الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

# الدور الإنذاري لنسبة العدلات على اللمفاويات ونسبة الصفيحات على اللمفاويات في معدّل الوفيات المشفوية لمرضى الهجمة الحادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن

# Prognostic role of neutrophil - lymphocyte ratio and platelet - lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في الأمراض الباطنة

إعداد

**د. مروه محمد نديم الحلبي**

إشراف

**الدكتور حسام البردان**

المدرس الدكتور في كلية الطب البشري - جامعة دمشق

2022 م

# شكر وتقدير


## المدرس الدكتور حسام البردان

المشرف على هذا البحث، الأستاذ المتميز بأسلوبه التدريسي ومساعدته للطلاب وحرصه عليهم ودعمه لهم.
شكراً لك أستاذي على جميل صنعكَ وعونكَ الدائم وبابكَ المفتوح دوماً لأيّ سؤالٍ مني دون كللٍ.
لكَ مني كلّ الامتنان والتقدير لإشرافكَ على هذا البحث، مع تمنياتي لكم بدوام النجاح والتألق.

## المدرس الدكتور عمار الزين

جهودكَ عظيمةٌ أستاذ عمار فمنذ أن بدأنا بالاختصاص لم تبخل علينا بالمعلومات القيمة وطرق الوصول للتشاخيص باحترافيةٍ ودقةٍ، كما أود أن أشكركَ على وقتكَ وجهدكَ الذي منحتني إياه خلال عملي في هذا البحث.

## الأستاذة الدكتورة عبير قدار

تشرفتُ بوجودكم في لجنة الحكم الخاصة ببحثي هذا، وكم أغنت بحثي ملاحظاتكِ وتصويباتكِ أستاذتي، لكِ مني أسمى آيات الشكر والامتنان لجهودكِ وحرصكِ علينا وعلى المسيرة التعليمية في الدراسات العليا.

# الإهداءات

البطل الأول في حياة كلّ فتاة هو أبوها، لطالما تمنيتُ أن أصل إلى النجوم لأهديكها علّني أردّ بها جزءاً من فضلكَ علي ودعمكَ لي، عيونكَ التي تفخر بي لحظات النجاح هي أكبر هديةٍ يمكن لبشرٍ أن يمتلكها. دمتَ لي عمراً لا ينتهي يا أبي.

إلى العظيم أبي.

لكِ أنتِ يا منبع الخير كل العرفان الذي لا تكفيه كلماتي ولو أطلت، نعم الله كثيرة وأنتِ الجنّة.
إيمانكِ بي وتحفيزكِ الذي أملَّ ولا يملّ ودعاؤكِ لي ليلاً نهاراً أسرار تفوقي، وقلبكِ المعطاء ملاذي وملجأي. أحلامي كثيرة كبيرة وفي مقدمتها أن أكون يوماً ما أماً مثلكِ.

إلى العظيمة أمي.

اخترتكَ شريكاً فكنتَ رفيقاً وسنداً وعالماً بأكمله كلّ تفصيل فيه أجملُ من الآخر. ممتنةٌ لله تعالى على وجودكَ في حياتي.
شكراً للحظات ضعفي والصعوبات التي اختبرتُها فهي مَن جعلتني أعلم وأثق أن هناك مَن سيمسك يدي ويجعلني مطمئنة.
شكراً للفخر والدعم والقوة التي أراها بنظرتكَ لي. دمتَ لي حباً وسنداً.

رفيق الدرب المهندس يوسف هيكل.

يا لحظّ من كان له حضنٌ دافئٌ يلجأ إليه أوقات فرحه كما حزنه ويا لحظي بإخوتي.
قلوبٌ حانيةٌ وجلساتٌ دافئةٌ وعطاءٌ لا ينضب. أيّ شكرٍ يكافؤ صنيعكم. أحبكم جداً.

أماني، نور، هبة.

سنشدّ عضدك بأخيك.. وأنت هكذا فعلاً.. قولاً وعملاً، نعم الأخ والمؤازر.
باركَ الله لنا بكَ وبارك لكَ بعمركَ وعملكَ.

أخي محمد.

