تخزين وتدفق أكبر مما يمكن توقعه (45). وقد يعمل الغلوتامات والجلوتامين أيضًا كعوامل احتياطية للحماية من انخفاض نتاج القلب ما بعد الإقفار عن طريق الحفاظ على الوسائط الاستقلابية (49). الغلوتامات والجلوتامين قابلان للتحويل بسهولة في القلب ويمكن أن يكونا بمثابة وسيلة للتحكم في مستويات المستقلبات الوسيطة لحلقة كريبس عبر تحويل الغلوتامات إلى ألفا-كيتوجلوتارات (30). إن الدعم بالجلوتامين قبل حدوث الإقفار يحسن وظيفة القلب ويقلل من الضرر الناتج عن الجذور الحرة من خلال تحسين إنتاج ATP والسعة التأكسدية ومخزون الغلوتاثيون (38,40,40)، وأظهرت الدراسات أن الدعم بالجلوتامين يزيد بشكل كبير من مستويات الجلوتاثيون ويقلل من الضرر القلبي الناتج عن الجراحة وعلى الأرجح يقي من النقص العابر للتروية الدموية (58,59)، ويبدو أن الجلوتامين يزيد من مستويات COX-2 في

العضلة القلبية والتي ترتبط بتقليل مساحة الاحتشاء وتقليل الضرر الناتج عن الجذور الحرة خلال فترة إعادة التروية (60)، وعلى الرغم من الأدلة التي تدعم دور الجلوتامات في القلب بعد الإقفار، قد لا يكون من العملي سريرياً إعطاء الجلوتامات وريدياً بسبب احتمالية السمية العصبية والقلبية عند التركيزات البلازمية العالية (20– 70 ملي مول). وتبين أن جرعة واحدة من الجلوتامين عن طريق الفم أو الوريد تحسن من مستويات الجلوتامات في الأنسجة من دون الحاجة إلى مستويات عالية من الجلوتامات في البلازما. ويعود ذلك إلى وجود ناقلات عالية الألفة للجلوتامين في القلب، وارتفاع نشاط الجلوتاميناز الذي يسمح للقلب بإدخال الجلوتامين الجائل في الدوران بسرعة إلى مخازن الجلوتامات داخل الخلية. ولوحظ تحسن في الأداء القلبي عند مستويات منخفضة من الجلوتامين الجائل بمقدار 1.25 ملي مول، وهو مستوى يمكن تحقيقه بسهولة من خلال جرعة فموية من الجلوتامين. وتحمي الجلوتامات داخل الخلية ضد فقدان المستقلبات الوسيطة لحلقة كريبس وتحسن من الاستقلاب التأكسدي بعد نقص التروية، وبذلك يمكن تفسير زيادة محتوى ATP في القلوب المعالجة بالجلوتامين. ويزيد الدعم بالجلوتامين من مستويات الفوسفوكرياتين بعد الإقفار وكذلك من مستويات NAD+/NADH بعد الإقفار وإعادة التروية بينما يقلل من إنتاج اللاكتات. وتمت ملاحظة التأثيرات الحامية للجلوتامين حتى عند إعطائه قبل 18 ساعة من نقص التروية، على الرغم من أن التأثيرات تكون أكبر عند إعطائه قبل 4 ساعات من نقص التروية (38,39). ولهذا الأمر أهمية سريرية كبيرة، إذ يسمح لجراحي القلب بإعطاء علاجات وقائية بالجلوتامين بسهولة، وبشكل موثوق قبل العمليات الجراحية، وترتبط حماية القلب بالجلوتامين أيضاً بزيادة مستويات UDP-GlcNAc وبروتين O-GlcNAc، وهي بروتينات نووية، أظهرت الدراسات أنها تحمي ضد الإصابة الناجمة عن الإقفار والأحداث الضارة الأخرى (41). ويؤدي تثبيط هذه المسارات بواسطة الأزاسيرين والألوكسان إلى تقليل الحماية التي يوفرها الدعم بالجلوتامين. زاد الجلوتامين لوحده من مستويات ATP ثلاث مرات بعد الإقفار وإعادة التروية، ولكن إضافة الأزاسيرين والألوكسان عكست هذا التأثير (41). ويمكن أن يُعزى تضارب التقارير حول تأثير الحموض الأمينية الحامي للقلب إلى المستويات المختلفة من شوارد الصوديوم والبوتاسيوم والهيدروجين، والتي قد تختلف بشكل كبير بين المجموعات التجريبية. وتعزز إضافة الأسبارتيك، الجلوتامات، والجلوتامين في محاليل تروية القلب لدى الحيوان والمحاليل الشالة من مستويات الاستقلابوالتعافي الوظيفي وتزيد من مستويات جزيئات الفوسفات عالية الطاقة بعد الإقفار، وقد تم استخدامها تجريبياً في المحاليل الشالة، وأعطت نتائج جيدة (38,39,48,61). كما تُطرح أسئلة حول فعالية هذه الحموض الأمينية بسبب الأنماط المختلفة، أو عدم التوافق مع البروتوكول، أو استخدام الحموض الأمينية الحرة مقابل استخدام أملاح الحموض الأمينية (56). وهناك افتراض آخر، يتعلق بكون الحموض الأمينية التي يتم إعطاؤها متاحة بسهولة للوظائف داخل الخلية، من دون مراعاة نشاط الناقل. ويتمتع الجلوتامات بمعدل امتصاص

عالٍ جدًا في الخلايا المعزولة، ويتم تعزيز هذا الامتصاص في حالات نقص الأوكسجين. كما تستطيع الخلايا أيضاً إنشاء مخازن داخلية للجلوتامات ضد مدروجات عالية جداً. استكشف Rennie وآخرون (41) دور ناقلات الجلوتامين في كل من العضلات القلبية والعضلات الهيكلية وأظهروا الآثار الإيجابية للدعم بالجلوتامين والآليات المحتملة لتحفيز امتصاص الجلوتامين، وتم اتخاذ رؤية أكثر عمومية لناقلات الحموض الأمينية وتوزيعها من قبل Malandro و Kilberg (63). وعلى الرغم من وجود وفرة من الأدلة التي تظهر أن الدعم بالحموض الأمينية يحسن من حماية العضلة القلبية خلال فترة الإقفار والجراحة، إلا أن هناك القليل نسبياً من المعلومات المتوفرة حول استقلاب الحموض الأمينية الذاتية أو الآلية الدقيقة لتأثيرها الحامي للقلب. في حين تم اكتشاف أن الدعم بالحموض الأمينية له تأثير حامٍ للقلب، وهناك عدد قليل من الدراسات التي تتناول التغيرات الكهربائية الفيزيولوجية المرافقة للدعم بهذه المكملات. أظهرت البيانات المأخوذة من أشخاص، تم إحداث نقص تروية قلبية لديهم عن طريق ممارسة التمارين الرياضية أن هؤلاء المرضى يطلقون كمية أكبر بكثير من الألانين في أثناء نقص التروية، ويتم كذلك لديهم قبط الغلوتامات بشكل أكبر مقارنة بالأشخاص الذين ليس لديهم نقص تروية(42). وقد شوهد هذا في أنظمة أخرى أيضاً، ما يشير إلى أن هذه العملية مصونة (45). شوهدت تغيرات في تدفق الحموض الأمينية ليس فقط خلال نوبات نقص التروية الحادة، ولكن لعدة أيام بعد النوبة، ما يشير أيضاً إلى أن نوبات نقص التروية الحادة، تحفز تغييرات كيميائية حيوية تعزز قدرة القلب على استخدام ركائز بديلة. يتم إنتاج الألانين وإفرازه بواسطة القلب في جميع الظروف تقريبًا، بما في ذلك نقص الأكسجة ونقص التروية، وقد ثبت ذلك في المرضى الذين يعانون من مرض نقص تروية القلب المزمن(45)، ونقص التروية الناتج عن ممارسة الرياضة(42)، وكذلك في أنسجة القلب المصابة بنقص التأكسج (44) والإقفاري (43)، ويمكن العثور على كميات كبيرة من الألانين في الأنسجة ناقصة التأكسج، بما في ذلك أنسجة الثدييات الغواصة والعضلات الهيكلية ناقصة التأكسج، خاصة في أمراض القلب الإقفارية المزمنة، وأظهرت ايجتماير أن إنتاج الألانين لم يتعزز بشكل كبير حتى انخفض تركيز الأكسجين إلى أقل من 5% (44)، وفي دراسة أخرى، كان لمكملات الغلوتامات تأثير ضئيل في إنتاج ألانين العضلات الحليمية في وجود الجلوكوز في كل من الظروف الهوائية واللاهوائية، ولم يتم تعزيز استهلاك الغلوتامات حتى يتم تقليل تركيز الأوكسجين في المخزن المؤقت إلى 5٪ (54–57)، وأدى L-cycloserine وهو مثبط ناقلة أمين الألانين إلى انخفاض ملحوظ في ألانين داخل الخلايا وزيادة مستويات الغلوتامات، ما يدل على أن الغلوتامات ليست مسؤولة بشكل مباشر عن كل إنتاج الألانين المرصود، على الرغم من أنها مساهم. ويشير هذا أيضاً إلى أن إنتاج الألانين يكون على الأرجح عن طريق ناقل الأمين الغلوتامات/البيروفات، لكن إنتاج الألانين بشكله الحاد قد لا يعكس بالضرورة معدل إنتاج البيروفات المحلل للسكر، نظرًا لأن نقص التروية، قد يتسبب في إطلاق مخازن الألانين داخل

الخلايا (40,44). تنخفض مستويات البيروفات في الخلية بنسبة 50٪ في أثناء فترة نقص التروية وتزيد مستويات اللاكتات في الوسط المحيط بنسبة 27 مرة بعد 20 دقيقة من نقص التروية، وأظهرت دراسة أخرى أن زيادة مستويات البيروفات في الوسط تؤدي إلى زيادة إنتاج الألانين في الأوساط الهوائية واللاهوائية على حد سواء، ما يشير إلى أن المواد الأساسية هي العامل المحدد في إنتاج الألانين. ومما يدعم هذه الفكرة أن الألانين، يتم إنتاجه عن طريق نقل الأمين من البيروفات (50)، في الوسط الخالي من الجلوكوز، ويزيد إنتاج اللاكتات والألانين مقارنة بالوسط الطبيعي، وإن تثبيط عملية تحلل الغلوكوز يثبط هذا الإنتاج بشكل كبير (54). ويتم إنتاج الأمونيا أيضًا عن طريق إزالة الأمين وإزالة الأميد من الحموض الأمينية، وقد تم قياس نسبتها، وكانت 5.5 أضعاف المستوى الطبيعي في أثناء الإقفار(55)، وقد تحسن إضافة الحموض الأمينية من الوظائف الاستقلابية، ولكنها لا تزيد من تخليق البروتين حتى تكون الحموض الأمينية موجودة بتراكيز تبلغ 5 أضعاف التراكيز الفيزيولوجية الطبيعية، ويتم إطلاق الجلايسين والألانين والجلوتامات بشكل صافٍ من القلب في حالات الدعم الإنسوليني غير الإقفاري. ويتم امتصاص الحمضين الأمينين اللوسين والأيزولوسين بواسطة القلب بطريقة تعتمد على التركيز. ولم تظهر أي من الحموض الأمينية أخرى امتصاصًا أو إفرازًا ملحوظًا سواء بوجود دعم بالإنسولين أو من دونه (53)، وفي الماضي، كان الحديث قائماً حول كون الجلوتامين والأسبارجين، ويتم إفرازهما، وأن اللوسين والأيزولوسين يتم استهلاكهما لدى البشر، على الرغم من أن Schwartz وآخرين حسنوا من منهجية كشف الجلوتامين، وكشفوا عن معدل أعلى لامتصاص الجلوتامين مما كان مرئيًا في الدراسات السابقة. وعلى الرغم من هذه النتائج، فإن إعطاء اللوسين والايزولوسين، لم يظهر امتصاصاً ملحوظاً أو تحسيناً في الأداء في الدراسات الخاصة بنقص التروية (44,45,56)، وإن أي زيادة في امتصاص اللوسين والايزولوسين على الأرجح، تؤدي إلى زيادة مقابلة في استقلابها، حيث إن تخليق البروتين الصافي يكون ضئيلاً في حالات نقص التروية، وإن التراكيز الخلوية ستكون أعلى بمقدار 2– 4 مرات من التركيز الشرياني لو لم يتم استقلابها. ومع ذلك، يتطلب التحويل إلى حموض كيتونية أو الأكسدة إزالة مجموعات الأمين من اللوسين والايزولوسين من دون زيادة مقابلة في الألانين أو الجلوتامات، لذلك فإنه ليس من الواضح بالضبط كيف يتم استقلابها. ونظراً لأن هذه الحموض الأمينية لها عدة مسارات استقلابية، فإن النيتروجين قد يضيع في أي من المستقلبات التي لم يتم قياسها (43).

3-2 الحموض: الأمينية كسلائف للبروتين.

في القلب السليم لا يتم استقلاب الحموض الأمينية العطرية (الفينيل ألانين، التربتوفان، والتيروزين) (47)، وهذا ما يجعل هذه الحموض الأمينية العطرية واسمات مفيدة لتجارب تحلل البروتين، حيث إن أي حمض أميني عطري يتم إطلاقه من القلب، يجب أن يكون ناشئاً من تحلل البروتين، وأي حموض أمينية عطرية يتم امتصاصها إلى القلب بالتأكيد ستُدمج في البروتين الناشئ، وإن تحلل البروتين هو توازن بين التحلل والتخلق، لذلك فإن تدفق الحموض الأمينية العطرية الصافي الصفري، لا يشير بالضرورة إلى نقص في تحلل البروتين بل يشير بدلاً من ذلك إلى توازن بين تحلل البروتين وتخلقه.

وأظهرت الدراسات المتعلقة بضم الفينيل ألانين أن المستويات المرتفعة من الحموض الأمينية، تؤدي إلى تخليق البروتين بشكل أكبر (47). ويحتوي القلب البشري على 284 ± 17 ميكرومول من الفينيل ألانين لكل غرام، رأى مورغان وآخرون أن 1.24 ميكرومول تم ضمها، في 90 دقيقة، ما يعني أن 14.3 يوماً تلزم لتحويل البروتين الكامل في الزجاج. وقد يكون تحويل البروتين أسرع في الجسم، إذ تكون معدلات الضم أقل في الزجاج منها في الجسم. ولم تكن معدلات الضم المرتفعة ناتجة عن زيادة مستويات ATP، إذ تمّت رؤية تجمع للريبوسومات، ولكن لم يكن هناك ارتفاع متناسب في نسبة ATP/الفوسفوكرياتين (47)، وتشير النتائج المرتبطة بالعلاقة بين استقلاب الحموض الأمينية ونقص التروية إلى أنه من المتوقع أن يؤدي نقص التروية/ الضرر طويل الأمد إلى زيادة تحلل البروتين، والمساهمة في انخفاض وظيفة القلب على المدى الطويل بعد نقص التروية، وعلى الرغم من أنه يجب ملاحظة أن تحلل البروتين، ينخفض خلال حالات نقص التروية الحادة إلى 12%من الطبيعي. وفي وجود البيوروميسين (مثبط تركيب البروتين)، تم إنتاج التيروزين من قبل الخلايا تحت الظروف الهوائية وغير الهوائية بشكل متساوٍ، وذلك في وجود 5 ملم من الجلوكوز، ولم يتأثر إنتاج الألانين بتلك الظروف. وتحت ظروف عدم وجود الأوكسجين بوجود البيوروميسين، تم إنتاج ضعف كمية التيروزين مقارنة بالظروف الهوائية، ما يشير إلى زيادة في معدل إنتاج الحموض الأمينية الأروماتية التحللية. ويعني ذلك أن تحلل البروتين في أثناء نقص الأوكسجين، يجب أن يظهر كزيادة في معدل إطلاق الحموض الأمينية الأروماتية من العضلة القلبية، وفي دراسة مثيرة للاهتمام، قامت بها Razeghi وآخرون، تم استخدام نموذج قلبي غير متماثل ليحاكي ضمور القلب، وتمت إزالة القلب من جرذ ووضعه في جرذ آخر لإنشاء طريق بديل، يسمح بتقليل الحمل على القلب الرئيسي، أدى ذلك لحدوث الضمور. وأظهرت النتائج أن تحلل البروتين وتركيب البروتين، يحدثان بشكل متزامن في إعادة التشكيل بعد الضمور، ويحدث ذلك بسرعة في اليومين الأولين، وتصل سرعة العملية إلى ذروتها بين 2 – 4 أيام وتنباطأ بشكل كبير بحلول 28 يوماً. ويظهر هذا أن إعادة التشكيل يتطلب تنشيط كلٍّ من المسارات التحللية والتركيبية، ولكن الفرق بينهما، سيظهر

في تدفق مختلف للحموض الأمينية الأروماتية. ويمكن تعميم هذه النتائج عند الحديث عن حالات نقص التروية، والتضخم القلبي والعديد من الحالات الأخرى إذ توجد زيادة في تركيب البروتين، ولكن أيضاً مع زيادة في تحلل البروتين في أمراض القلب طويلة الأمد (64).

2- 4 طرق الكشف

تمت مراقبة الحموض الأمينية في القلب تاريخيًا عن طريق قياس الفرق في تراكيز الحموض الأمينية بين الشريان التاجي والوريد التاجي عبر القلب بأكمله. واستخدمت العديد من الدراسات الرائدة في الفيزيولوجيا القلبية هذه الطريقة وتمكنت من تأسيس أسس لاستقلاب القلب. ومع ذلك، فإن قياسات الفرق بين الإدخال والإخراج غير كافية بالنسبة للدراسات الحديثة. وهناك العديد من الطرق المستخدمة الآن تقيس وبدقة تدفق الحموض الأمينية في العضلة القلبية، بالإضافة إلى تحديد مصائر الجزيئات الاستقلابية وأدق وأشهر تقنية مستخدمة لمراقبة الحموض الأمينية، والتي تستخدم على نطاق واسع، هي دراسة النظائر المشعة. ويمكن كشف هذه النظائر بواسطة التصوير المقطعي بالإصدار البوزتروني (PET) لتصوير تراكم الحموض الأمينية في الأنسجة وكذلك قياس استهلاك الأوساط في العينات المزروعة. وبالمثل، تكتشف الدراسات بالرنين المغناطيسي النووي تلك النظائر، ويمكن تتبع الكربون الموسوم أو النيتروجين الموسوم من خلال تحويلاته المتعددة لتحديد كيفية استقلاب الحموض الأمينية. وتعدّ مطيافية الكتلة أيضاً طريقة شائعة لقياس تدفق الحموض الأمينية، حيث أنها حساسة للتغييرات حتى الصغيرة في التركيز وقادرة على معالجة عدد كبير جدًا من العينات بسرعة كبيرة. ولها فائدة إضافية، تتبع من كونها قابلة للتكيف بشكل كبير مع بروتوكولات الفصل الأولي، مثل الكروماتوغرافيا الغازية، ومطيافية الكتلة للحركة الأيونية (68–72). وللأسف، بمجرد دخول الحموض الأمينية إلى دورة كريبس، يصبح تتبع الكربون الموسوم أكثر صعوبة ، حيث إن ذرات الكربونات قابلة للتبادل. وإن ظهور ثاني أكسيد الكربون الموسوم، يشير بشكل كبير إلى أكسدة الحموض الأمينية، ولكن ذلك لا يعني بالضرورة أن الحموض الأمينية بأكملها، قد تمت أكسدتها، أو أن التحويل كان مباشرًا، حيث إن هناك العديد من المسارات التي تغذي دورة كريبس، وتخرج منها. ويعدّ تتبع النيتروجين موثوقاً لأن الحموض الأمينية المؤكسدة، يجب أن تطلق NH3، ولكن هناك العديد من متلقيات الأمونيا داخل الخلية. وغالبًا ما يتم نقل الأمين إلى البيروفات لتشكيل الألانين أو الألفا-كيتوجلوتارات لتشكيل الجلوتامات والجلوتامين، ولكن هذا ليس دائمًا (65).

2-5 التدخلات

يُسبب القصور القلبي عدم توازن بين العرض والطلب، وغالبًا ما يكون العجز في توفير الأوكسجين. وستكون للتدخلات التي تحول الاستقلاب بعيدًا عن الحموض الدهنية إلى مواد ذات نسب أعلى من إنتاج ATP/O2 تأثيرات مضادة للألم الصدري. وتركز العلاجات الطبية الحالية بشكل أساسي على زيادة نتاج القلب، وتقليل الحمل البعدي، ولكن القليل من العلاجات، تحاول تصحيح الاضطراب الاستقلابي الأساسي للقلب المصاب بالقصور، أو نقص التروية. وتركز الأدوية على خفض ضغط الدم واحتباس السوائل، والعمل القلبي لتخفيف أعراض القصور القلبي

الحاد والمزمن، بينما تترك التغييرات المصاحبة في استقلاب القلب من دون علاج. وتم تطوير بعض الأدوية لعلاج الحالة المرضية الاستقلابية -على سبيل المثال، تريميتازيدين – هو دواء تم تطويره مؤخرًا لعلاج الحالة المرضية الاستقلابية الأساسية بدلاً من مجرد الأعراض، وهو دواء واعد. ويجب علينا مواصلة التعلم المستمر حول استقلاب القلب إذا أردنا علاج الاضطراب الاستقلابي الأساسي بفعالية .لتغيير مجرى المعركة ضد أمراض القلب، ويجب علينا أن نفهم بالتفصيل كيف تؤثر التغييرات في المركبات الاستقلابية في الكهرباء الحيوية، ويجب علينا أن نجد طرقًا جديدة لتحسين استخدام الوقود للقلب، وتقليل الضرر الذي يتكبده، بسبب نقص التروية المؤقتة.

6-2 الخلاصة

وفي الحقيقة، الحموض الأمينية ليست فقط سلائف للبروتين، ولكن يمكن أن تكون أيضاً وسائط استقلابية، مواد ناقلة عصبية، ومضادات أكسدة، تجعلها مرشحة بشكل مثالي لتحديد الوظائف الخلوية الأساسية في عصر علم الاستقلاب. ومن الواضح بالفعل أن امتصاص وإطلاق بعض الحموض الأمينية، يمكن أن يقدم الكثير من المعلومات حول العمليات داخل الخلية. ومن دون النظر داخل الخلية، من الممكن أن نعرف أنه إذا كان التيروزين أو الفينيل ألانين أو التربتوفان، تظهر امتصاصًا صافيًا من قبل الخلايا العضلية القلبية على مدى أيام أو أسابيع، فإن تلك الحموض الأمينية، يتم دمجها في بروتينات جديدة. وسيشير ذلك ليس فقط إلى تحول البروتين بل إلى زيادة في المحتوى البروتيني، ويمكن استخدام مثل هذه المعلومات لتحديد تأثير العوامل الدوائية، أو التدخلات الأخرى التي تعيق الوظيفة الخلوية الطبيعية. وأصبحت النماذج الحاسوبية المتعلقة بتنبيه الخلية العضلية القلبية، تتضمن التقلص العضلي واستقلاب الطاقة . ومع ذلك، نعتقد أن هذه النماذج يجب أن تشمل أيضًا مسارات الحموض الأمينية وتدفقاتها، لكي تصور بدقة الأحداث الاستقلابية التي تصاحب كلاً من نقص التروية المزمنة والحادة، وأمراض القلب الأخرى. وستزداد فائدة هذه النماذج إذا تضمنت نماذج لتنظيم الرقم الهيدروجيني داخل الخلية، حيث إنه مرتبط بنقص التروية، ويؤثر في العديد من التفاعلات الاستقلابية. وإن تنوع الحموض الأمينية، يجعلها موجودة في جميع الخلايا والأنسجة. وإذا كان بالإمكان ربط التغيرات في تدفق الحموض الأمينية بالسلوك الخلوي غير الطبيعي، فإن الأدوات المستخدمة لمراقبة تدفق الحموض الأمينية، يمكن أن تساعد في تقييم حيوية الأنسجة. وعلى سبيل المثال، إذا كان بإمكان نقل قلب مانح مع كاشف للحموض الأمينية، يمكن مراقبة صحته في أثناء النقل، وسيكون لدى جراحي الزرع فهم أفضل لحيويته، ومزيد من المعلومات حول العمر المتوقع له بمجرد زرعه. وإذا كان القلب يظهر سمات مرتبطة بالعوز التغذوي أو الضغط، فقد تكون هناك حاجة إلى تدخلات خاصة، لتحسين حالته قبل زرعه. وهذا السيناريو، لا يزال غير ممكن حتى الآن، ولكن مع التقدم في مراقبة الاستقلاب، يصبح احتمالاً واقعياً جداً في المستقبل القريب. وفي الختام، قمنا بمراجعة أهمية دور استقلاب الحموض الأمينية في القلب الطبيعي، والقلب الذي يعاني من القصور. وتشير مراجعتنا للأدبيات إلى أنه من الضروري إجراء بحوث إضافية لفهم كيفية تأثير الدعم

بالحموض الأمينية، ليس على الاستقلاب فقط، ولكن أيضاً على الأداء الميكانيكي والكهربائي للقلب. ويجب الحصول على ملامح استقلابية شاملة للقلوب السليمة، والقلوب المقفرة، وفي المرحلة بعد الإقفار، لفهم العمليات المعقدة المتضمنة في الضرر الناتج عن نقص التروية، وإعادة التروية. ونأمل أن توضح هذه المراجعة بوضوح الحاجة إلى توحيد المجالات المتباينة للفيزيولوجيا الكهربائية والاستقلاب، لفهم التفاعل المعقد بين كمون العمل والاستقلاب.

الجزء الثاني

القسم العملي

النتائج

1-2 بيانات المرضى قبل الجراحة:

جميع خصائص المرضى قبل الجراحة وفي أثنائها وبعدها القابلة للمقارنة بين المجموعتين ملخصة في الجدول (5)، على الرغم من تشابه متوسط الكرياتينين في المجموعتين قبل الجراحة، وفي أثناء الإقامة في وحدة العناية المركزة. كانت مستويات الكرياتينين عند التخريج أقل بكثير لدى أولئك الذين تلقوا محلول del Nido، مقارنة مع أولئك الذين تلقوا محلول Calafiore ، إذْ كانت قيمة p= 0.023

جدول – 5 خصائص المرضى .تم تقديم البيانات كوسيط حسابي(median)، بالإضافة إلى الانحراف الربيعي (IQR).

المتغيرات المدروسة	محلول del Nido	محلول Calafiore	*P*
العدد	10	10	
الجنس (M/F)	9/1	10/0	1.000*
العمر (سنة)	61.0 (47.8-66.3)	53.5 (48.5-59.0)	0.160
الوزن (كغ)	78.5 (68.0-91.5)	85.0 (74.3-92.0)	0.472
قبل الجراحة			
الكسر القذفي للبطين الأيسر%	66.5 (63.3-71.8)	66.0 (56.8-68.5)	0.254
التعداد الكلي للكريات البيض (mm^3)	07.4 (06.1-09.4)	07.7 (06.1-09.1)	0.879
الهيموغلوبين (g/dl)	14.6 (13.8-15.7)	15.2 (13.2-15.9)	0.705

الهيماتوكريت (%)	43.7 (40.7-46.7)	46.3 (41.6-50.1)	0.384
البولة الدموية (ملغ / دل)	25.0 (20.3-32.4)	24.9 (19.6-32.0)	0.909
الكرياتينين (ملغ / دل)	00.8 (00.7-01.0)	01.0 (00.8-01.1)	0.096
داخل غرفة العمليات			
عدد المجازات	03.0 (03.0-04.0)	03.0 (03.0-04.0)	0.868
زمن ملقط الأبهر (دقيقة)	40.5 (33.0-50.0)	46.5 (40.5-64.8)	0.081
زمن الدارة الكلي (دقيقة)	77.0 (72.0-88.3)	85.0 (66.5-101.5)	0.649
استعادة النظم الجيبي(صدمة/ عفوي)	10/0	8/2	0.473*
بعد الجراحة			
مدة التهوية الآلية (ساعة)	06.0 (04.8-08.3)	09.5 (06.8-13.8)	0.052
مدة البقاء في وحدة العناية المشددة(سا)	26.5 (22.0-45.0)	35.5 (21.0-40.0)	0.939
عدد وحدات الدم المنقولة (وحدة)	03.0 (02.0-04.3)	03.0 (02.0-03.0)	0.749
عدد وحدات البلازما المنقولة (وحدة)	03.0 (02.0-04.0)	03.0 (02.0-03.3)	0.475
حجم النزح عبر المفجر (مل)	1200 (862.5-1400)	(1137.5-1375.0) 1200	0.444

البيانات عند التخريج من المشفى			
الكسر القذفي للبطين الأيسر%	59.0 (55.8-60.3)	57.5 (50.8-65.0)	0.703
التعداد الكلي للكريات البيض (mm^3)	11.9 (09.9-13.3)	10.4 (09.5-13.3)	0.820
الهيموغلوبين (g/dl)	10.5 (09.6-11.5)	09.9 (09.5-11.7)	0.596
الهيماتوكريت (%)	32.3 (29.0-39.0)	30.1 (29.9-35.0)	0.732
البولة الدموية (ملغ/ دل)	29.7 (20.8-44.8)	37.3 (26.6-52.8)	0.226
الكرياتينين (ملغ / دل)	00.8 (00.7-00.9)	01.1 (00.8-01.1)	0.023
مدة البقاء في المشفى (يوم)	06.0 (04.5-08.5)	06.5 (05.0-07.0)	0.966
			* Fisher's exact test. P-value was expressed for (Wilcoxon/Kruskal-Wallis test) unless otherwise indicated. Values are rounded to the nearest 0.1 or the tenth place.

2-2 التغيرات في واسمات الأذية القلبية وحمض اللاكتيك:

تعدّ معايرة الأنزيمات القلبية ckmb و troponin I مشعراً هاماً للأذية القلبية. تم معايرة الأنزيمات السابقة خلال فترات مختلفة بعد الجراحة عند الساعة (4–12– 24–48)، ولوحظ أن كلاً من الأنزيمات السابقة يزدادن بشكل ملحوظ بعد 12 ساعة من الجراحة جدول (2) وقد تمّت مقارنة تحرر الأنزيمات القلبية بين المجموعتين في الجدول رقم (3) إذْ لم يلاحظ فروقات ذات دلالة إحصائية هامة بين المجموعتين. لم يلاحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية هامة في تركيز حمض اللاكتيك بين المجموعتين جدول رقم (6).

الجدول (6) التغيرات في الأنزيمات القلبية وفقاً لنوع المحلول الشال المستخدم. وجرى تقديم المتغيرات المستمرة متوسط حسابي (the mean)، بالإضافة إلى الحد الأدنى، والحد الأقصى.

الأنزيمات القلبية	زمن العينة	المتوسط	المتوسط (الأدنى- الاعلى)	p	درجة الحرية
محلول Calafiore					
الكرياتينين كيناز القلبي (CK-mb) ميكروغرام / لتر	4 سا	3.2	(14.1-46.8) 27.5	0.003	3
	12 سا	3.1	(9.0-44.3) 26.6		
	24 سا	2.4	(3.4-52.1) 22.3		
	48 سا	1.3	(3.0-60.8) 12.1		
التربونين القلبي I (Trponine i) نانوغرام/ لتر	4 سا	3.0	(0.4-1.5) 0.9	0.006	3
	12 سا	3.2	(0.3-3.4) 1.2		
	24 سا	2.5	(0.1-8.2) 1.7		
	48 سا	1.4	(0.1-14.4) 1.8		
محلول del Nido					
الكرياتينين كيناز القلبي (CK-mb)	4 سا	2.9	(13.9-45.9) 27.4	0.001>	3
	12 سا	3.9	(16.0-52.3) 32.5		
	24 سا	2.1	(8.1-38.8)		

ميكروغرام / لتر			19.1		
	48 سا	1.1	(3.2-19.9) 9.1		
التربونين القلبي ا (Trponine i) نانوغرام/ لتر	4 سا	2.1	(0.7-3.1) 1.3	<0.001	3
	12 سا	3.6	(0.6-4.2) 1.8		
	24 سا	3.0	(0.5-3.2) 1.5		
	48 سا	1.3	(0.2-1.6) 0.8		

الجدول – 7 مقارنة التغيرات في الإنزيمات القلبية بين المجموعتين. وقد جرى تقديم البيانات المستمرة كوسيط حسابي بالإضافة إلى الانحراف الربيعي.(IQR)

الأنزيمات القلبية	زمن العينة	محلول Calafiore	محلول del Nido	P
الكرياتينين كيناز القلبي (CK-mb) ميكروغرام / لتر	4 سا	24.4 (16.7-41.0)	22.0 (15.1-44.1)	0.820
	12 سا	24.9 (19.7-37.5)	35.9 (17.7-43.8)	0.545
	24 سا	15.5 (13.6-31.4)	15.5 (11.0-26.4)	0.449
	48 سا	07.2 (04.2-09.3)	07.5 (03.9-12.9)	0.879
التربونين القلبي I (Trponine i) نانوغرام/ لتر	4 سا	0.9 (0.8-1.2)	0.8 (0.7-1.9)	0.969
	12 سا	0.9 (0.6-1.6)	1.6 (1.0-2.2)	0.130
	24 سا	0.7 (0.1-1.8)	1.2 (1.0-1.9)	0.257
	48 سا	0.4 (0.1-0.7)	0.7 (0.5-1.2)	0.058

لجدول - 8 اختبار فريدمان لتركيز حمض اللاكتيك (ملغ / دل)، في كل مجموعة. وقد جرى تقريب القيم إلى أقرب 0.1 أو المنزلة العشرية.

المجموعة	زمن العينة	المتوسط	المتوسط(الأدنى- الأعلى)	p	**Chi-Square**	**degree of freedom**
محلول Calafiore	الخزعة 1	1.4	(49.0-113.0) 76.6	0.032	6.889	2
	الخزعة 2	2.7	(63.0-100.5) 139.2			
	الخزعة 3	1.9	(53.0-312.0) 107.6			
محلول del Nido	الخزعة 1	1.7	(53.0-370.0) 118.6	0.007	9.800	2
	الخزعة 2	2.8	(86.0-307.0) 178.0			
	الخزعة 3	1.5	(65.0-215.0) 107.6			

3-2 التغيرات في تراكيب الحموض الامينية ضمن الخلايا القلبية:

تمّت معايرة تركيز الحموض الامينية ضمن الخزعات المأخوذة خلال المراحل الآتية:

- الخزعة الاولى A بعد بدء الدوران خارج الجسم، وقبل وضع الملقط الأبهري، وهي الخزعة المعيارية.
- الخزعة الثانية B بعد 30 دقيقة من تطبيق ملقط الأبهر، وتعبر عن مرحلة نقص التروية.
- الخزعة الثالثة C بعد 20 دقيقة من رفع الملقط الأبهري، وتعبر عن مرحلة إعادة التروية.

وتم إجراء اختبار فريدمان اللابارامتري لتحديد فيما إذا كان هناك اختلاف في تركيز الحموض الأمينية في الخزعات في كل مجموعة. وأشار هذا التحليل الإحصائي إلى وجود اختلاف إحصائي هام في تركيز الحموض الأمينية الألانين الغلوتامين والتاورين في الخزعات الثلاث في محلول كلافيوري على الترتيب ,7.000= (2)2 [2(2) =7.000, p=0.030; 2(2) =6.222, p=0.045; 2(2) =8.000, p=0.018;].

والتحليل نفسُه، أجري من أجل مجموعة مرضى del Nido، وأشار إلى وجود اختلاف إحصائي هام في تركيز الألانين في الخزعات الثلاث p=0.002 الجدول 9

الجدول **9-** تركيز الحموض الأمينية ضمن خلايا العضلة القلبية في مجموعتي المرضى، مع المقارنة بين المجموعتين وفقاً لوقت أخذ العينات (تم التعبير عن تركيز الحموض الأمينية بـ µmol/g من وزن الخزعة الرطب) . وجرى التعبير عن المتغيرات المستمرة كوسيط حسابي(median)، بالإضافة إلى الانحراف الربيعي (IQR).

الحمض الأميني	زمن العينة	المتوسط	المتوسط (الأدنى - الأعلى)	p	**Chi-Square**	**degree of freedom**

محلول Calafiore						
ألانين	الخزعة 1	1.3	1.2 (0.3-2.4)	0.030	7.000	2
	الخزعة 2	2.3	1.7 (0.6-3.7)			
	الخزعة 3	2.5	1.9 (0.6-3.2)			
غلوتامين	الخزعة 1	1.6	4.2 (2.1-9.9)	0.045	6.222	2
	الخزعة 2	2.7	6.7 (2.5-13.2)			
	الخزعة 3	1.8	5.1 (2.0-10.4)			
حمض الغلوتاميك	الخزعة 1	1.7	2.1 (0.7-6.3)	0.121	4.222	2
	الخزعة 2	2.6	3.3 (1.0-8.5)			
	الخزعة 3	1.8	2.4 (0.5-7.2)			
غليسين	الخزعة 1	2.2	0.4 (0.1-0.7)	0.819	0.400	2
	الخزعة 2	2.0	0.4 (0.1-0.7)			
	الخزعة 3	1.8	0.3 (0.1-0.6)			

لايزين	الخزعة 1	2.4	5.0 (2.4-7.2)	0.417	1.750	2
	الخزعة 2	1.9	4.3 (2.3-6.9)			
	الخزعة 3	1.8	3.7 (2.4-5.8)			
أورنيثين	الخزعة 1	2.3	0.5 (0.1-0.9)	0.717	0.667	2
	الخزعة 2	1.7	0.4 (0.1-0.9)			
	الخزعة 3	2.0	0.4 (0.3-0.5)			
تاورين	الخزعة 1	1.3	2.5 (1.1-4.9)	0.018	8.000	2
	الخزعة 2	2.7	4.9 (1.4-9.0)			
	الخزعة 3	2.0	4.0 (1.2-7.4)			
محلول del Nido						
ألانين	الخزعة 1	1.1	1.2 (0.4-2.2)	0.002	12.200	2
	الخزعة 2	2.4	2.5 (0.6-3.7)			
	الخزعة 3	2.5	2.4 (1.2-3.2)			

غلوتامين	الخزعة 1	1.8	6.0 (2.7-11.2)	0.301	2.400	2
	الخزعة 2	2.4	7.5 (5.8-11.9)			
	الخزعة 3	1.8	6.9 (2.5-11.1)			
حمض الغلوتاميك	الخزعة 1	2.1	4.0 (1.8-6.3)	0.497	1.400	2
	الخزعة 2	2.2	4.3 (1.9-7.4)			
	الخزعة 3	1.7	3.2 (1.6-5.7)			
غليسين	الخزعة 1	2.2	0.5 (0.2-0.9)	0.607	1.000	2
	الخزعة 2	2.2	0.6 (0.2-1.6)			
	الخزعة 3	1.7	0.4 (0.2-0.6)			
لايزين	الخزعة 1	1.8	5.6 (1.3-18.0)	0.670	0.800	2
	الخزعة 2	2.2	4.7 (2.4-8.4)			
	الخزعة 3	2.0	4.0 (2.7-5.8)			

أورنيثين	الخزعة 1	3.0	0.5 (0.3-0.9)	0.097	4.667	2
	الخزعة 2	1.7	0.3 (0.2-0.5)			
	الخزعة 3	1.3	0.3 (0.2-0.6)			
تاورين	الخزعة 1	1.7	3.1 (1.4-4.9)	0.497	1.400	2
	الخزعة 2	2.2	3.8 (2.6-5.3)			
	الخزعة 3	2.1	3.6 (1.5-5.8s)			

وعند مقارنة الاختلاف في تركيز الحموض الأمينية بين المجموعتين تبعاً لزمن الخزعة، ظهر انخفاض هام احصائياً في تركيز Glutamic acid في مجموعة **Calafiore**، مقارنة بمجموعة **del Nido** [1.8 (1.0−2.5) vs. 4.1 (2.4−5.2), p=0.001].