إلى من أكرمني الله بأن أصبحت فرداً من عائلتهم الجميلة فكانوا خيرَ الأهل وكنتُ سعيدة بهم ومعهم، أدامكم الله لنا عمراً مديداً ووفقنا لرضاكم.

أهل زوجي عمي أحمد هيكل وزوجته الغاليَين.

إلى ترياق آلام الحياة جلّها وضحكة الأيام.. لطالما شعرتُ بعناية الله بي حين حصلتُ على درجة الماجستير وأنا أمسك يديكَ الصغيرتين. ستكبر تلك اليدين يا أمي وسأمسك بها مجدداً ولكنكَ ستكون أنتَ صانع التفوق إن شاء الله وسأفخر بكَ.

ابني أحمد.

رياحين بيتنا ومهجة القلب..

نديم، منى، جود

معلمتي الغالية وصديقتي، العقل الناضج الذي أكرمني الله بأن أنهل منه علماً وفهماً، شكراً لكل شيء قدمتيه لي.

معلمتي الغالية هبة السيد عبد الله.

إلى صديقاتي أخواتي ومؤنسات دربي، ما كان يمكن لعمري أن يحلو دونكنّ، فأنتنّ سكر الحياة، شكراً لنبلكنّ وطيب أصلكنّ ولين معشركنّ. شكراً للأيام الجميلة التي قضيناها سوياً والتي كان لها طيب الأثر في نفسي.

دالية، منال، مهى، راما، شذى، يمامة، يارا.

## فهرس المحتويات:

### أولاً: القسم النظري:

1-1 الداء الرئوي الانسدادي المزمن----------17
1-1-1 تعريف مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن ----------17
1-1-2 الفيزيولوجيا المرضية لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن ----------17
1-1-3 عوامل الخطورة لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن ----------23
1-1-4 أعراض مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن ----------28
1-1-5 الفحص السريري والتحاليل المخبرية لمرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن----------30
1-1-6 تشخيص مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن----------30
1-1-7 السير الطبيعي لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن ----------34
1-1-8 مراحل شدة مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن والتنبؤ بالبقيا----------35
1-1-9 علاج مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن----------39
1-1-10 الإمراضيات المرافقة للداء الرئوي الانسدادي المزمن----------40
1-1-11 عبء مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن----------43
1-1-12 انتشار مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن ----------43
1-1-13 المراضة والوفيات في مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن ----------45
1-2 الهجمات الحادة في مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن----------46
1-2-1 تعريف الهجمات الحادة في مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن----------46
1-2-2 أنواع هجمات الداء الرئوي الانسدادي المزمن ----------46
1-2-3 أسباب وعوامل خطر الهجمات الحادة لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن-- ----------47

1-2-4 تقييم وتشخيص الهجمات الحادة لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن----------50
1-2-5 تدبير الهجمات الحادة لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن----------51
1-2-6 الوقاية من الهجمات الحادة لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن-- ----------56
1-2-7 نتائج وإحصائيات لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن والهجمات الحادة ----------58

**ثانياً: القسم العملي:**

2-1 مخطط البحث--- ----------62
2-1-1 ملخص البحث ----------62
2-1-2 المواد وطرائق الدراسة ومكانها----------62
2-1-3 معايير الاشتمال----------63
2-1-4 معايير الاستبعاد ----------63
2-1-5 مراحل العمل -- ----------63
2-1-6 الدراسة الإحصائية----------65
2-1-7 الاعتبارات الأخلاقية----------65
2-1-8 الاستبيان ----------65
2-2 نتائج الدراسة--- ----------66
2-2-1 الجزء الأول: دراسة استطلاعية لمتغيرات الدراسة (التحليل الوصفي): ----------66
2-2-2 الجزء الثاني: التحليل الاستدلالي: دراسة العلاقة بين متغيرات الدراسة:----------71
2-2-2-1 أولاً: دراسة العلاقة الإحصائية بين البقيا (الوفاة أو البقاء على قيد الحياة) إثر الإصابة بمرضCOPD وكل من (العمر، الجنس، حالة التدخين،%FEV1 FEV1، FVC، FEV/FVC ، SPO2،PAO2،PACO2 ، PH ، التصنيف المرحلي، الكريات البيض، العدلات، اللمفاويات، الصفيحات):---------- ------71
2-2-2-2 ثانياً: دراسة العلاقة بين كل من المشعرات (NLR، PLR) مع المشعر (CRP): ----------88
2-2-2-3 ثالثاً: الحساسية والنوعية لكل من مشعر NLR ومشعر PLR في التنبؤ بوفيات مرضى الهجمة الحادة لمرض COPD:---------- ----------93
2-3 مناقشة النتائج---------- 100
2-4 المقارنة مع الدراسات العالمية ---------- 101
2-5 التوصيات-- ---------- 102

**ثالثاً: المراجع:** ----------103

## فهرس الأشكال:

الشكل -1- الاستجابة الخلوية والوسائط الالتهابية في مرض COPD ---------- 20
الشكل -2- آليات الحد من جريان الهواء ---------- 23
الشكل -3- آلية الالتهاب في مرض COPD ---------- 28
الشكل 4 - مقارنة حلقات - حجم الجريان بين الرئة الطبيعية وبين رئة COPD ---------- 31
الشكل - 5 صورة صدر بالأشعة البسيطة تظهر النفاخية ---------- 33
الشكل - 6مقطع من تصوير طبقي محوري للصدر يظهر النفاخ ---------- 34
الشكل 7- انخفاض وظائف الرئة لدى المدخنين وغير المدخنين ---------- 35
الشكل 8 - مخطط تقويم COPD حسب GOLD ---------- 38
الشكل 9 - انتشار COPD من 1998 - 2009 في الولايات المتحدة الأمريكية مقارنة بالجنس ---------- 44
الشكل -10- انتشار COPD في الولايات المتحدة الأمريكية بين 1998-2009 مقارنة بالعمر والجنس ---------- 44
الشكل -11- معدلات الاستشفاء والوفيات في الولايات المتحدة بين عامي 1997-2007 ---------- 45
الشكل - 12- الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى وفق الجنس ---------- 67
الشكل - 13- الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى وفق ممارستهم التدخين ---------- 68
الشكل - 14- الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى حسب البقيا ---------- 68
الشكل - 15- المدرج التكراري لتوزع أعمار عينة الدراسة ---------- 70
الشكل - 16- الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط مشعر FEV1 (L) ---------- 76
الشكل - 17- الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط مشعر FEV1% PRED ---------- 77
الشكل - 18- الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط مشعر FVC (L) ---------- 77
الشكل - 19- الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط مشعر FEV1/FVC (%) ---------- 78
الشكل - 20- الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط PACO2 (ز مم) ---------- 79
الشكل - 21- الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط PAO2 (ز مم) ---------- 79
الشكل - 22- الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط CRP (MG/L) ---------- 80
الشكل - 23- الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط PH ---------- 80
الشكل - 24- الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط PLR ---------- 81
الشكل - 25- الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط NLR ---------- 81
الشكل - 26- الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط مشعر NLR +CRP ---------- 82
الشكل - 27- الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط فترة الإقامة بالمشفى (يوم) ---------- 82