بينما لم يكن هناك اختلاف هام إحصائياً في تركيز الحموض الامينية بين المجموعتين تبعاً لزمن جمع العينات جدول(10).

جدول 10 - اختبار فريدمان لتركيز الحموض الأمينية في كل مجموعة (تم التعبير عن تركيز الحموض الأمينية بـ ميكرومول / غرام من وزن الخزعة الرطب) . وجرى تقريب القيم إلى أقرب 0.1 أو المنزلة العشرية.

الحمض الأميني	زمن العينة	محلول Calafiore	محلول del Nido	P

ألانين	الخزعة 1	1.0 (0.7-1.5)	1.0 (0.7-2.0)	0.870
	الخزعة 2	1.5 (0.8-2.6)	2.6 (2.0-3.1)	0.131
	الخزعة 3	2.1 (1.6-2.5)	2.8 (1.5-3.1)	0.327
غلوتامين	الخزعة 1	3.4 (3-5)	5.4 (4.2-7.5)	0.041
	الخزعة 2	6.7 (3.8-6.7)	7.3 (6.1-8.2)	0.462
	الخزعة 3	4.4 (2.5-8.1)	6.6 (5.6-8.5)	0.174
حمض الغلوتاميك	الخزعة 1	1.8 (1-2.5)	4.1 (2.4-5.2)	0.010
	الخزعة 2	2.1 (1.2-5.8)	3.9 (3.2-5.8)	0.165
	الخزعة 3	1.4 (1.0-3.2)	3.1 (2.2-4.1)	0.082
غليسين	الخزعة 1	0.3 (0.2-0.7)	0.4 (0.3-0.6)	0.522
	الخزعة 2	0.4 (0.2-0.6)	0.4 (0.3-0.6)	0.941
	الخزعة 3	0.3 (0.2-0.5)	0.4 (0.3-0.6)	0.567

لايزين	الخزعة 1	5.5 (3.7-6.5)	4.1 (2.4-6.9)	0.364
	الخزعة 2	4.1 (2.9-5.5)	4.0 (2.8-6.7)	0.807
	الخزعة 3	3.5 (2.7-5.3)	3.7 (3.4-4.5)	0.744
أورنيثين	الخزعة 1	0.4 (0.1-0.9)	0.3 (0.3-0.9)	0.827
	الخزعة 2	0.3 (0.1-0.9)	0.3 (0.2-0.5)	0.827
	الخزعة 3	0.3 (0.3-0.5)	0.2 (0.2-0.6)	0.513
تاورين	الخزعة 1	2.1 (1.4-3.3)	3.0 (2.5-3.7)	0.821
	الخزعة 2	4.3 (3.2-6.9)	3.7 (3.1-4.3)	0.253
	الخزعة 3	3.8 (2.7-4.9)	3.5 (2.9-4.5)	0.821

أخيرًا، تمت مقارنة التغيرات في تراكيز الأحماض الأمينية بين المجموعتين باستخدام اختبار العينات المستقلة للاختلافات بين كل وقتين لأخذ العينات. وأكدت هذه التحليلات عدم وجود اختلافات كبيرة في التغيرات في تراكيز الحموض الأمينية بغض النظر عن نوع المحلول الشال المستخدم جدول(11).

جدول 11 – تم استخدام اختبار العينات المستقلة لمقارنة التغيرات في تركيزات الحموض الأمينية بين كل وقتين لأخذ العينات.

الحمض الأميني	الفرق	محلول Calafiore	محلول del Nido	p
ألانين	الخزعة 1 – الخزعة 2	-0.4525	-1.2332	0.069
	الخزعة 1 – الخزعة 3	-1.04478	-1.2086	0.726
	الخزعة 2 – الخزعة 3	-0.19875	0.0246	0.511
غلوتامين	الخزعة 1 – الخزعة 2	-2.485	-1.4949	0.479
	الخزعة 1 – الخزعة 3	-0.9778	-0.8642	0.943
	الخزعة 2 – الخزعة 3	1.576222	0.6307	0.364
حمض الغلوتاميك	الخزعة 1 – الخزعة 2	-1.22656	-0.3261	0.304

	الخزعة 1 – الخزعة 3	-0.2379	0.7325	0.329
	الخزعة 2 – الخزعة 3	0.941111	1.0586	0.875
غليسين	الخزعة 1 – الخزعة 2	0.0254	-0.1426	0.219
	الخزعة 1 – الخزعة 3	0.0754	0.017	0.507
	الخزعة 2 – الخزعة 3	0.05	0.1525	0.495
لايزين	الخزعة 1 – الخزعة 2	0.785333	0.8747	0.965
	الخزعة 1 – الخزعة 3	1.998333	1.6397	0.850
	الخزعة 2 – الخزعة 3	0.673875	0.765	0.909
أورنيثين	الخزعة 1 – الخزعة 2	0.078	0.12575	0.731

	الخزعة 1 – الخزعة 3	0.135333	0.166333	0.366
	الخزعة 2 – الخزعة 3	0.057333	-0.00133	0.404
تاورين	الخزعة 1 – الخزعة 2	-2.43611	-0.6684	0.074
	الخزعة 1 – الخزعة 3	-1.4959	-0.5242	0.227
	الخزعة 2 – الخزعة 3	0.881333	0.1442	0.200

الفصل الثالث

المناقشة ،الاستنتاجات، التوصيات

3- 1 المناقشة:

التورين هو حمض بيتا أميني غير بروتيني، يلعب أدواراً رئيسية في المحافظة على الوظيفة الطبيعية لخلايا العضلة القلبية بما في ذلك تثبيت الغشاء، ونقل الكالسيوم، وتنظيم الصوديوم، وتنظيم فسفرة القنوات والنواقل. يوجد التورين بتراكيز عالية في الخلايا العضلية القلبية، ولكن بتراكيز أقل بكثير في البلازما داخل الخلايا. تتم المحافظة على هذا الممال الكبير في التركيز من قبل الناقل التوافقي للصوديوم – تورين باستخدام الممال الكهروكيميائي للصوديوم (97–96). بما أن التورين يتم استقلابه ببطء، فمن المتوقع أن ينتج أي انخفاض في التورين داخل الخلايا عن النقل المعتمد على الصوديوم (98)، ويمكن لهذا الانخفاض أن يؤثر على وظيفة الخلايا العضلية القلبية، وذلك لأنه يؤثر على استقرار الكالسيوم الخلوي. من ناحية أخرى، يعد الجلوتامين أحد الحموض الأمينية الرئيسية الحرة داخل الخلايا القلبية، وهو يلعب دوراً مهماً كمانح للنيتروجين للتكوين الحيوي لعدد من المركبات مثل النيوكليوتيدات والأحماض الأمينية. في الواقع، من المعروف أن خلايا العضلة القلبية المصابة بنقص التروية تستخدم الجلوتامات لإنتاج الطاقة، وأن تحويل الجلوتامين إلى جلوتامات يوفر الركيزة اللازمة لدورة كريبس لإنتاج الطاقة أثناء نقص التروية. على عكس من التورين، من المرجح أن تشكل التغيرات في تركيز الجلوتامين داخل الخلايا النتيجة الصافية لتفكك البروتين وتركيبه، والاستقلاب وكذلك النقل.

نظرا للوظائف الخلوية الهامة للتورين والجلوتامين في عضلة القلب ، فإن التغيرات في تركيزها داخل الخلايا يمكن أن تؤثر على التعافي الوظيفي لخلايا عضلة القلب بعد الجراحة. وعلى سبيل المثال فإن خسارة الجلوتامين تؤدي إلى تثبيط تركيب البروتينات، وتقليل احتياطيات الطاقة بعد جراحة القلب.

لقد ثبت أن تراكيز التورين والجلوتامين داخل الخلايا تنخفض في خلايا العضلة القلبية أثناء الأذيات القلبية، بما في ذلك إيقاف القلب باستخدام المحلول الشال الكريستالي البارد (97,98,99). يُعتقد أن هذا الانخفاض في التورين يرجع إلى غياب الحموض الأمينية في المحلول الكريستالي، بالإضافة إلى إزالة استقطاب الغشاء الناجمة عن نقص التروية ثم الارتفاع اللاحق في تركيز الصوديوم داخل الخلايا(93). من ناحية أخرى، من المرجح أن يكون الانخفاض الذي يحدث في الجلوتامين ناجما عن الاستقلاب بالإضافة إلى نقل الجلوتامين، والذي يتميز بإنه سريع جداً ويعتمد على الصوديوم. يستمر هذا الانخفاض في التورين والجلوتامين بعد 20 دقيقة من إعادة التروية بالدم ذو الحرارة الطبيعية. يُعتقد أن هذا يرجع إلى زيادة التحميل بالصوديوم والكالسيوم الناجمين عن مزيد من الانخفاض فيATP، إذْ يمكن أن تؤدي هذه التغييرات إلى نقل التورين عن تدفق الجلوتامين المعتمد على +Na واستخدامه في إنتاج الطاقة. كما هو متوقع وعلى العكس من المحاليل الشالة الكريستالية، فإن المحاليل الدموية الشالة للقلب التي تحتوي على أحماض أمينية لا تثير انخفاضاً هاماً في التورين والجلوتامين في عضلة القلب أثناء نقص التروية. بالمقابل تؤدي إعادة التروية بالدم ذو الحرارة الطبيعية بعد المحلول الشال الدموي البارد إلى انخفاض هام في الحموض الأمينية، ولكن أقل انخفاضاً بعد استخدام المحلول الشال الدموي الدافئ (101).

قمنا في هذا العمل بدراسة التغيرات في واسمات الأذية القلبية لدى المرضى الذين يخضعون لجراحة المجازات الإكليلية باستخدام طريقتين لحماية العضلة القلبية. تشير هذه الدراسة إلى أن كلاً من محلول Calafiore ومحلول del Nido المعدل الشال للقلب يوفّران حماية متساوية لعضلة القلب أثناء جراحة المجازات الإكليلية، وتتوافق هذه النتائج مع الخبرة السريرية الحديثة التي لم تظهر اختلافات في النتائج السريرية بين المحاليل الشالة الدموية ومحاليل del Nido الشالة للقلب في إعادة التروية الإكليلية، أو جراحة الصمام الأبهري/التاجي(102,106).

تظهر نتائجنا أيضًا أن استخدام محلول Calafiore أو محلول del Nido المعدل يترافق مع تحدد متماثل في اضطرابات الركائز الاستقلابية بعد نقص/إعادة التروية. تتوافق هذه النتائج مع المشاهدات السابقة التي تفيد بأن المحاليل الشالة الدموية لا تسبب انخفاضاً كبيراً في التورين والجلوتامين في العضلة القلبية أثناء نقص التروية. من

المستبعد أن تكون التغيرات المشاهدة في بعض الأحماض الأمينية داخل الخلايا ناجمة عن التغيرات في الحجم داخل الخلايا، إذ لم تكن هناك تغييرات موافقة في تراكيز الحموض الأمينية الأخرى داخل الخلايا في أي من المجموعتين. تؤيد نتائجنا أيضًا الاقتراح القائل بإن خلايا العضلة القلبية تستخدم التورين والجلوتامين داخل الخلايا لتعاكس الارتفاع في الصوديوم وفرط الحمل المحتمل للكالسيوم والأذية الخلوية (107). تستطيع محاليل Calafiore ومحاليل del Nido الغنية بالدم بعض الحموض الأمينية اللازمة لخلايا العضلة القلبية لتجنب الانخفاض الكبير في التورين والجلوتامين داخل خلايا العضلة القلبية الناجم عن نقص التروية. تدعم هذه الفرضية أيضًا التجارب الحديثة التي أظهرت أن إضافة الغلوتامات/الأسبارتات إلى محلول del Nido الشال للقلب تقلل بشكل كبير من تجمع الكريات البيض متعددة النوى في عضلة القلب وتقلل من تحرر الواسمات الكيميائية الحيوية لإذية العضلة القلبية، بما في ذلك التروبونين القلبي I و TNF – alpha و Pro – Bnp (108,109). تدعم البيانات السريرية المنشورة أيضًا الخصائص الوقائية المحتملة لزيادة تركيز هذه الحموض الأمينية في خلايا عضلة القلب قبل الجراحة (112–110) . المناقشة المحتملة أن Calafiore و del Nido المعدلة تحتوي على تراكيز إضافية من المغنيزيوم، وأن توافر المغنيزيوم عند بداية إعادة التروية يمكن أن يحصلر قنوات الكالسيوم من النوع L، ويثبط مبادل2Ca+ –+Na ، ويقلل من فرط الحمل الزائد للكالسيوم، ويقلل من متطلبات الطاقة، ويحافظ على المستقلبات داخل الخلايا(88) .

الاستنتاجات:

عند استخدام محلول Calafiore أو del Nido المعدل الشال للقلب أثناء عملية المجازات الإكليلية الروتينية، يلي نقص وإعادة التروية حدوث ارتفاع في الإجهاد الاستقلابي، وتشير إليه زيادة اللاكتات. من ناحية أخرى، توضح

الدراسة الحالية أن كلا المحلولين فعالان في تخفيف اضطرابات الركائز الاستقلابية في العضلة القلبية، وأنهما يوفران حماية متساوية لعضلة القلب في أثناء جراحة المجازات الإكليلية الروتينية.

قائمة المراجع

1.Jennings RB, Reimer KA. Lethal myocardial ischemic injury. Am J Pathol. 1981;102:241–55.

2. Werns SW, Shea MJ, Lucchesi BR. Free radicals and myocardial injury: Pharmacologic implications. Circulation. 1986;74:1– 5.
3. Ohkado A, Cao-Danh H, Sommers KE, del Nido PJ. Evaluation of highly buffered low-calcium solution for long-term preservation of the heart: Comparison with the University of Wisconsin solution. J Thorac Cardiovasc Surg. 1994;108:762 –71.
4. Chambers DJ, Hearse DJ. Developments in cardioprotection: Polarized arrest as an alternative to depolarized arrest. Ann Thorac Surg. 1999;68:1960 – 6.
5. Rebeyka IM, Axford-Gatley RA, Bush BG, et al. Calcium paradox in an in vivo model of multidose cardioplegia and moderate hypothermia. J Thorac Cardiovasc Surg. 1990;99:475–83.
6. Swanson DK, Pasaoglu I, Berkoff HA, Southard JA, Hegge JO. Improved heart preservation with UW preservation solution. J Heart Transplant. 1988;7:456–67.
7. O'Blenes SB, Friesen CH, Ali A, Howlett S. Protecting the aged heart during cardiac surgery: The potential benefits of del Nido cardioplegia. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;141:762–9.
8. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: A double-edged sword? J Clin Invest. 1985;76:1713–9.
9. Powell WJ, DiBona DR, Flores J. The protective effect of hyperosmotic mannitol in myocardial ischemia and necrosis. Circulation. 1976;54:603 –15.
10. Larach DR, Solina AR. Cardiovascular drugs. In: Hensley FA, Martin DE, eds. A Practical Approach to Cardiac Anesthesia. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company; 1995:32–95.
11. Iseri LT, French JH. Magnesium: Nature's physiologic calcium blocker. Am Heart J. 1984;108:188–93.
12. Brown PS, Holland FW, Parenteau GL, Clark RE. Magnesium ion is beneficial in hypothermic crystalloid cardioplegia. Ann Thorac Surg. 1991;51:359–67.
13. del Nido PJ, Wilson GJ, Mickle DAG, et al. The role of cardioplegic solution buffering in myocardial protection. J Thorac Cardiovasc Surg. 1985;89:689–99.
14. Rovetto MJ, Lamberton WF, Neely JR. Mechanisms of glycolytic inhibition in ischemic rat hearts. Circ Res. 1975;37:742–51.
15. Guyton RA. The myocardium: Physiology and protection during cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. In: Mora CT, ed. Cardiopulmonary

Bypass. New York: Springer-Verlag; 1995:21–39.
16. Dobson GP, Jones MW. Adenosine and lidocaine: A new concept in nondepolarizing surgical myocardial arrest, protection, and preservation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;127:794–805.
17. O'Brien JD, Howlett SE, Burton HJ, O'Blenes SB, Litz DS, Friesen CLH. Pediatric cardioplegia strategy results in enhanced calciummetabolism
and lower serum troponin T.Ann Thorac Surg. 2009;87:1517–24.
18. Suaudeau J, Shaffer B, Dagget WM, Austen WG, Erdman AJ. Role of procaine and washed red cells in the isolated dog heart perfused at 5 degrees C. J Thorac Cardiovasc Surg. 1982;84:886–96.
19. Amark K, Berggren H, Bjork K, et al. Blood cardioplegia provides superior protection in infant cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2005;80:989–94.
20. Caputo M, Modi P, Imura H, et al. Cold blood versus cold crystalloid cardioplegia for repair of ventricular septal defects in pediatric heart surgery: a randomized controlled trial.Ann Thorac Surg. 2002;74:530–4.
21. Chambers DJ. Polarization and myocardial protection. Curr Opin Cardiol. 1999;14:495–500.

22.Taegtmeyer H. Energy-Metabolism of the Heart - from Basic Concepts to Clinical-Applications. Current Problems in Cardiology. 1994; 19:61–113.

23.McDonald TF, Macleod DP. Metabolism and Electrical-Activity of Anoxic Ventricular Muscle. Journal of Physiology-London. 1973; 229:559–582.

24.Nishimura M, Tanaka H, Homma N, Matsuzawa T, Watanabe Y. Ionic mechanisms of the depression of automaticity and conduction in the rabbit atrioventricular node caused by hypoxia or metabolic inhibition and protective action of glucose and valine. The American Journal of Cardiology. 1989; 64:J24–J28.