الشكل - 28- الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط مشعرPLR +CRP ----------83
الشكل - 29- الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط مشعرNLR+ PLR+CRP ----------83
الشكل - 30- الرسم البياني بالأعمدة للتوزع النسبي لمرضى العينة حسب الجنس والبقيا ----------86
الشكل - 31- التوزع النسبي للمرضى المدخنين حسب البقيا----------88
الشكل - 32- مخطط التبعثر للنقاط التي تمثل المشعر (NLR) والمشعر (CRP) لكل مريض----------89
الشكل - 33- مخطط التبعثر للنقاط التي تمثل المشعر (PLR) والمشعر (CRP) لكل مريض ----------90
الشكل - 34- مخطط التبعثر للنقاط التي تمثل المشعر (PLR+CRP) والمشعر (CRP) لكل مريض ----------90
الشكل - 35- مخطط التبعثر للنقاط التي تمثل المشعر (NLR+CRP) والمشعر (CRP) لكل مريض ----------91
الشكل - 36- مخطط التبعثر للنقاط التي تمثل المشعر (NLR+PLR+CRP) والمشعر (CRP) لكل مريض----------92
الشكل - 37- منحني روك للمعيار(PLR) ----------96
الشكل - 38- منحني روك للمعيار(NLR) ----------96
الشكل - 39- منحني روك للمعيار (CRP) ----------98
الشكل - 40- منحني روك للمعيار (NLR + CRP) ----------98
الشكل - 41- منحني روك للمعيار(PLR + CRP) ----------98
الشكل - 42- منحني روك للمعيار(PLR + CRP + NLR)----------98
الشكل - 43- منحني روك للمعايير PLR , CRP , NLR ----------98
الشكل - 44- منحني روك للمعاييرNLR + CRP , PLR + CRP, PLR + CRP + NLR ----------98

## فهرس الجداول:

جدول 1- آليات تحدد ندفق الهواء ..... 22
جدول2 - عوامل الخطورة لCOPD ..... 25
جدول3 -المهيجات المهنية التي تزيد خطر مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن[17]..... 26
جدول 4- النمط الظاهري لعوز ألفا ون أنتي تربسين وخطر النفاخ[19]..... 27
جدول 5- تصنيف GOLD لتحديد شدة انسداد مجرى الهواء في مرض COPD..... 37
جدول 6- المعالجة الدوائية المبدئية لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن[33] ..... 39
جدول 7- تدبير الهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن..... 54
جدول 8- تدبير الهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن..... 55
جدول9 - التوزع النسبي لمرضى عينة الدراسة حسب المتغيرات الديموغرافية..... 66
جدول10 - الإحصاءات الوصفية للمتغيرات الكمية..... 69
جدول11 - الإحصاءات الوصفية للمشعرات المدروسة في مجموعتي المرضى ..... 71
جدول12 - التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس والبقيا ..... 84
جدول13 - التوزع النسبي للمرضى المدخنين الذين توفوا والذين كانوا على قيد الحياة..... 87
جدول14 - معامل الارتباط بيرسون ومعنويته بين كل من المشعرات (NLR، PLR) مع المشعر (CRP)..... 88
جدول 15- (Cut Off) والحساسية والنوعية والمساحة تحت المنحني (AUC) للقياسات الثلاث..... 93
جدول 16- مقارنة بين دارستنا والدراسة العالمية ..... 101

## قائمة الاختصارات

- **AAT** Alpha-1 antitrypsin
- **AECOPD** Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease
- **AUC** Area Under the Curve
- **BNP** B-type natriuretic peptide
- **BODE** (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity)
- **CBC** Complete blood count
- **COPD** Chronic obstructive pulmonary disease
- **CRP** C-reactive protein
- **CT** Computed tomography
- **CXR** chest x-ray
- **DALY** Disability-adjusted life year
- **FEV1** Forced expiratory volume
- **FVC** Forced vital capacity
- **GOLD** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
- **IC** inspiratory capacity
- **ICS** Inhaled corticosteroids
- **IL** Interleukin
- **LABA** Long-Acting Beta Agonists
- **LAMA** Long-acting muscarinic antagonist
- **MRC** Medical Research Council
- **NLR** Neutrophil-to-Lymphocyte ratio
- **NPPV** Noninvasive positive-pressure ventilation
- **PAo2** Partial Pressure of Oxygen
- **PAco2** Partial Pressure of Carbon Dioxide

- **PEFR** peak expiratory flow rate
- **PDE** phosphodiesterase
- **PH** Acidity
- **PLR** Platelet-to-Lymphocyte ratio
- **SABA** Short-acting beta-agonists
- **SAMA** Short-acting muscarinic antagonist
- **SO2** Oxygen saturation
- **TLC** total lung capacity
- **TNF-a** tumor necrosis factor-a
- **VEGF** vascular endothelial growth factor

# الملخص

**الخلفية:**

تعد هجمات الداء الرئوي الانسدادي المزمن من أشيع وأهم الأمراض التي تحتاج إلى الاستشفاء في العالم والمرتبط بزيادة معدلات الوفيات.

كما أنّ المريض يمكن أن يحتاج بسببها إلى تهوية آلية مما يعرّضه لاختلاطاتها واختلاطات الاستلقاء طويل الأمد مما يزيد من معدّل الوفيات بشكلٍ ملحوظ لذلك من الضروري البحث عن مشعرات إنذارية تفيدنا في التنبؤ بشدة الهجمة لأخذ الاحتياطات اللازمة.

**الهدف:**

دراسة الدور الإنذاري لنسبة العدلات على اللمفاويات Neutrophil-to-Lymphocyte ratio ونسبة الصفيحات على اللمفاوياتPlatelet-to-Lymphocyte ratio في معدّل الوفيات المشفوية للمرضى المقبولين بهجمة حادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن.

**المواد والطرق:**

أُجريت دراسة حشدية Cohort على (153) مريضاً لديهم هجمة حادة من مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق خلال الفترة بين 2019-2020

تم سحب تحليل تعداد دم شامل واحتساب نسبتي NLR, PLR عند القبول ثم مراقبة تطور المريض لحين التخرج من المشفى أو الوفاة، ثم أُجريت دراسة إحصائية لمعرفة وجود أم عدم وجود علاقة بين هاتين النسبتين وبين خطر الوفاة.

**النتائج:**

يلعب NLR دوراً إنذارياً هاماً في التنبؤ بالوفيات المشفوية لمرضى الهجمة الحادة من مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن بحساسية ونوعية عاليتين حيث كانت القيمة الحدية= 7.16 مع حساسية 81.8% ونوعية 84% وكانت المساحة تحت المنحني 0,841

كذلك يلعب PLR دوراً إنذارياً هاماً في التنبؤ بالوفيات المشفوية لمرضى الهجمة الحادة من مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن ولكن الحساسية والنوعية أقل مما هي عليه في NLR حيث كانت القيمة الحدية = 183.49 مع حساسية 68.2% ونوعية 67.9% وكانت المساحة تحت المنحني المساحة تحت المنحني 0,661

بينما كانت الحساسية والنوعية لCRP 72.7% ، 66.4% على التوالي .

وبالتالي يمكننا القول أن NLR هو المشعر الأفضل من حيث الحساسية والنوعية للتنبؤ بالوفيات المشفوية بمرضى الهجمة الحادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن يليه CRP من حيث الحساسية وPLR من حيث النوعية.

**الخلاصة:**

إنّ NLR و PLR هو مؤشر بسيط ومفيد للتنبؤ بالوفيات داخل المستشفى في المرضى الذين يعانون من الهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن، حيث يتوفر اختبار الدم الروتيني CBC وبأسعار معقولة لكل مريض مصاب بالهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن؛ وقد تكون فائدة معايرة NLR أفضل من تلك الخاصة بالمشعرات الأخرى، والتي قد تحتاج إلى معدات أو كاشف معين.

**كلمات مفتاحية:** الداء الرئوي الانسدادي المزمن، الهجمة الحادة، NLR، PLR.

# الجزء التمهيدي

**1- مقدمة:**

تعد هجمات الداء الرئوي الانسدادي المزمن من أشيع وأهم الأمراض التي تحتاج إلى الاستشفاء في العالم والمرتبط بزيادة معدلات الوفيات.

كما أنّ المريض يمكن أن يحتاج بسببها إلى تهوية آلية مما يعرّضه لاختلاطاتها واختلاطات الاستلقاء طويل الأمد مما يزيد من معدّل الوفيات بشكلٍ ملحوظ لذلك من الضروري البحث عن مشعرات إنذارية تفيدنا في التنبؤ بشدة الهجمة لأخذ الاحتياطات اللازمة.