25. Morena H, Janse MJ, Fiolet JWT, Krieger WJG, Crijns H, Durrer D. Comparison of the Effects of Regional Ischemia, Hypoxia, Hyperkalemia, and Acidosis on Intracellular and Extracellular Potentials and Metabolism in the Isolated Porcine Heart. Circulation Research. 1980; 46:634–646. [PubMed: 7363413]
26. Liedtke AJ. Alterations of Carbohydrate and Lipid-Metabolism in the Acutely Ischemic Heart. Progress in Cardiovascular Diseases. 1981; 23:321–336. [PubMed: 7012926]
27. Weiss JN, Lamp ST. Glycolysis Preferentially Inhibits Atp-Sensitive K+ Channels in Isolated Guinea-Pig Cardiac Myocytes. Science. 1987; 238:67–69. [PubMed: 2443972]

28. Elliott AC, Smith GL, Allen DG. Simultaneous measurements of action potential duration and intracellular ATP in isolated ferret hearts exposed to cyanide. Circulation Research. 1989; 64:583–591. [PubMed: 2917382]
29. Bing RJ, Siegel A, Ungar I, Gilbert M. Metabolism of the human heart II. Studies on fat, ketone and amino acid metabolism. American Journal of Medicine. 1954; 16:504–515. [PubMed: 13148192]
30. Bing RJ. Cardiac Metabolism. Physiological Reviews. 1965; 45:171–213. [PubMed: 14302909]
31. Kodde IF, van der Stok J, Smolenski RT, de Jong JW. Metabolic and genetic regulation of cardiac energy substrate preference. Comp Biochem Phys A-Mol Int. 2007; 146:26–39.
32. Rennie MJ, Bowtell JL, Bruce M, Khogali. SEO Interaction between glutamine availability and metabolism of glycogen, tricarboxylic acid cycle intermediates and glutathione. Journal of Nutrition. 2001; 131:2488S–2490S. [PubMed: 11533298]
33. Sambandam N, Lopaschuk GD, Brownsey RW, Allard MF. Energy metabolism in the hypertrophied heart. Heart Fail Rev. 2002; 7:161–173. [PubMed: 11988640]
34. Taegtmeyer H, Goodwin GW, Doenst T, Frazier OH. Substrate Metabolism as a Determinant for Postischemic Functional Recovery of the Heart. The American Journal of Cardiology. 1997; 80:3A–10A.
35. Sorokina N, O'Donnell JM, McKinney RD, Pound KM, Woldegiorgis G, LaNoue KF, Ballal K, Taegtmeyer H, Buttrick PM, Lewandowski ED. Recruitment of Compensatory Pathways to Sustain Oxidative Flux With Reduced Carnitine Palmitoyltransferase I Activity Characterizes Inefficiency in Energy Metabolism in Hypertrophied Hearts. Circulation. 2007; 115:2033–2041. [PubMed: 17404155]
36. Huang Y, Zhou M, Sun H, Wang Y. Branched-chain amino acid metabolism in heart disease: anepiphenomenon or a real culprit? Cardiovascular Research. 2011; 90:220–223. [PubMed:21502372]
37. Taegtmeyer H, Harinstein ME, Gheorghiade M. More than bricks and mortar: Comments on protein and amino acid metabolism in the heart. American Journal of Cardiology. 2008; 101(Supp S):3E–7E. [PubMed: 18243856]
38. Wischmeyer PE, Jayakar D, Williams U, Singleton KD, Riehm J, Bacha EA, Jeevanandam V, Christians U, Serkova N. Single dose of glutamine enhances myocardial tissue metabolism, glutathione content, and improves myocardial function after ischemia-reperfusion injury. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2003; 27:396–403. [PubMed: 14621120]

39. Bolotin G, Raman J, Williams U, Bacha E, Kocherginsky M, Jeevanandam V. Glutamine Improves Myocardial Function Following Ischemia-Reperfusion Injury. Asian Cardiovascular Thoracic Annals. 2007; 15:463–467. [PubMed: 18042768]
40. Stottrup NB, Kristiansen SB, Lofgren B, Hansen BF, Kimose HH, Botker HE, Nielsen TT. Lglutamate and glutamine improve haemodynamic function and restore myocardial glycogen content during postischaemic reperfusion: A radioactive tracer study in the rat isolated heart. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2006; 33:1099–1103. [PubMed:17042921]
41. Liu J, Marchase RB, Chatham JC. Glutamine-induced protection of isolated rat heart from ischemia/reperfusion injury is mediated via the hexosamine biosynthesis pathway and increased protein O-GlcNAc levels. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2007; 42:177–185. [PubMed: 17069847]
42. Mudge GH, Mills RM, Taegtmeyer H, Gorlin R, Lesch M. Alterations of Myocardial Amino-Acid Metabolism in Chronic Ischemic Heart-Disease. Journal of Clinical Investigation. 1976; 58:1185– 1192. [PubMed: 993339]
43. .chwartz RG, Barrett EJ, Francis CK, Jacob R, Zaret BL. Regulation of Myocardial Amin-Acid Balance in the Conscious Dog. Journal of Clinical Investigation. 1985; 75:1204–1211. [PubMed:
44. . Taegtmeyer H, Peterson MB, Ragavan VV, Ferguson AG, Lesch M. De novo alanine synthesis inisolated oxygen-deprived rabbit myocardium. Journal of Biological Chemistry. 1977; 252:5010–5018. [PubMed: 17612]
45. . Peuhkurinen KJ, Takala TES, Nuutinen EM, Hassinen IE. Tricarboxylic-Acid Cycle Metabolites During Ischemia in Isolated Perfused Rat-Heart. American Journal of Physiology. 1983; 244:H281–H288. [PubMed: 6824095]
46. . Williams IH, Sugden PH, Morgan HE. Use of aromatic amino acids as monitors of proteinturnover. AJP - Endocrinology and Metabolism. 1981; 240:E677–E681.
47. Morgan HE, Earl DCN, Broadus A, Wolpert EB, Giger KE, Jefferson LS. Regulation of ProteinSynthesis in Heart Muscle. I. Effect of amino acid levels on protein synthesis. Journal ofBiological Chemistry. 1971; 246:2152–2162. [PubMed: 5555564]
48. . Lomivorotov VV, Efremov SM, Shmirev VA, Ponomarev DN, Lomivorotov VN, Karaskov AM.Glutamine Is Cardioprotective in Patients with Ischemic Heart Disease followingCardiopulmonary Bypass. Heart Surgery Forum. 2011; 14:E384–E388. [PubMed: 22167767]

49.. Cohen DM, Guthrie PH, Gao XL, Sakai R, Taegtmeyer H. Glutamine cycling in isolated working rat heart. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2003; 285:E1312–E1316. [PubMed: 12944323]
50.. Julia P, Young HH, Buckberg GD, Kofsky ER, Bugyi HI. Studies of myocardial protection in theimmature heart. II. Evidence for importance of amino acid metabolism in tolerance to ischemia.Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1990; 100:888–895. [PubMed: 2246911]
51.. Opie LH. Metabolic-Regulation in Ischemia and Hypoxia - Effects of Anoxia and RegionalIschemia on Metabolism of Glucose and Fatty-Acids. Cardiovasc Res. 1976; 38:52–74.
52.. Neely JR, Morgan HE. Relationship Between Carbohydrate and Lipid-Metabolism and EnergyBalance of Heart-Muscle. Annual Review of Physiology. 1974; 36:413–459.
53.. Rupert BE, Segar JL, Schutte BC, Scholz TD. Metabolic adaptation of the hypertrophied heart:Role of the malate/aspartate and alpha-glycerophosphate shuttles. Journal of Molecular andCellular Cardiology. 2000; 32:2287–2297. [PubMed: 11113004]
54.. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial Substrate Metabolism in the Normal andFailing Heart. Physiological Reviews. 2005; 85:1093–1129. [PubMed: 15987803]
55. Opie LH. Cardiac Metabolism - Emergence, Decline, and Resurgence .2. Cardiovascular Research.1992; 26:817–830. [PubMed: 1451158]
56.. Suleiman MS, Dihmis WC, Caputo M, Angelini GD, Bryan AJ. Changes in myocardialconcentration of glutamate and aspartate during coronary artery surgery. AJP - Heart andCirculatory Physiology. 1997; 272:H1063–H1069.
57.. Williams H, King N, Griffiths EJ, Suleiman MS. Glutamate-loading stimulates metabolic flux and improves cell recovery following chemical hypoxia in isolated cardiomyocytes. Journal ofMolecular and Cellular Cardiology. 2001; 33:2109–2119. [PubMed: 11735258]
58.. Todorova V, Vanderpool D, Blossom S, Nwokedi E, Hennings L, Mrak R, Klimberg VS. Oralglutamine protects against cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in experimental rats through increase of cardiac glutathione. Nutrition. 2009; 25:812–817. [PubMed: 19251394]
59.. Engel JM, Muhling J, Kwapisz M, Heidt M. Glutamine administration in patients undergoing cardiac surgery and the influence on blood glutathione levels. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2009; 53:1317–1323. [PubMed: 19681775]

60. . McGuinness J, Neilan TG, Cummins R, Sharkasi A, Bouchier-Hayes D, Redmond JM. Intravenous Glutamine Enhances COX-2 Activity Giving Cardioprotection. Journal of Surgical Research. 2009; 152:140–147. [PubMed: 18708191]
61. . Hissa MN, Vasconcelos RCd, Guimarães SB, Silva RP, Garcia JHP, Vasconcelos PRLd. Preoperative glutamine infusion improves glycemia in heart surgery patients. Acta Cirurgica Brasileira. 2011; 26:77–81. [PubMed: 21971663]
62. . Dinkelborg LM, Kinne RKH, Grieshaber MK. Transport and metabolism of L-glutamate during oxygenation, anoxia, and reoxygenation of rat cardiac myocytes. American Journal Of PhysiologyHeart And Circulatory Physiology. 1996; 39:H1825–1832.
63. . Malandro MS, Kilberg MS. Molecular biology of mammalian amino acid transporters. AnnualReview Of Biochemistry. 1996; 65:305–336
64. . Razeghi P, Sharma S, Ying J, Li YP, Stepkowski S, Reid MB, Taegtmeyer H. Atrophic remodeling of the heart in vivo simultaneously activates pathways of protein synthesis and degradation Circulation. 2003; 108:2536–2541. [PubMed: 14610007]
65. . Schelbert HR, Phelps ME, Huang SC, Macdonald NS, Hansen H, Kuhl DE. N-13 Ammonia As AnIndicator of Myocardial Blood-Flow. Circulation. 1981; 63:1259–1272. [PubMed: 7226473]
66. . Burgess SC, Babcock EE, Jeffrey FMH, Sherry AD, Malloy CR. NMR indirect detection of glutamate to measure citric acid cycle flux in the isolated perfused mouse heart. FEBS Letters 2001; 505:163–167. [PubMed: 11557062]
67. . Noguchi Y, Young JD, Aleman JO, Hansen ME, Kelleher JK, Stephanopoulos G. Effect ofanaplerotic fluxes and amino acid availability on hepatic lipoapoptosis. Journal of BiologicalChemistry. 2009; 284:33425–33436. [PubMed: 19758988]
68. Enders JR, Goodwin CR, Marasco CC, Seale KT, Wikswo JP, Mclean JA. Advanced structural Mass Spectrometry for Systems biology: Pulling the Needles from Haystacks. Spectroscopy Supp - Current Trends in Mass Spectrometry. Jul.2011 :18–23.
69. . Enders, JR.; Kliman, M.; Sundarapandian, S.; Mclean, JA. Peptide and Protein Mass Spectrometryin Drug Discovery. Gross, ML.; Chen, G.; Pramanik, B., editors. J. Wiley & Sons; 2011. p. 139-174.
70. . Enders JR, Marasco CC, Kole A, Nguyen B, Sundarapandian S, Seale KT, Wikswo JP, Mclean JA. Towards monitoring real-time

cellular response using an integrated microfluidics-MALDI/NESIion mobility-mass spectrometry platform. IET Systems Biology. 2010; 4:416–427. [PubMed:21073240]

71. . Goodwin CR, Fenn LS, Derewacz DK, Bachmann BO, McLean JA. Structural Mass Spectrometry:Rapid Methods for Separation and Analysis of Peptide Natural Products. Journal of NaturalProducts. 2012; 75:48–53. [PubMed: 22216918]
72. Kerr TJ, McLean JA. Peptide quantitation using primary amine selective metal chelation labels for mass spectrometry. Chemical Communications. 2010; 46:5479–5481. [PubMed: 20407678]
73. . Marzilli M, Affinito S. Evidence of efficacy of metabolic agents. Heart and metabolism. 2005; 27:21–23.
74. . Marzilli M. Trimetazidine: a metabolic agent for the treatment of stable angina. European Heart Journal Supplements. 2001; 3:O12–O15.
75. . Lee J, Niederer S, Nordsletten D, Le Grice I, Smail B, Kay D, Smith N. Coupling ontraction, excitation, ventricular and coronary blood flow across scale and physics in the heart. Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series A. 2009; 367:2311–2331. [PubMed: 19414457]
76. . Niederer SA, Fink M, Noble D, Smith NP. A meta-analysis of cardiac electrophysiology computational models. Experimental Physiology. 2009; 94:486–495. [PubMed: 19139063]
77. . Fink M, Niederer SA, Cherry EM, Fenton FH, Koivum ki JT, Seemann G, Thul R, Zhang H,Sachse FB, Beard D, Crampin EJ, Smith NP. Cardiac cell modelling: Observations from the heartof the cardiac physiome project. Progress in Biophysics and Molecular Biology. 2011; 104:2–21.[PubMed: 203033
78. Narain Moorjani, Nicola Viola, Sunil K.Ohri: Key Questions in Cardiac Surgery. tfm Publishing Limited, Castle Hill Barns, Harley, Nr Shrewsbury, SY5 6LX 2011, Chapter 2,11.
79. Imura H, Suleiman MS. Cardioprotection of neonatal heart using normothermic hyperkalaemia: the importance of delivery and terminal cardioplegia. Mol Cell Biochem. 2008; 310:1-9.
80. Tritto FP, Inserte J, Garcia-Dorado D, Ruiz-Meana M, Soler-Soler J. Sodium/hydrogen exchanger inhibition reduces myocardial reperfusion edema after normothermic cardioplegia. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998; 115:709-15.
81. Govindapillai A, Hua R, Rose R, Friesen CH, O'Blenes SB. Protecting the aged heart during cardiac surgery: use of del Nido cardioplegia provides superior functional recovery in isolated hearts. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013; 146:940-8.
82. Lazar HL. del Nido cardioplegia: Passing fad or here to stay? J Thorac Cardiovasc Surg 2018; 155:1009-10.

83. Ota T, Yerebakan H, Neely RC, et al: Short-term outcomes in adult cardiac surgery in the use of del Nido cardioplegia solution. Perfusion 2016; 31:27-33.
84. Harvey B, Shann KG, Fitzgerald D, et al: International pediatric perfusion practice: 2011 survey results. J Extra Corpor Technol 2012; 44:186-193.
85. Ad N, Holmes SD, Massimiano PS, Rongione AJ, Fornaresio LM, Fitzgerald D. The use of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: a prospective randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018; 155:1011-8.
86. Schutz A, Zhang Q, Bertapelle K, et al. Del Nido cardioplegia in coronary surgery: a propensity-matched analysis. Interact CardioVasc Thorac Surg 2020; 30:699-705.
87. Caputo M, Bryan AJ, Calafiore AM, Suleiman MS, Angelini JD. Intermittent antegrade hyperkalaemic warm blood cardioplegia supplemented with magnesium prevents myocardial substrate derangement in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Eu J Cardiothorac Surg 1998; 14:596-601
88. Suleiman MS, Halestrap AP, Griffiths EJ. Mitochondria: a target for myocardial protection. Pharmacol Ther. 2001; 89:29-46.
89. Venturini A, Ascione R, Lin H, Polesel E, Angelini GD, Suleiman MS. The importance of myocardial amino acids during ischemia and reperfusion in dilated left ventricle of patients with degenerative mitral valve disease. Mol Cell Biochem 2009; 330:63-70.
90. Schaffer SW, Solodushko V, Kakhniashvili D. Beneficial effect of taurine depletion on osmotic sodium and calcium loading during chemical hypoxia. Am J Physiol Cell Physiol 2002; 282:C1113-20.
91. Suleiman MS, Chapman RA. Changes in the principal free intracellular amino acids in the Langendorff perfused guinea pig heart during arrest with calcium-free or high potassium media. Cardiovasc Res. 1993; 27:1810-4.
92. Lotto AA, Ascione R, Caputo M, Bryan AJ, Angelini GD, Suleiman MS. Myocardial protection with intermittent cold blood during aortic valve operation: antegrade versus retrograde delivery. Ann Thorac Surg. 2003; 76:1227-33.
93. Suleiman MS, Moffatt AC, Dihmis WC, et al. Effect of ischaemia and reperfusion on the intracellular concentration of taurine and glutamine in the hearts of patients undergoing coronary artery surgery. Biochim Biophys Acta 1997; 1324:223-31.
94. Rennie MJ, Bowtell JL, Bruce M, Khogali SE. Interaction between glutamine availability and metabolism of glycogen, tricarboxylic acid cycle intermediates and glutathione. J Nutr 2001;131(9 Suppl):2488S-90S.

95. Calafiore AM, Pelini P, Foschi M, Di Mauro M. Intermittent Antegrade Warm Blood Cardioplegia: What Is Next? Thorac Cardiovasc Surg 2020; 68:232-234.
96. Suleiman MS, Rodrigo GC, Chapman RA. Interdependence of intracellular taurine and sodium in guinea pig heart. Cardiovasc Res 1992; 26:897-905.
97. Chapman RA, Suleiman MS, Earm YE. Taurine and the heart. Cardiovasc Res. 1993; 27:358-63.
98. Suleiman MS, Dihmis WC, Caputo M, Angelini GD, Bryan AJ. Changes in myocardial concentration of glutamate and aspartate during coronary artery surgery. Am J Physiol 1997; 272(3 Pt 2):H1063-9.
99. Schaffer SW, Allo S, Mozaffari M. Potentiation of myocardial ischemic injury by drug-induced taurine depletion. Adv Exp Med Biol 1987; 217:151-8.
100. Suleiman MS. New concepts in the cardioprotective action of magnesium and taurine during the calcium paradox and ischaemia of the heart. Magnes Res. 1994; 7:295-312.
101. Ascione R, Gomes WJ, Angelini GD, Bryan AJ, Suleiman MS. Warm blood cardioplegia reduces the fall in the intracellular concentration of taurine in the ischaemic/reperfused heart of patients undergoing aortic valve surgery. Amino Acids. 1998; 15:339-50.
102. Sorabella RA, Akashi H, Yerebakan H, et al. Myocardial protection using del Nido cardioplegia solution in adult reoperative aortic valve surgery. J Card Surg. 2014; 29:445-9.
103. Yerebakan H, Sorabella RA, Najjar M, et al: Del Nido cardioplegia can be safely administered in high-risk coronary artery bypass grafting surgery after acute myocardial infarction: A propensity matched comparison. J Cardiothorac Surg 2014; 9:141.
104. Timek T, Willekes C, Hulme O, et al: Propensity matched analysis of del Nido cardioplegia in adult coronary artery bypass grafting: Initial experience with 100 consecutive patients. Ann Thorac Surg 2016; 101:2237-2241.
105. Li Y, Lin H, Zhao Y, et al. Del Nido cardioplegia for myocardial protection in adult cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. ASAIO J. 2018; 64:360-7.
106. An KR, Rahman IA, Tam DY, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of del Nido Versus Conventional Cardioplegia in Adult Cardiac Surgery. Innovations 2019; 14:385-393.
107. O'Blenes SB, Friesen CH, Ali A, Howlett S. Protecting the aged heart during cardiac surgery: the potential benefits of del Nido cardioplegia. J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 141:762-770.
108. Corvera JS, Kin H, Dobson GP, et al. Polarized arrest with

warm or cold adenosine/lidocaine blood cardioplegia is equivalent to hypothermic potassium blood cardioplegia. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005; 129:599-606.

109. Temizturk Z, Azboy D, Uysal A. The Effects of Amino Acids Enriched Del Nido Cardioplegia on Myocardial Leucocyte Accumulation and Ventricular Functions in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. Heart Surg Forum 2021; 24:E038-E047.
110. Pisarenko OI. Mechanisms of myocardial protection by amino acids: facts and hypotheses. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1996; 23:627-33.
111. Lewis M, Littlejohns B, Lin H, Angelini GD, Suleiman MS. Cardiac taurine and principal amino acids in right and left ventricles of patients with either aortic valve stenosis or coronary artery disease: the importance of diabetes and gender. Springerplus 2014; 13:523.
112. Duman U, Dogan OF. Transient beneficial effects of glutamate-aspartate-enriched cardioplegia on ventricular functions in coronary artery bypass grafting. J Card Surg 2006; 21:523-5.

الملاحق

الملحق (1): نموذج الموافقة المستنيرة

جامعة دمشق

كلية الطب

لجنة أخلاقيات البحث العلمي

الاسم: ..... السن: ..... تاريخ الميلاد..... :

الموافقة المستنيرة للبحث العلمي

"تغيّرات الحموض الأمينية الحرة داخل خلايا العضلة القلبية وانعكاساتها السريرية عند استعمال محلول Calafiore أو محلول del Nido لحماية العضلة القلبية أثناء عمليات زرع المجازات الإكليلية عند البالغين"

(دراسة استباقية تداخلية مضبوطة معشاة) ·

الخلفية العلمية والهدف من البحث والنتائج المتوقعة:

- مريضـ(نا/تنا) العزيز/ة، تقوم كلية الطب البشري في جامعة دمشق بإجراء دراسة علمية، على طرق تحسين نتائج عمليات زرع المجازات الإكليلية وسيتم خلال الفترة بين2021/7/15 و2022/7/1إشراك كافة المرضى اللذين يخضعون لعمليات زرع المجازات الإكليلية في المشفى ومقارنة طريقتين مُعتَمدتين عالمياً لحماية العضلة القلب أثناء العمل الجراحي، يمكن لهذه الدراسة أن تفتح آفاق كبيرة في المستقبل لإدخال تحسينات على الطرق الحالية لعمليات القلب الجراحية، في حال موافقتك على المشاركة في هذه الدراسة، سيتم دراسة الانعكاسات السريرية، والمخبرية والكيمائية الخلوية عند استخدام محلولين مختلفين لحماية العضلة القلبية، حيث سيتم أثناء العمل الجراحي آخذ عينات نسيجية ودموية من المرضى وحفظها لتحليلها في المستقبل، ولن تشتمل هذه الدراسة على إدخال أو تغيير أو

تعديل أو إضافة على الطرق الجراحية المعتمدة في مشفى جراحة القلب الجامعي، وهي نفسها التي تعتمد في أفضل المشافي العالمية.

- لن يتعرض أي مريض أثناء هذه الدراسة لآية خطورة بسبب الدراسة، وسيتم إجراء العملية الجراحية بأفضل التقنيات وبأيدي أساتذة متخصصين من أعضاء الهيئة التدريسية من جامعة دمشق لضمان تقديم أفضل الظروف لنجاح العمل الجراحي، كما هي الحال دوما في مشفانا.
- سوف تعامل معلوماتك بسرية تامة، ولن يطلع على معلوماتك سوى الباحث الرئيس، من حقك الانسحاب من البحث في أي وقت ودون ذكر الأسباب.

عند وجود أي استفسار لديك يمكنك التواصل مع:

- مقدم البحث: د. عبد الهادي محمود مصا رقم الهاتف 0947565322
- المشرف على البحث: أ. م. د. محمد بشار عزت

اقر أنني اطلعت وفهمت الإجراءات التي ستتم من خلال البحث ووافقت عليها:

اسم المريض: التاريخ:

التوقيع/ البصمة:

ملاحظات:

1. من حق المتطوع الحصول على صورة عن هذا الإقرار.
2. هذا البحث توطئة لرسالة دكتوراه.

الملحق (2) استمارة المريض المشارك في البحث

"تغيّرات الحموض الأمينية الحرة داخل خلايا العضلة القلبية وانعكاساتها السريرية عند استعمال محلول Calafiore أو محلول del Nido لحماية العضلة القلبية أثناء عمليات زرع المجازات الإكليلية عند البالغين"

البيانات الشخصية والمتغيرات قبل الجراحة

الاسم الثلاثي		العمر		رقم الاضبارة	رمز المريض
الجنس		الوزن		رقم الهاتف	
الطول		العنوان			
تخطيط القلب الكهربائي			الايكو القلبي قبل الجراحة		

المتغيرات أثناء العمل الجراحي

زمن الدارة(دقيقة)		زمن ملقط الأبهر(دقيقة)		عدد المجازات	
المحلول الشال المستخدم		دم كامل		البلازما	
الصفيحات		كريات فقط		الحاجة للصدمة الكهربائية	
الدواعم	الادرينالين	النور ادرينالين	الدوبوتامين	الدوبامين	الميرنينون
الجرعة مل /سا					
المدة حتى الإيقاف (سا)					
الدعم الميكانيكي			المدة حتى الإيقاف		
ملاحظات					

المتغيرات بعد العمل الجراحي وحتى التخرج

مدة التهوية الآلية (سا)		مدة الإقامة في وحدة العناية المشددة (سا)		العودة للعمليات	السبب
حجم النز عبر المفجر حتى نزعه (مل)					
نقل الدم	دم كامل	كريات	بلازما	صفيحات	
العدد					
الدعم	الادرينالين	النورادرينالين	الدوبوتامين	الدوبامين	الميرنينون
الجرعة مل/سا					
المدة حتى الايقاف(سا)					
الدعم الميكانيكي			المدة حتى الإيقاف(سا)		
التبدلات التخطيطية بعد العمل الجراحي			الايكو القلبي قبل التخرج		
الإختلاطات بعد الجراحة	التدبير				
القلبية					
الصدرية					
الانتانية					
العصبية					
مدة الإقامة في المشفى/يوم					

ملاحظات :

.....

.....

.....

.....

المتغيرات المصلية والكيميائية الحيوية

التوقيت	قبل الجراحة	4 سا بعد الجراحة	12 سا بعد الجراحة	24سا بعد الجراحة	48سا يعد الجراحة
CKmb(u/ml)					
TroponineI(ng/ml)					

نتائج الخزعات

الخزعة	الغلوتامين	الغلوتامات	الاسباراجين	الاسبارتات	الألانين	التاورين	اللاكتات	الـATP
A (الشاهد)								
B (نقص التروية)								
C (إعادة التروية)								
التراكيز تقدر بـ مل مول / وزن الخزعة بالغرام								

ملاحظات :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

الملحق (3) تحضير المريض لجراحة زرع المجازات الاكليلية

- قصة سريرية مفصلة تتضمن :

1. (الاسم الثلاثي، اسم الأم، العمر ومكان وتاريخ الميلاد، رقم الهاتف، عنوان السكن الحالي، الوزن، الطول، التدخين، الكحول).
2. الشكاية الحالية.
3. السوابق المرضية.
4. السوابق الدوائية.
5. السوابق الجراحية.
6. السوابق التحسسية.

- الاستقصاءات الشعاعية والمخبرية:

1. صورة صدر خلفية أمامية بوضعية الوقوف.
2. تخطيط القلب الكهربائي.
3. إيكو دوبلر للشرايين السباتية.
4. إيكو دوبلر قلب.
5. تقرير ومقاطع القثطرة القلبية.
6. إيكو دوبلر لأوردة الطرفين السفليين في حال الشك بوجود دوالي طرفين سفليين.
7. تعداد عام مع صيغة وزمرة دموية.

8. درجة سكر الدم، وظائف الكلية (بولة، كرياتينين)، وظائف الكبد (ALT,AST)، الشحوم الثلاثية، الكوليسترول (Total, LDL, HDL)، حمض البول، الخمائر القلبية (Troponin I & T, CKmb).
9. وظائف الدرق في حال الشك بوجود أعراض أو علامات أو قصة معالجة دوائية أو جراحية للدرق >
10. وظائف التخثر (PT, PTT, INR)، زمن النزف.
11. الأضداد المناعية لنفي الإصابة بالتهاب كبد (A, C).

- إجراء الاستشارات الاختصاصية في حال تطلب الأمر ذلك (صدرية، غدية، هضمية،.....الخ).
- إيقاف الأدوية التالية قبل الجراحة:

1. مضادات التصاق الصفيحات (الغلوبيدوغريل) قبل خمس أيام من الجراحة.
2. الأسبرين يتم الاستمرار به حتى يوم الجراحة.
3. مضادات فيتامين K (الوارفارين) قبل 3 أيام من الجراحة حتى عودة INR طبيعي 1.

- الصيام قبل 8 ساعات من العمل الجراحي، الحلاقة صباح العمل الجراحي (الصدر حتى السرة، العانة والمغبنين، الوجه الأمامي والأنسي والخلفي للساقين والفخذين).
- إعطاء جرعة من الصادات الوقائية قبل الشق الجراحي بنصف ساعة والاستمرار بالصادات حتى 48 ساعة بعد الجراحة للحالات غير المختلطة.

ملحق (4) الدراسة الإحصائية مع المخططات التوضيحية

جدول ( ) المتوسطات والحد الأدنى والأعلى مع اختبار Friedman.test للعينات صغيرة الحجم

D		Mean(min – max)	Chi-square	p.valu	الدلالة
Taurine	A	3.087 (1.359-4.879)	1.400	0.497	NA
	B	3.761 (2.575-5.334)			
	C	3.761 (2.575-5.334)			
Glutamine	A	6.021(2.688-11.240)	2.400	0.301	NA
	B	7.516 (5.831-11.862)			
	C	6.885(2.497-11.064)			
Glutamic acid	A	3.964(1.791-6.286)	1.400	0.497	NA
	B	4.290(1.913-7.390)			
	C	3.231 (1.566-5.656)			
Alanine	A	1.224 (0.363-2.200)	12.200	0.002	SIg
	B	2.457(0.632-3.715)			
	C	2.432(1.198-3.166)			
Lysine	A	5.603(1.347-18.024)	0.800	0.670	NA
	B	4.788(2.378-8.413)			
	C	3.963(2.721-5.776)			
Glycine	A	0.280 (0.185-0.859)	1.00	0.607	NA
	B	0.423(0.164-1.616)			
	C	0.263(0.193-0.572)			
Ornithine	A	0.490 (0.290-0.890)	1.200	0.547	NA

	B	0.322(0.214-0.491)			
	C	0.340(0.174-0.600)			
Lactic acid	A	118.58(53-370)	9.800	0.007	SIg
	B	178(86-307)			
	C	98.3 (65-215)			

تبين من الجدول عدم وجود فروق دالة إحصائيا بين (A,B,C) في مختلف أزمنة الدراسة حيث تراوحت قيم P.valu بين(0.764 – 0.082) وجميعها > 0.05 باستثناء (Lactic acid و Alanine) حيث بلغت قيمة p.valu على التوالي

(0.007, 0.002)< من 0.05 وقد كانت الفروق بين A و B عند p.valu (0.002) وبين A و C (0.005) من خلال نتائج أقل فرق دال.

جدول ( ) المتوسطات والحد الأدنى والأعلى مع اختبار Friedman.test للعينات صغيرة الحجم

C		Mean(min – max)	Chi-square	p.valu	الدلالة
Taurine	A	2.358 (1.140-4.874)	6.200	0.045	SIg
	B	4.910 (2.953-7.921)			
	C	3.854 (1.154-7.427)			
Glutamine	A	4.224 (2.133-9.867)	4.200	0.122	NA
	B	6.659 (2.469-13.212)			
	C	5.202 (1.956-10.388)			
Glutamic acid	A	2.086 (0.684-6.274)	2.400	0.301	NA
	B	3.349 (1.048-8.478)			
	C	2.323 (0.462-7.151)			
Alanine	A	1.110 (0.298-2.419)	6.889	0.032	SIg
	B	1.681 (0.700-3.019)			
	C	2.202 (0.554-4.779)			
Lysine	A	5.824(2.428-13.311)	3.800	0.150	NA
	B	4.207 (2.672-6.860)			
	C	3.894 (2.350-5.844)			
Glycine	A	0.395 (0.067-0.718)	0.538	0.764	NA
	B	0.391 (0.105-0.714)			
	C	0.320 (0.141-0.606)			
Ornithine	A	0.495 (0.122-0.933)	0.667	0.717	NA
	B	0.418 (0.129-0.864)			

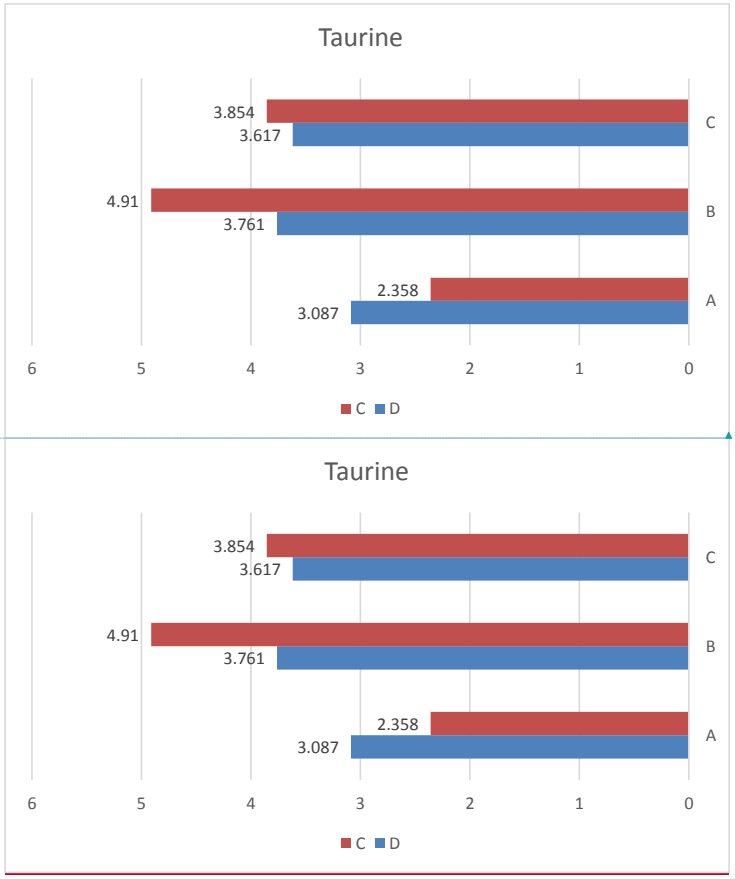
	C	0.360 (0.287-0.487)			
Lactic_acid	A	72.9 (40-113)	5.000	0.082	NA
	B	139.2 (63-225)			
	C	107.7 (53-312)			

تبين من الجدول عدم وجود فروق دالة إحصائيا بين (A,B,C) في مختلف أزمنة الدراسة حيث تراوحت قيم P.valu بين(0.764 – 0.082) وجميعها > 0.05 باستثناء (Taurineو Alanine) حيث بلغت قيمة p.valu على التوالي

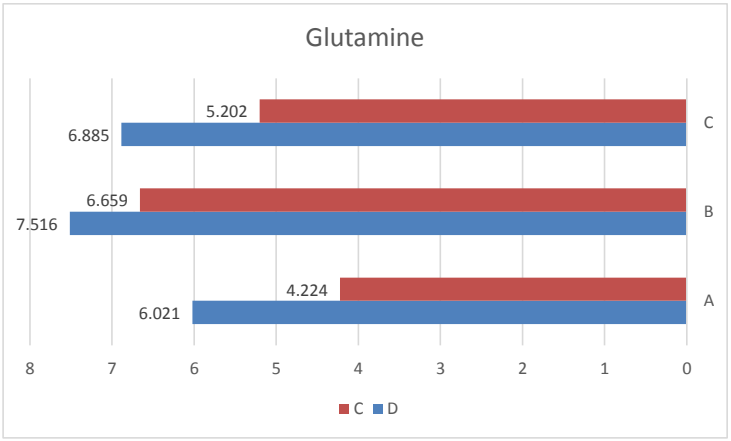
(0.045, 0.032)> من 0.05 وقد كانت الفروق بين A و B عند p.valu (0.042) وبين A و C (0.006) من خلال نتائج أقل فرق دال.

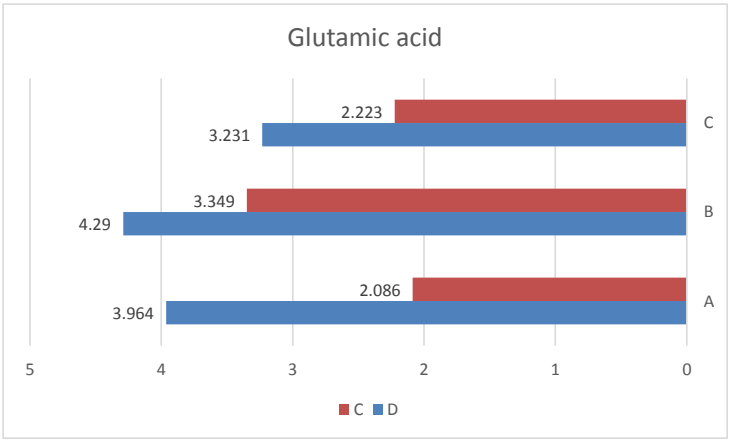
منسّق:الخط: ١٠ نقطة، خط اللغة العربية وغيرها: ١٠ نقطة

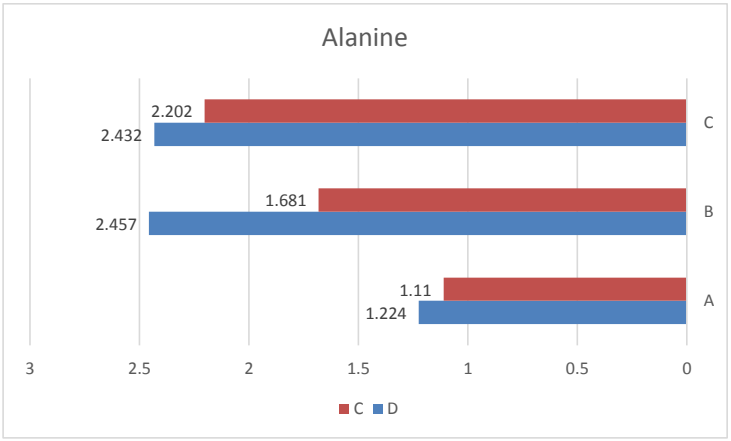
والأشكال البيانية الآتية تبين هذه الفروق:

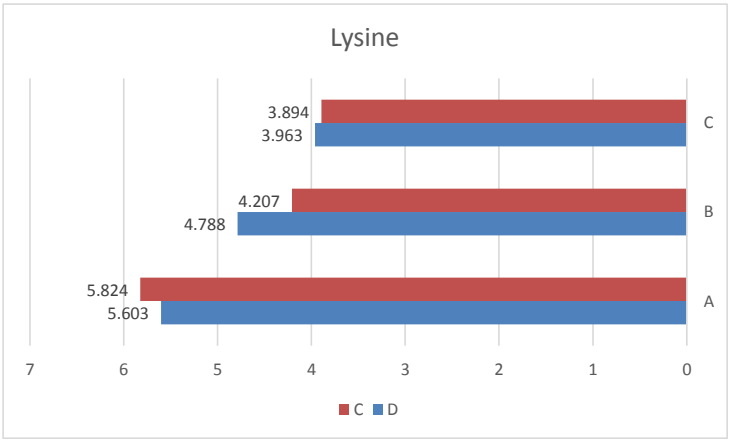


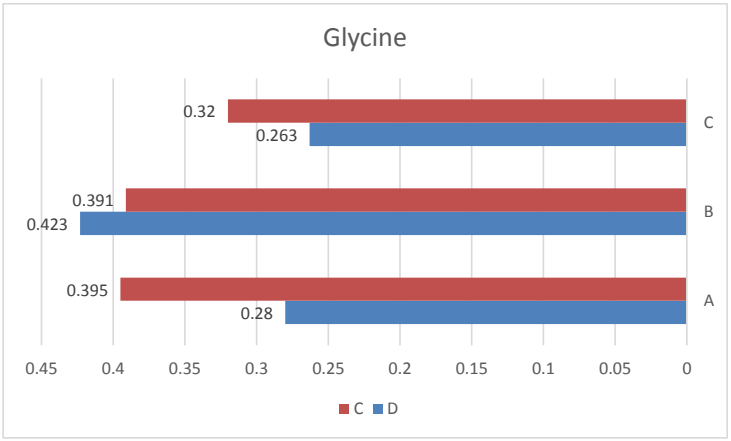
شكل ( ) متوسطات Taurine حسب الطريقتين والزمن