**2- المشكلة البحثية والتساؤلات:**

عندما نتكلم عن خطر وفيات مرض ما فإننا نتكلم عن موضوع خطير، وكلما كان انتشار المرض واسعاً كلما أخذ هذا الموضوع حيزاً أكبر من اهتمامنا، يتحدث بحثنا عن الداء الرئوي الانسدادي المزمن وهو مرض شائع له انتشار واسع ونسبة وفيات عالية، لذلك نحن بحاجة كبيرة لمعرفة مشعرات تنبئنا بخطر الوفيات كي نتخذ الإجراءات المناسبة للوقاية منها باكراً ما أمكن، وكلما كانت هذه المشعرات متوافرة ورخيصة أكثر كلما كان ذلك أفضل، حيث يمكننا بذلك أن نشمل شرائح واسعة من المرضى كون هذه المشعرات تتوفر بشتى المشافي وأماكن الرعاية الصحية.

**3- هدف البحث وأهميته:**

تهدف الدراسة إلى دراسة الدور الإنذاري لنسبة العدلات على اللمفاويات NLR ( Neutrophil-to-Lymphocyte ratio ) ونسبة الصفيحات على اللمفاويات PLR (Platelet-to-Lymphocyte ratio ) في معدّل الوفيات المشفوية للمرضى المقبولين بهجمة حادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن.

**4- حدود البحث:**

- بعض المرضى أثناء مراقبتهم تدهورت الحالة السريرية بشدة وتم نقلهم إلى وحدة العناية المركزة وخرجوا من الدراسة.

**5- مناهج البحث وأدواته:**

تصميم الدراسة: دراسة حشدية (Cohort) للمرضى البالغين 14 عاماً فما فوق، المشخّص لديهم هجمة حادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن، المقبولين في الشعبة الصدرية في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق، بما لا يقل عن 100 مريض حسب معايير بيرسون بفاصلة ثقة CI 95% خلال عام 2019-2020 وأجريت الدراسة وفق المعايير التالية:

**معايير الاشتمال:**

- المرضى الذين قبلوا بأحد المستشفيين (المواساة والأسد الجامعيين) والمشخص لهم هجمة حادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن وذلك طيلة فترة إقامتهم في المشفى.
- العمر ≥ 14 سنة.

**معايير الاستبعاد:**

- المرضى المقبولين لدراسة الداء الرئوي الانسدادي المزمن دون وجود هجمة حادة.
- المرضى الذين لديهم مشكلة مرضية في تعداد الصفيحات لأي سبب (كثرة الصفيحات الأساسي، نقص الصفيحات المناعي الذاتي، نقص الصفيحات الدوائي..)
- المرضى الذين لديهم أي سبب يؤدي لتغيّر بقيمة الكريات البيض عدا الإنتان الرئوي (ابيضاضات، إنتان خارج رئوي، لمفوما، إنتان شديد، صدمة).
- المرضى الذين سببت الهجمة الحادة لديهم قبول في العناية المشددة.

**طريقة العمل:**

بعد أخذ موافقة المرضى المحققين لمعايير البحث على الاشتراك فيه تم إجراء التالي:

- تم فحص جميع المرضى عند القبول سريرياً وتسجيل درجة الحرارة ومعدل التنفس وسرعة القلب ومعدل الضغط الشرياني، كذلك تعداد الكريات البيض.
- تم التأكد من: وجود معايير الهجمة الحادة (تغير بأحد الصفات الثلاث: السعال، القشع، الزلة التنفسية) ومن ثم تم احتساب نسبة العدلات على اللمفاويات ونسبة الصفيحات على اللمفاويات لدى المرضى عند قبولهم.
- ثم تم معرفة تطور الحالة لدى هؤلاء المرضى من حيث النجاة أو الوفاة حتى يوم التخريج.
- وبعدها تم دراسة الدور الإنذاري لنسبة العدلات على اللمفاوياتNLR ونسبة الصفيحات على اللمفاويات PLR لديهم.
- **تحليل البيانات:** تم تحليل بيانات المجموعة، ومراقبة سير المرض لدى المرضى المصابين بالهجمة الحادة لـ COPD بعد أن حُسبت لديهم نسبة العدلات على اللمفاويات ونسبة الصفيحات على اللمفاويات.