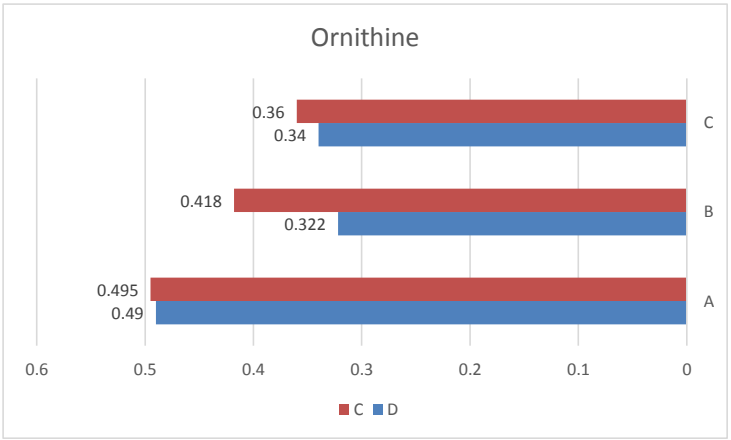

Glutamine
5.202
6.885
C
6.659
7.516
B
4.224
6.021
A
8
7
6
5
4
3
2
1
0
C D

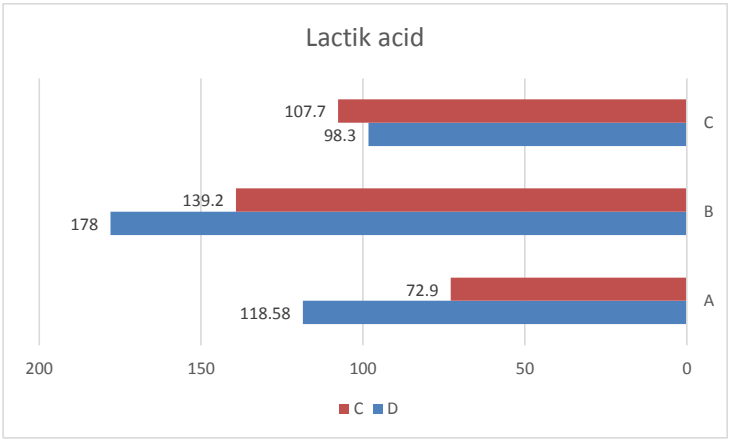

Glutamic acid
2.223
3.231
C
3.349
4.29
B
2.086
3.964
A
5
4
3
2
1
0
C D

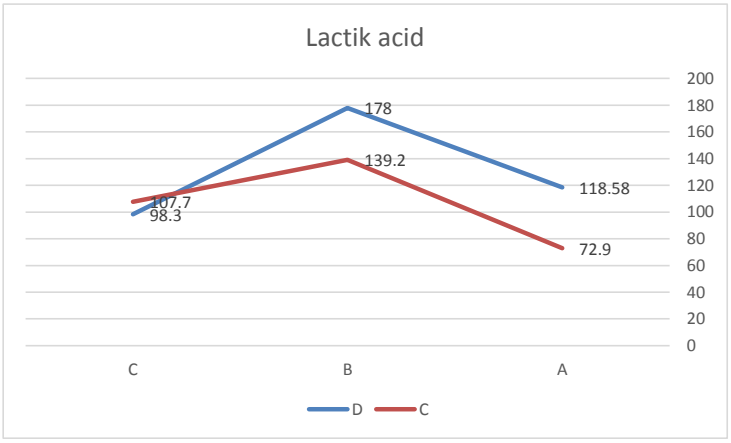

Alanine
2.202
2.432
1.681
2.457
1.11
1.224
C
B
A
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
C D


Lysine
3.894
3.963
4.207
4.788
5.824
5.603
C
B
A
7
6
5
4
3
2
1
0
C D


Glycine
0.32
0.263
C
0.391
0.423
B
0.395
0.28
A
0.45
0.4
0.35
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
C D


Ornithine
0.36
0.34
C
0.418
0.322
B
0.495
0.49
A
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
C D


Lactik acid
107.7
98.3
C
139.2
178
B
72.9
118.58
A
200
150
100
50
0
C D


Lactik acid
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
178
139.2
118.58
107.7
98.3
72.9
C
B
A
D C

لدراسة فرق التغير بين العنصرين تم حساب الفرق بين كل مرحلة لكل من الطريقتين ومن ثم اختبار الفرق للعينات المستقلة كما في الجدول الآتي:

جدول ( ) اختبار Independent Samples Test لدراسة الفروق بين المتوسطات

		متوسط الفروق		p.valu	الدلالة
		D	C		
Taurine	A-B	-0.6684	-2.43611	0.074	NA
	B-C	0.1442	0.881333	0.200	NA
Glutamine	A-B	-1.4949	-2.485	0.479	NA
	B-C	0.6307	1.576222	0.364	NA
Glutamic acid	A-B	-0.3261	-1.22656	0.304	NA
	B-C	1.0586	0.941111	0.875	NA
Alanine	A-B	-1.2332	-0.4525	0.069	NA
	B-C	0.0246	-0.19875	0.511	NA
Lysine	A-B	0.8747	0.785333	0.965	NA

	B-C	0.765	0.673875	0.909	NA
Glycine	A-B	-0.1426	0.0254	0.219	NA
	B-C	0.1525	0.05	0.495	NA
Ornithine	A-B	0.12575	0.078	0.731	NA
	B-C	-0.00133	0.057333	0.404	NA
Lactic acid	A-B	-59.42	-62.6667	0.932	NA
	B-C	79.7	31.66667	0.119	NA

تبين عدم وجود فروق دالة إحصائيا بين جميع المتغيرات حيث كانت قيمة p.valu > 0.05

. فالطريقتين متشابهتين من حيث النتائج.

جدول () اختبار **Sing Test** لدلالة الفروق بين تغيرات القيم

		النسبة المئوية للفروق		p.valu	الدلالة
		D	C		
Taurine	A-B	21.61 -	-67.73	0.041	NA
	B-C	3.98	22.86	0.503	NA
Glutamine	A-B	-24.82	-37.31	0.824	NA
	B-C	9.16	30.40	0.174	NA
Glutamic acid	A-B	-8.23	-58.80	0.503	NA
	B-C	32.76	40.50	0.082	NA
Alanine	A-B	-100.07	-39.09	0.019	Sig
	B-C	1.01	-9.02	0.199	NA
Lysine	A-B	15.61	13.48	0.364	NA

	B-C	19.30	17.30	0.496	NA
Glycine	A-B	-30.53	6.42	0.201	NA
	B-C	42.44	15.60	0.178	NA
Ornithine	A-B	10.25	15.73	0.566	NA
	B-C	-12.16	15.91	0.086	NA
Lactic acid	A-B	-50.11	-85.96	0.012	Sig
	B-C	81.07	29.40	0.035	Sig

من الجدول السابق تبين وجود فرق دال إحصائياً عند Taurine (A – B) بقيمة (0.041) و Alanine (A-B (0.019) p.valu (A - B و B – C) بقيمة (0.035 – 012.0) , (Lactic acid

وهي < من 0.05 ما يؤشر لوجود فروق في هاتين المرحلتين ، وعدم وجود فروق دالة بين المراحل الأخرى.

جدول ( ) اختبار Friedman Test للعينات الصغيرة المتتالية

D	Mean±SD	Chi-square	p.valu	الدلالة
	28.5±13.29	8.28	0.041	SIg
	28.55±11.45			
	16.96±8.86			
	7.94±5.39			

يوجد فرق دال إحصائيا بين هذه المراحل حيث بلغت قيمة p.valu 0.041 وهي أصغر من 0.05 ولمعرفة الفرق لصالح أية مرحلة تم إجراء اختبار الإشارة لمعرفة التغير سالب أم موجب كما في الجدول الآتي:

اختبار Sing test لدلالة الفروق						
الدلالة	p.valu	Z	df	Mean Difference	C	
NA	0.500	−0.674	1	-1.02		4 – 12
Sig	0.043	−2.023	1	−13.04		12 – 24
SIg	0.008	− 2.666	1	−9.02		24 - 48

من الجدول السابق تبين وجود فرق دال إحصائياً عند (24 - 12 و 48 – 24) بقيمة (0.043 – 0.008 – p.valu) وهي < من 0.05 ما يؤشر لوجود فروق في هاتين المرحلتين ، وعدم وجود فروق دالة بين المرحلة الأولى والثانية.

جدول ( ) اختبار Friedman test للعينات الصغيرة المتتالية

الدلالة	p.valu	Chi-square	df	Mean±SD	C
SIg	0.024	9.45	3	30.08±3.08 25.02±10.74 20.48±14.17 6.57±3.24	

يوجد فرق دال إحصائيا بين هذه المراحل حيث بلغت قيمة p.valu 0.024 وهي أصغر من 0.05 ولمعرفة الفرق لصالح أية مرحلة تم إجراء اختبار إشارة لمعرفة التغير سالب أم موجب كما في الجدول الآتي:

اختبار Sing test لدلالة الفروق					
الدلالة	p.valu	Chi-square	df	Mean Difference	C

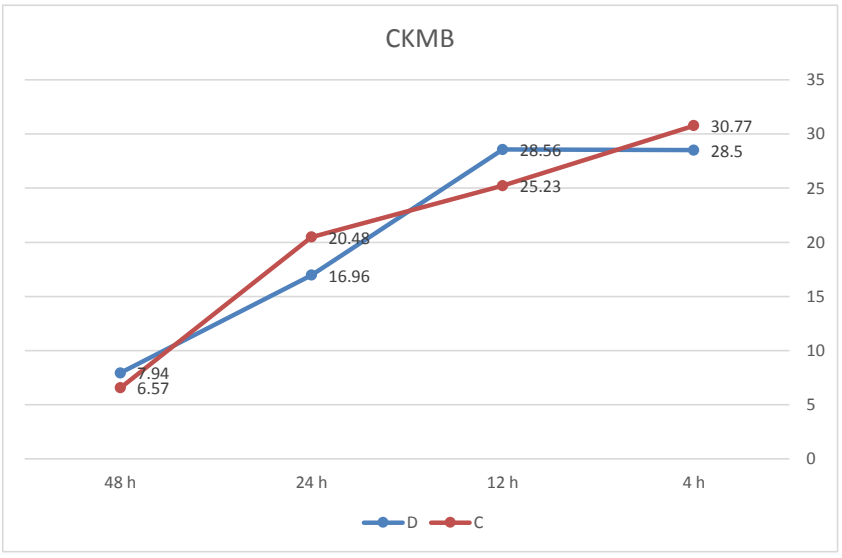
4 – 12		−5.05	1	-0.420	0.674	NA
12 – 24		−4.54	1	-0.840	0.401	NA
24 - 48		−13.91	1	-2.100	0.036	SIg

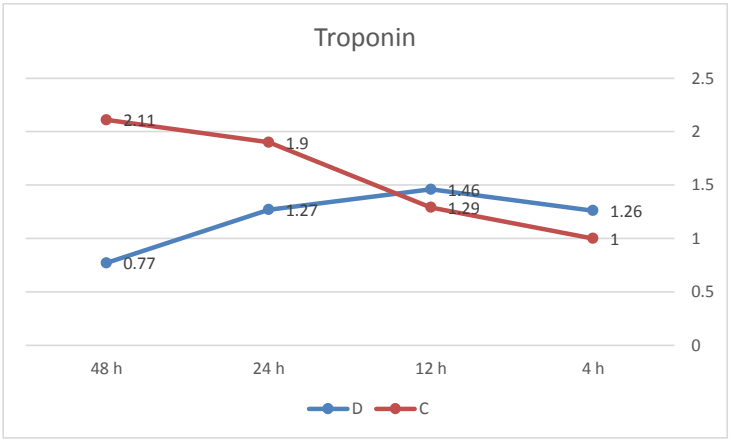
من الجدول السابق تبين وجود فرق دال إحصائياً بين (48 - 24) حيث كانت قيم p.valu = 0.036 وهي < من0.05 للمحلول

	D		Mean	df	Chi-square	p.valu	الدلالة
CKMB	4	D	28.50	1	0.086	0.770	NA
		C	30.07				
	12	D	28.56	1	0.059	0.808	NA
		C	25.23				
	24	D	16.96	1	0.630	0.427	NA
		C	20.48				
	48	D	7.94	1	0.137	0.711	NA
		C	6.57				
Troponin	4	D	1.26	1	0.239	0.625	NA
		C	1.00				
	12	D	1.47	1	0.193	0.660	NA
		C	1.29				
	24	D	1.27	1	0.148	0.700	NA

		C	1.90				
	48	D	0.77	1	2.382	0.123	NA
		C	2.11				

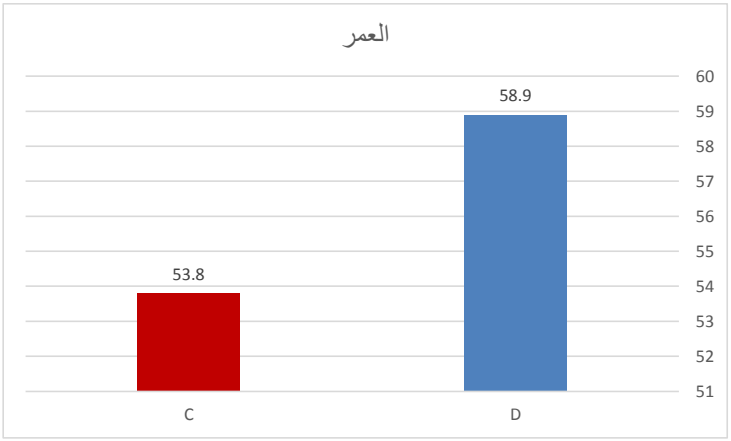
من الجدول السابق تبين عدم وجود فرق دال إحصائياً حيث كانت قيم p.valu جميعها >من 0.05 للمحلول

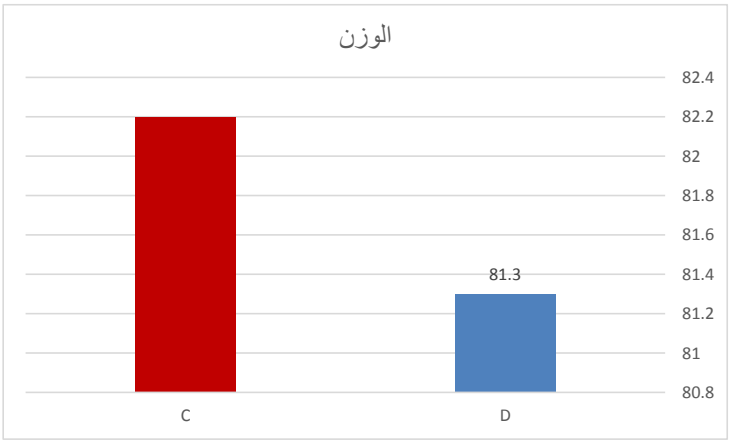




	المحلول	Mean±SD	Chi-Square	P.Valu	
العمر	D	58.9±9.19	1.969	0.161	NA
	C	53.8±6.51			
الوزن	D	81.3±16.63	0.518	0.472	NA
	C	82.8±14.17			

من الجدول السابق تبين عدم وجود فرق دال إحصائياً في متوسط الأعمار أو الأوزان للعينات المدروسة حيث كانت قيمة p.valu > من 0.05 ما يشير إلى تجانس العينات المدروسة.



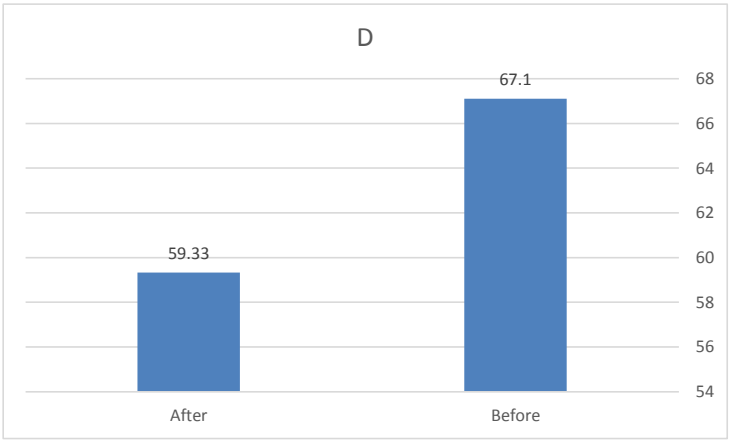


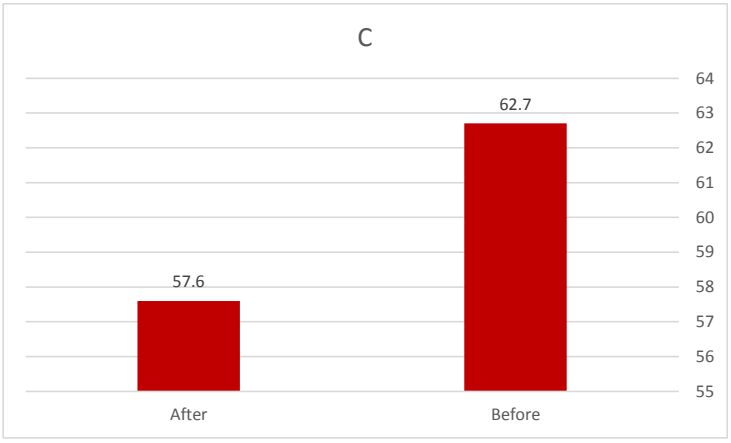
جدول ( ) اختبار Wilcoxon Test للفرق بين عينتين مترابطتين (قبل – بعد)

	المحلول	Mean±SD	Z	P.Valu	الدلالة

DF%	D	Before	67.10±4.95	2.433	0.015	Sig
		After	59.33±8.31			
	C	Before	62.70±8.31	1.889	0.059	NA
		After	57.60±6.33			

من الجدول السابق تبين وجود فرق دال إحصائياً عند (D) بقيمة (0.015) p.valu وهي < من 0.05 ما يؤشر لوجود فروق بين قبل وبعد ولا يوجد فرق عند المتغير الآخر.

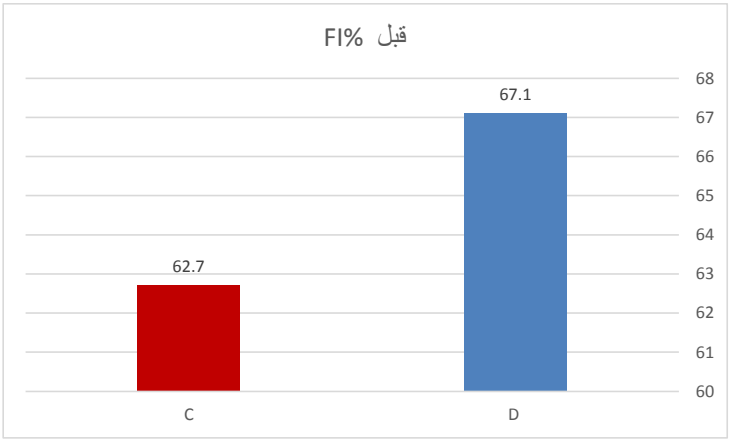


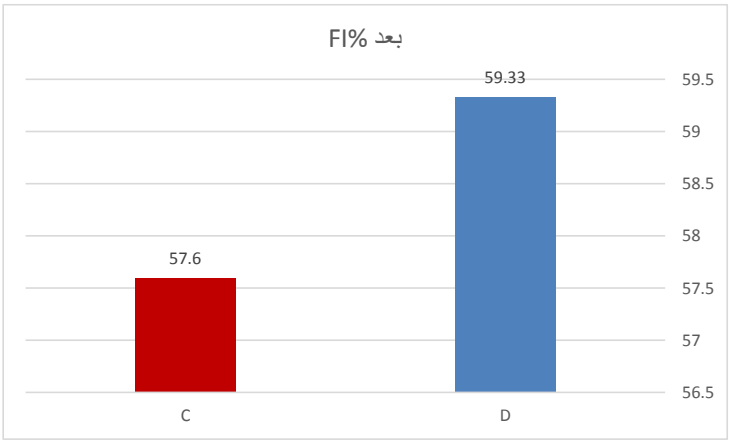


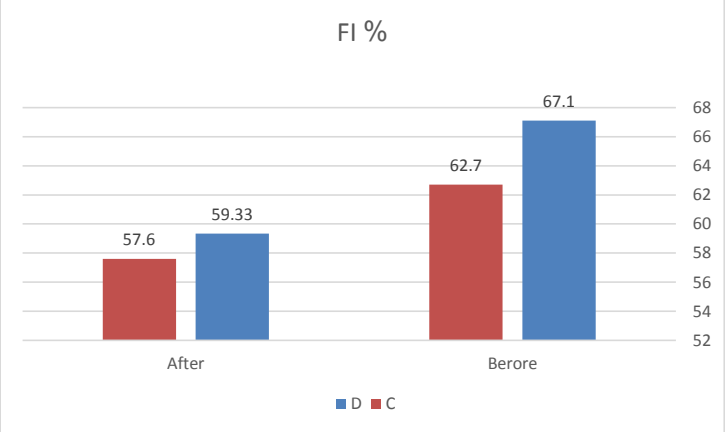
جدول ( ) اختبار Kruskal-Wallis Test للفرق بين عينتين مستقلتين

	المحلول		Mean±SD	Chi-Square	P.Valu	
DF%	Before	D	67.10±4.95	1.299	0.254	NA
		C	62.70±8.31			
	After	D	59.33±5.00	2.787	0.095	NA
		C	57.60±6.33			

من الجدول السابق تبين عدم وجود فرق دال إحصائياً حيث p.valu وهي > من 0.05 ما يؤشر لعدم وجود فروق بين المتغيرات قبل أو بعد.


قبل FI%
68
67
66
65
64
63
62
61
60
67.1
62.7
C
D


بعد FI%
59.5
59
58.5
58
57.5
57
56.5
59.33
57.6
C
D



جدول ( ) اختبار Wilcoxon Test للفرق بين عينتين مترابطتين (قبل – بعد)

	D	Mean±SD	Chi-square	p.valu	الدلالة
Ur	B	25.92±7.36	0.051	0.959	NA
	A	27.6±10.61			
Cr	B	0.84±0.24	1.491	0.136	NA
	A	0.97±0.18			
Hct	B	44.32±4.38	1.122	0.226	NA
	A	45.84±4.54			
Hb	B	14.93±1.40	0.255	0.799	NA
	A	14.82±1.68			
Wbc	B	7.64±2.44	0.306	0.760	NA
	A	7.85±2.41			

من الجدول السابق تبين عدم وجود فرق دال إحصائياً p.valu وهي > من 0.05 ما يؤشر لعدم وجود فروق في هذه المتغيرات قبل وبعد .

جدول ( ) اختبار Wilcoxon Test للفرق بين عينتين مترابطتين (قبل – بعد)

	C	Mean±SD	Z	p.valu	الدلالة
Ur	B	27.60±10.60	1.784	0.074	NA
	A	38.40±15.28			
Cr	B	0.97±0.18	0.624	0.533	NA
	A	1±0.25			
Hct	B	45.84±4.54	2.803	0.005	Sig
	A	32.60±5.70			
Hb	B	14.93±1.40	2.668	0.008	Sig
	A	10.61±1.81			
Wbc	B	7.85±2.41	2.005	0.940	NA
	A	11.05±2.07			

من الجدول السابق تبين وجود فرق دال إحصائياً عند (Hct و Hb بقيمة (0.005 – 0.008 – 0.035) p.valu وهي < من 0.05 ما يؤشر لوجود فروق في هذين المتغيرين ، وعدم وجود فروق دالة بين بقية المتغيرات.

جدول ( ) اختبار Kruskal-Wallis test للفرق بين المحلولين قبل

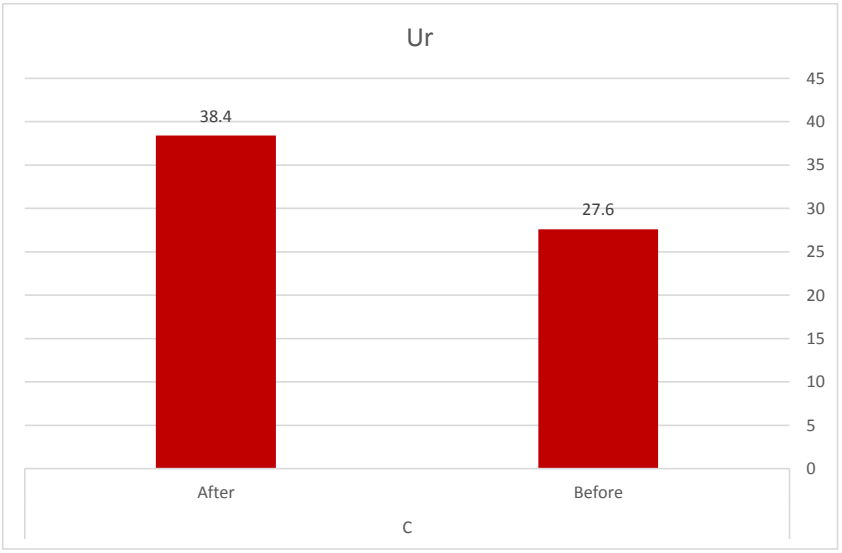
	Before	Mean±SD	Chi-square	p.valu	الدلالة
Ur	D	25.92±7.36	0.013	0.910	NA
	C	27.6±10.61			
Cr	D	0.84±0.24	2.771	0.096	NA
	C	0.97±0.18			
Hct	D	44.32±4.38	0.757	0.384	NA
	C	45.84±4.54			
Hb	D	14.93±1.40	0.143	0.705	NA
	C	14.82±1.68			
Wbc	D	7.64±2.44	0.023	0.880	NA
	C	7.85±2.41			

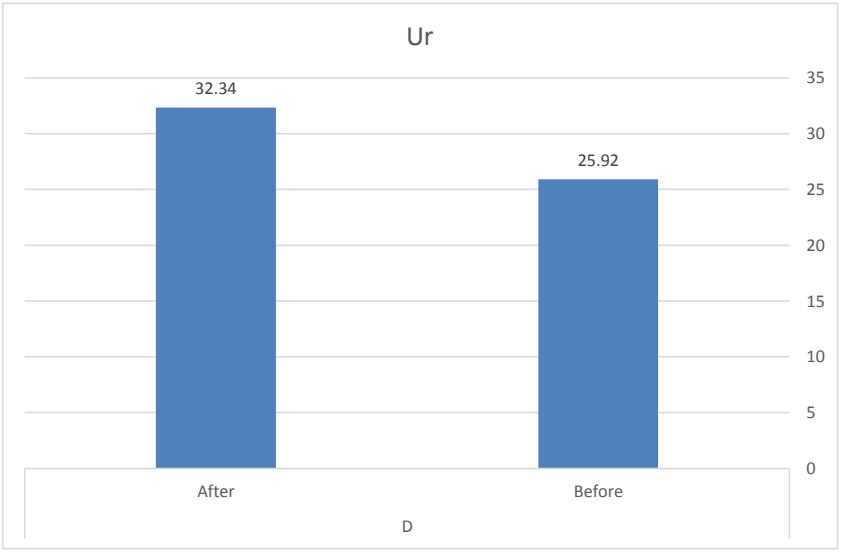
من الجدول السابق تبين عدم وجود فرق دال إحصائياً بين جميع المتغيرات قبل حيث p.valu وهي > من 0.05

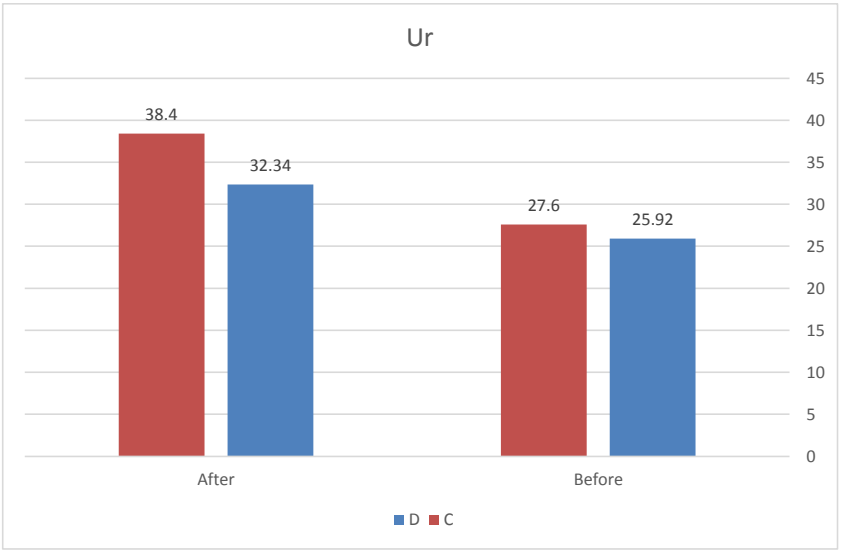
جدول ( ) اختبار Kruskal-Wallis test للفرق بين المحلولين بعد

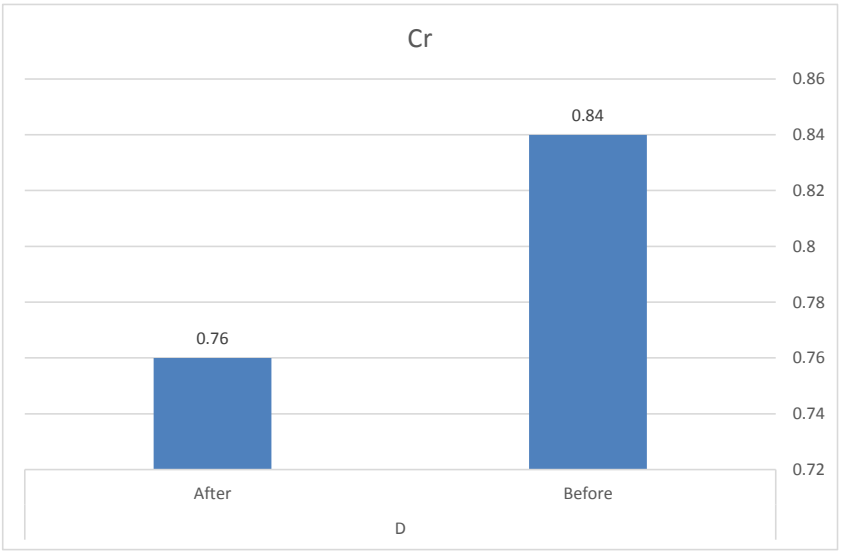
		After	Mean±SD	Chi-square	p.valu	الدلالة
Ur	D		25.11±15.06	1.851	0.174	NA
	C		38.4±15.28			
Cr	D		0.61±0.36	7.034	0.008	NA
	C		1 ±0.25			
Hct	D		29.17±11.03	0.117	0.733	NA
	C		32.6±5.7			
Hb	D		9.66±3.67	0.056	0.992	NA
	C		10.61±1.81			
Wbc	D		10.58±4.13	0.006	0.940	NA
	C		11.05±2.07			

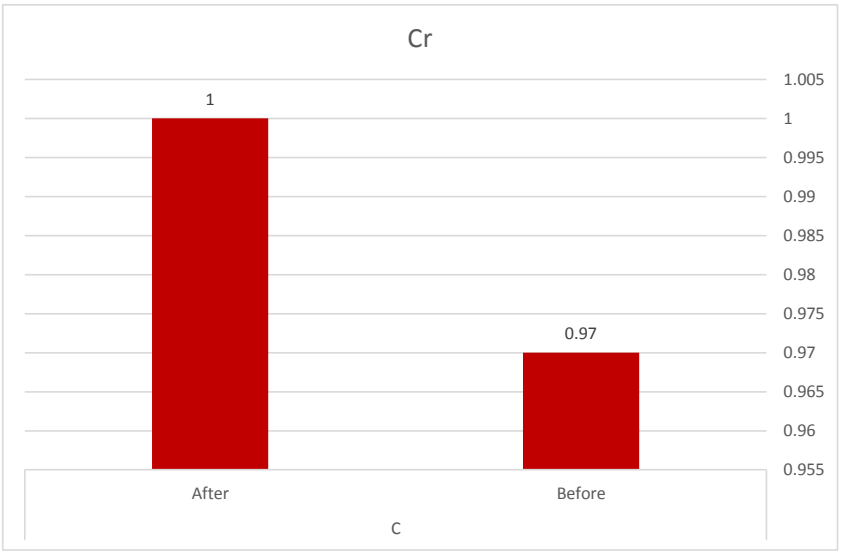
من الجدول السابق تبين وجود فرق دال إحصائياً عند Cr بقيمة =(0.008) p.valu وهي < من 0.05 ما يؤشر لوجود فرق بين قبل وبعد ، وعدم وجود فروق دالة بين بقية المتغيرات.

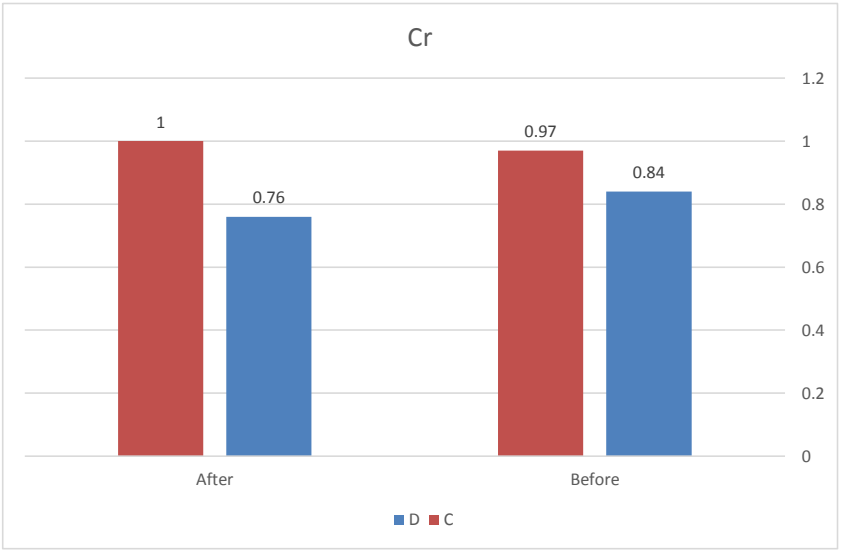

Ur
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
38.4
27.6
After
Before
C

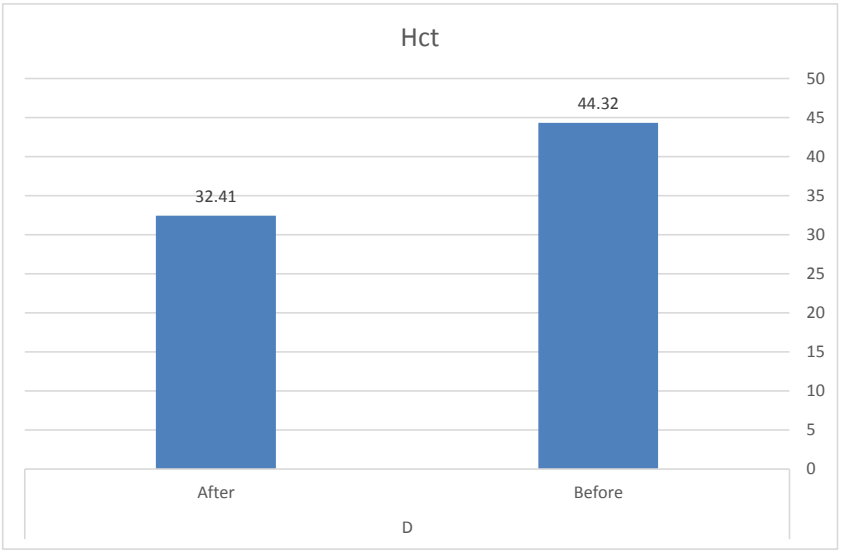

Ur
35
30
25
20
15
10
5
0
32.34
25.92
After
Before
D

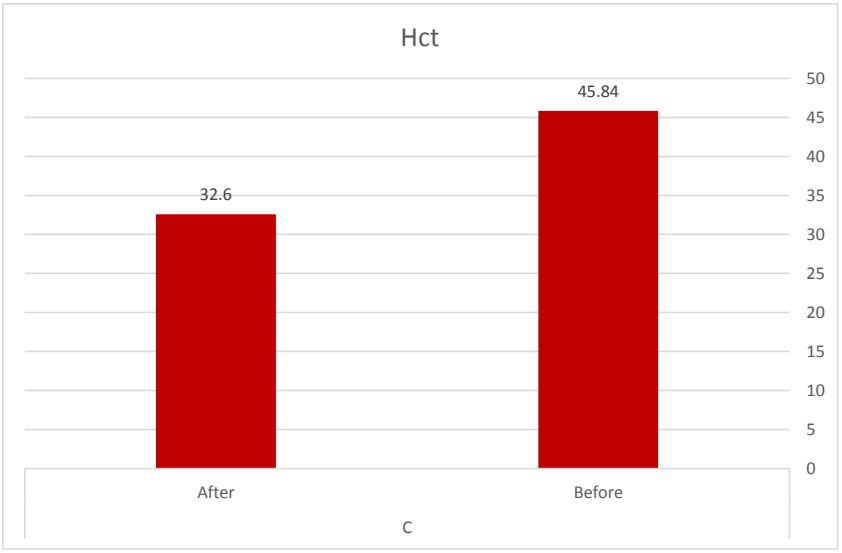

Ur
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
38.4
32.34
27.6
25.92
After
Before
D C

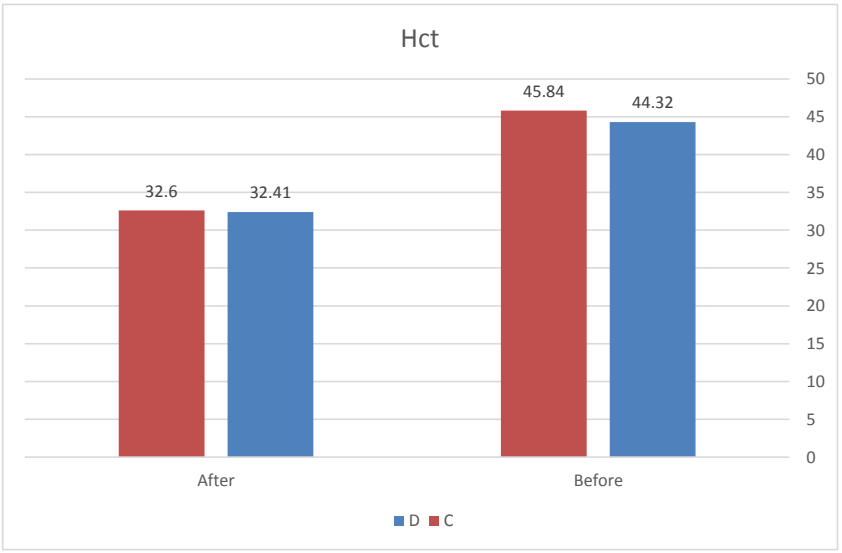

Cr
0.86
0.84
0.82
0.8
0.78
0.76
0.74
0.72
0.84
0.76
After
Before
D

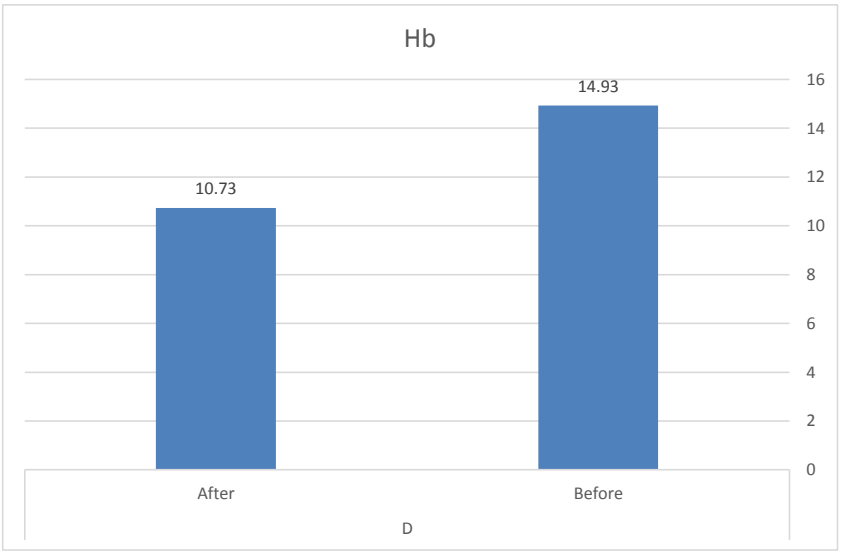

Cr
1.005
1
0.995
0.99
0.985
0.98
0.975
0.97
0.965
0.96
0.955
1
0.97
After
Before
C

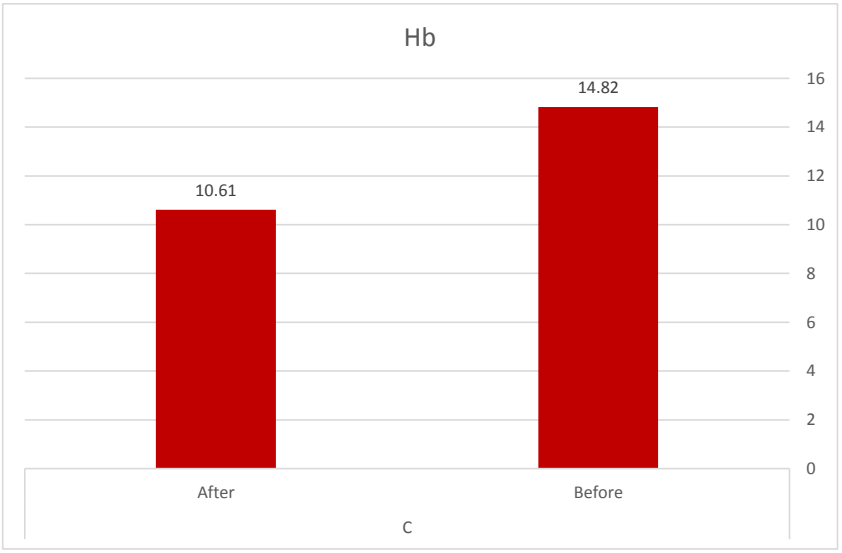

Cr
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
1
0.76
0.97
0.84
After
Before
D
C

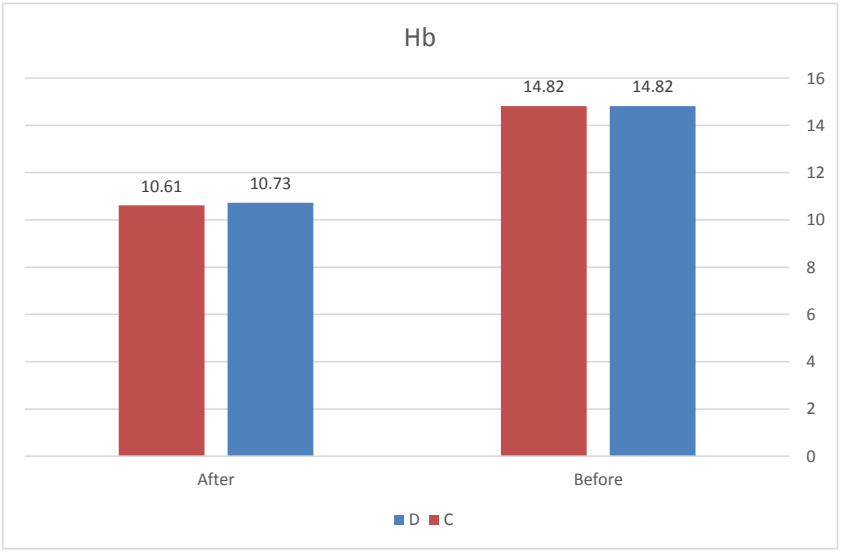

Hct
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
44.32
32.41
After
Before
D

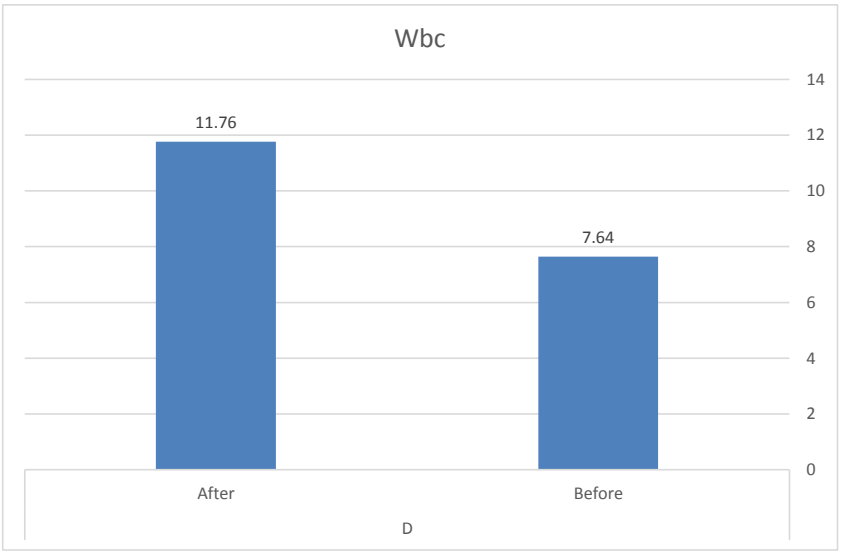

Hct
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
45.84
32.6
After
Before
C


Hct
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
45.84
44.32
32.6
32.41
After
Before
D
C

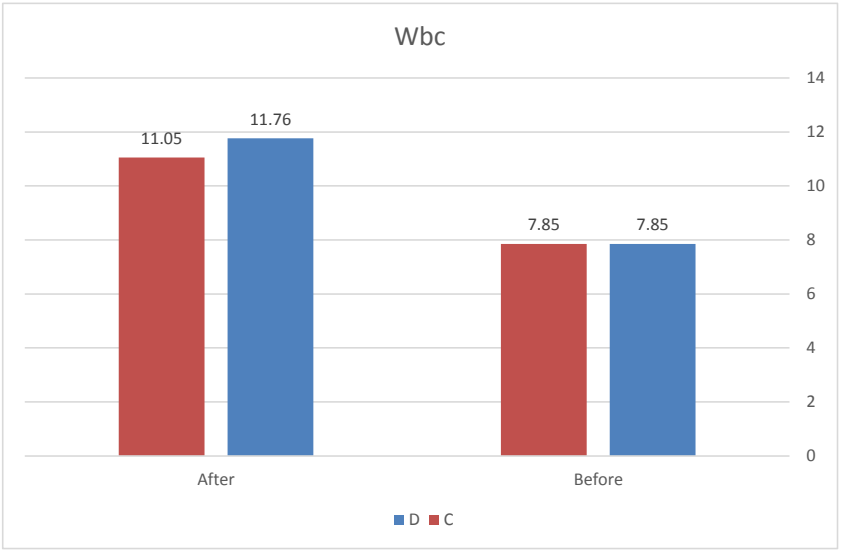

Hb
14.93
10.73
16
14
12
10
8
6
4
2
0
After
Before
D


Hb
16
14
12
10
8
6
4
2
0
14.82
10.61
After
Before
C


Hb
16
14
12
10
8
6
4
2
0
14.82
14.82
10.61
10.73
After
Before
D C


Wbc
14
12
10
8
6
4
2
0
11.76
7.64
After
Before
D

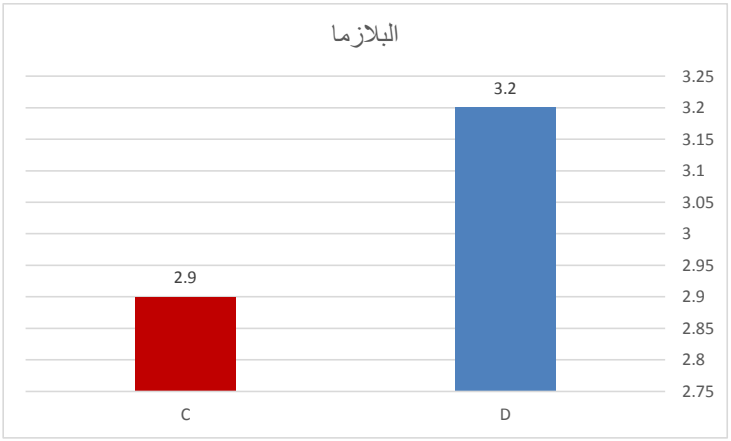

Wbc
11.05
7.85
12
10
8
6
4
2
0
After
Before
C

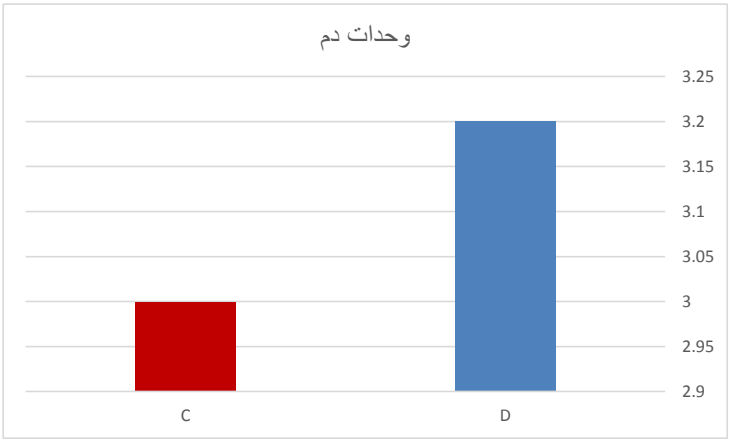

Wbc
11.05
11.76
7.85
7.85
14
12
10
8
6
4
2
0
After
Before
D C

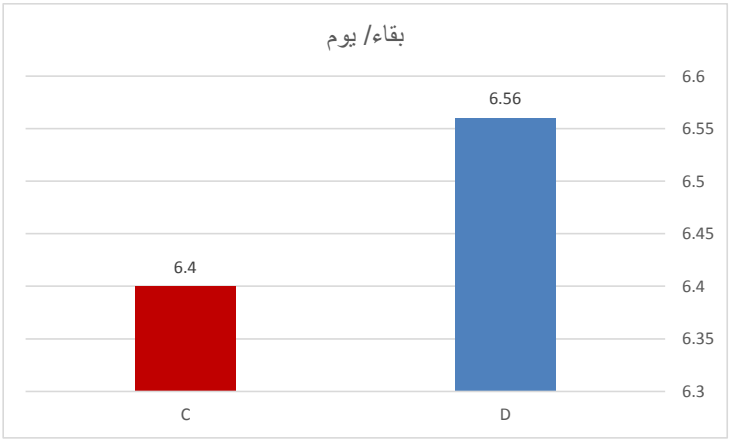
جدول ( ) اختبار Kruskal-Wallis test للفرق بين المحلولين

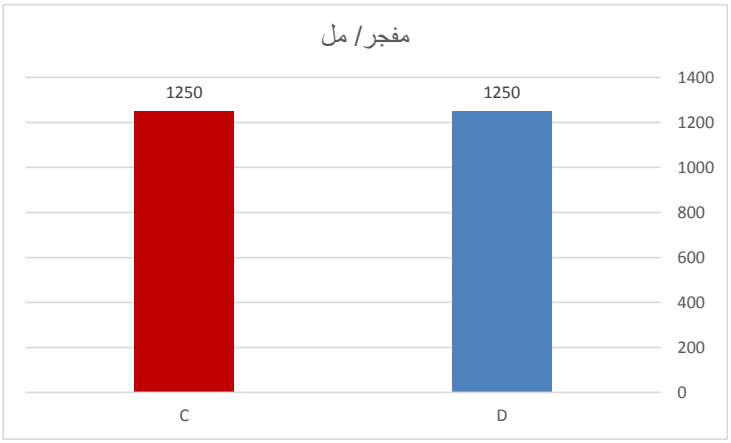
		Mean±SD	Chi-square	p.valu	الدلالة
بلازما	D	3.2±1.03	0.510	0.475	NA
	C	2.9±0.99			
وحدات دم	D	3.2±1.23	0.102	0.749	NA
	C	3±1.15			
بقاء/ يوم	D	5.56±2.24	0.178	0.673	NA
	C	6.4±1.26			
مفجر/ مل	D	1250±678.23	0.374	0.541	NA
	C	1250±206.83			
عناية/ سا	D	38.89±25.79	0.000	1.000	NA
	C	37.8±26.46			
منفسة/ سا	D	6.33±2.74	4.207	0.040	Sig
	C	10.1±4.38			

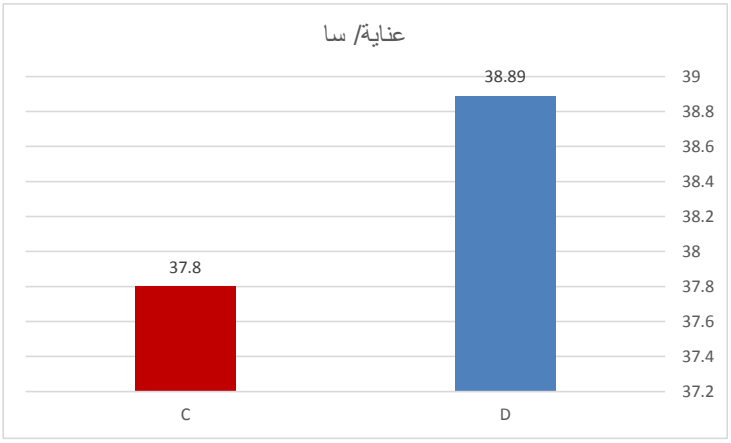
من الجدول السابق تبين وجود فرق دال إحصائياً عند المنفسة بقيمة =(0.040) p.valu وهي < من 0.05 ما يؤشر لوجود فروق في هذه المرحلة، وعدم وجود فروق دالة بين بقية القيم والمراحل.

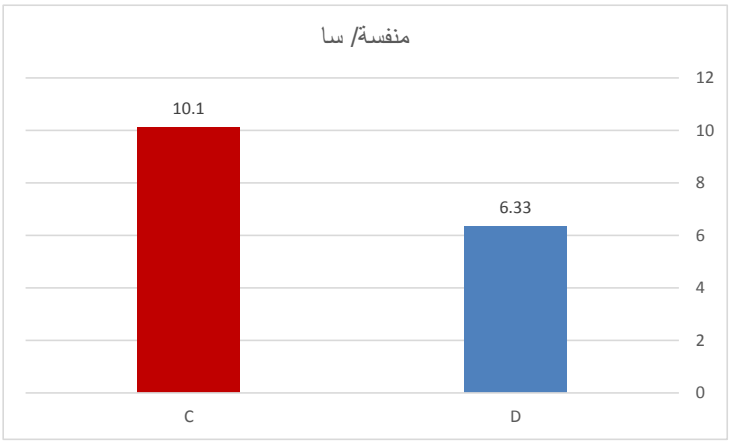

البلازما
3.25
3.2
3.15
3.1
3.05
3
2.95
2.9
2.85
2.8
2.75
3.2
2.9
C
D


وحدات دم
3.25
3.2
3.15
3.1
3.05
3
2.95
2.9
C
D


بقاء/ يوم
6.6
6.55
6.5
6.45
6.4
6.35
6.3
6.56
6.4
C
D


مفجر/ مل
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
1250
1250
C
D


عناية/ سا
38.89
39
38.8
38.6
38.4
38.2
38
37.8
37.6
37.4
37.2
37.8
C
D

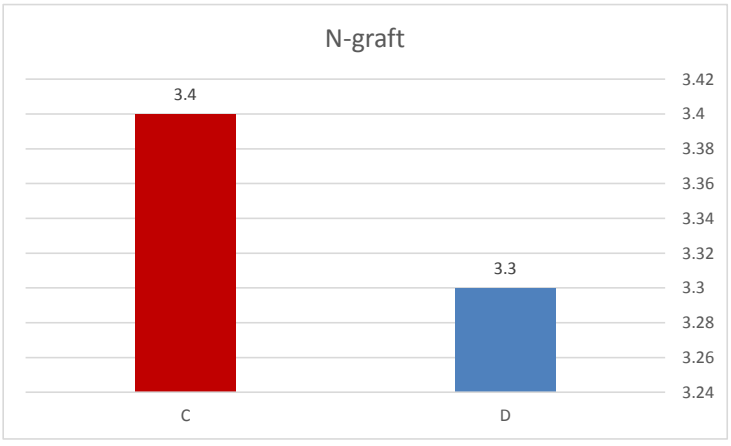

منفسة/ سا
12
10
8
6
4
2
0
10.1
6.33
C
D

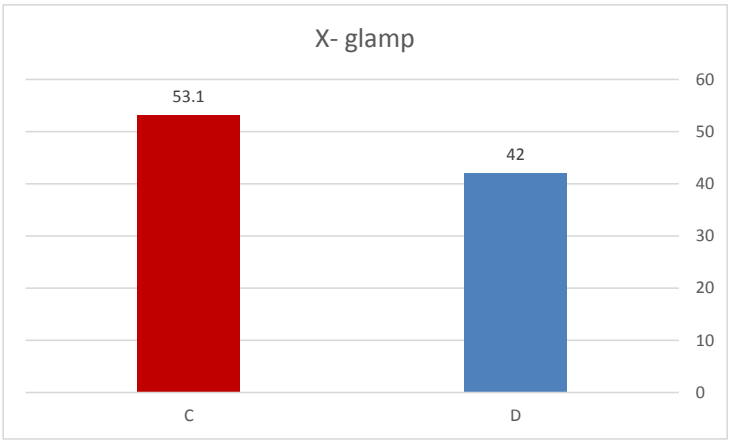
جدول ( ) اختبار Kruskal-Wallis.test للفرق بين المحلولين

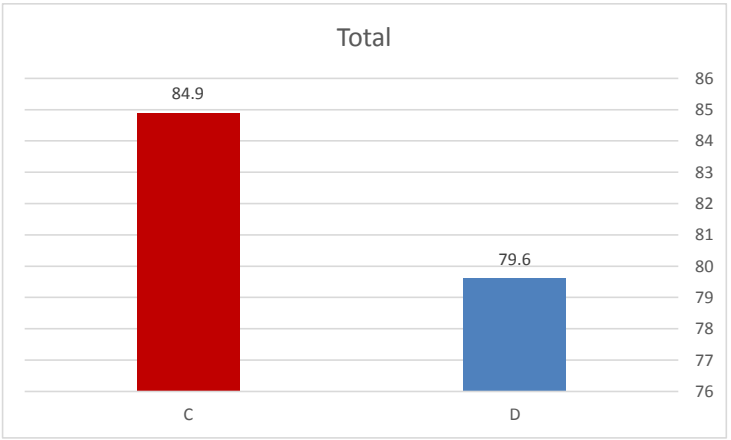
		Mean±SD	Chi-square	p.valu	الدلالة
N-graff	D	3.3±0.67	0.027	0.868	NA
	C	3.4±0.84			
X-clamp	D	42±9.58	3.084	0.082	NA
	C	53.1±15.05			
Total	D	79.6±12.17	0.206	0.650	NA
	C	84.9±19.98			

من الجدول السابق تبين عدم وجود فرق دال إحصائياً عند (0.868 – 0.082 – 0.650) p.valu وهي >

من 0.05




X- glamp
53.1
42
60
50
40
30
20
10
0
C
D


Total
84.9
79.6
86
85
84
83
82
81
80
79
78
77
76
C
D

ABSTRACT

Objective

To investigate intra-operative changes in markers of myocardial injury and myocardial intracellular amino acids, comparing two cardioplegic solutions used for myocardial protection in routine coronary artery bypass grafting procedures.

Methods

Biopsy specimens were taken from the left ventricles of 20 patients undergoing routine coronary artery bypass grafting using Calafiore or modified del Nido cardioplegic solutions. Biopsies were taken immediately after beginning of extracorporeal circulation, 30 minutes after application of the aortic cross-clamp, and 20 minutes following the removal of aortic cross-clamp, and were analyzed for their amino acid and lactic acid contents. Peripheral blood samples were also collected for determination of blood concentrations of cardiac enzymes.

Results

Both CK-MB and troponin I increased significantly 12 hours post-operatively, and were associated with an increase in myocardial lactic acid, but there were no significant differences in markers of myocardial injury between the two groups. Comparison of amino acid concentrations between the two groups according to sampling time showed that glutamic acid concentrations were significantly lower in the Calafiore cardioplegia group compared to the del Nido cardioplegia group, but there were no other significant differences in amino acid concentrations between the two groups. Moreover, there were no significant differences in changes in amino acid concentrations regardless the type of cardioplegic solution used.

Conclusions

Both Calafiore and modified del Nido cardioplegic solutions are effective in attenuating myocardial substrate derangements and confer equal myocardial protection during routine coronary artery bypass surgery.

Key words

cardioplegia, del Nido, Calafiore, coronary artery bypass grafting, amino acid

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of surgrey

"Changes in free amino acids within myocardial cells and their clinical implications using the Calafiore or del Nido cardioplegic solutions during coronary artery bypass grafting "

A Dissertation Submitted in Fulfillment of the Requirements for the Degree of Doctor of Philosophy (PhD) in cardiac Surgery

By :

Student: Abd Alhade Massa

Supervisor:

Prof :Mohammad Bashar Izzat

Associate, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Damascus University

2024