**6- مكونات البحث:**

يتكون البحث من جزأين:

**الجزء الأول:** وهو القسم النظري ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل ويتكون هذا الجزء من فصلين:

**الفصل الأول: الداء الرئوي الانسدادي المزمن:** والذي يتضمن تعريف هذا الداء، الفيزيولوجيا المرضية، عوامل الخطر للإصابة به، أعراض المرض، الفحص السريري والتحاليل المخبرية، تشخيص المرض، السير الطبيعي للمرض، مراحل شدة المرض، العلاج، الإمراضيات المرافقة، عبء وانتشار المرض، المراضة والوفيات.

**الفصل الثاني: الهجمات الحادة في مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن:** والذي يتضمن تعريفها، أنواعها، أسبابها، تشخيصها، تدبيرها والوقاية منها، كما يتضمن نتائج وإحصائيات عامة عن الداء الرئوي وهجماته الحادة.

**الجزء الثاني:** ويتضمن القسم العملي وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التي اتبعناها خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكون هذا الجزء من خمسة فصول:

**الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه:** ويحوي خلفية البحث وأهميته، هدف البحث، مواد وطرق البحث (تصميم الدراسة - عينة البحث - معايير الاشتمال والاستبعاد - طريقة العمل) وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة والاعتبارات الأخلاقية والاستمارة التي استخدمت في البحث.

**الفصل الثاني: نتائج البحث:** ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية التي وصلنا إليها في دراستنا.

**الفصل الثالث: مناقشة النتائج:** ويحوي مراجعة للنتائج التي توصلنا إليها في دراستنا.

**الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية:** وفيه نستعرض مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج الدراسات العالمية المشابهة.

**الفصل الخامس: الاستنتاجات والتوصيات:** ويحوي خلاصة ما توصلنا إليه في هذا البحث والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرى لاحقاً حول هذا الموضوع.

# أولاً: القسم النظري:

## 1-1 الداء الرئوي الانسدادي المزمن

### 1-1-1 تعريف مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن:

يعرف الداء الرئوي الانسدادي المزمن حسب (GOLD: Global initiative for chronic obstructive lung disease )

بأنه مرض شائع يمكن الوقاية منه وعلاجه، ويتميز بأعراض تنفسية مستمرة تحد من تدفق الهواء بسبب مجرى الهواء و / أو تشوهات السنخ التي تحدث عادة بسبب التعرض الكبير للجزيئات أو الغازات الضارة. يحدث تحدد في تدفق الهواء المزمن الذي يميز مرض الانسداد الرئوي المزمن بسبب مزيج من أمراض المسالك الهوائية الصغيرة (على سبيل المثال: التهاب القصيبات الانسدادي) والتدمير المتني (انتفاخ الرئة)، التي تختلف إسهاماتها النسبية من شخص لآخر[1+2]

يتميز الداء الرئوي الانسدادي المزمن ( COPD: Chronic obstructive pulmonary disease) بانسداد في جريان الهواء انسداداً مزمناً، متطوراً، وثابتاً في معظم الحالات. [3]

ويقسم عموماً إلى النفاخ الرئوي والتهاب القصبات المزمن.

يعرف النفاخ الرئوي بأنه تدمير للجدار السنخي مع تضخم غير عكوس في المساحات الهوائية البعيدة من القصيبات الانتهائية دون دليل على تليف فيها.[4]

سبب المرض هو تفاعل بين عوامل استنشاق ضارة مثل دخان السجائر ودخان المصانع وغيرها من الملوثات البيئية، وعوامل لدى المريض (وراثية وإنتانات الجهاز التنفسي... الخ) وينتج عنه التهاب مزمن في جدر القصبات ولمعتها

يمكن تفسير إمراضية الداء الرئوي الانسدادي المزمن، وكذلك الأعراض وتشوهات الوظيفة الرئوية والاختلاطات على أساس الالتهاب الموجود.[5]

### 1-1-2 الفيزيولوجيا المرضية لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن PATHOPHYSIOLOGY:

يتميز الداء الرئوي الانسدادي المزمن(COPD) بالتهاب مزمن في الطرق الهوائية والنسيج الرئوي والأوعية الدموية الرئوية، كما أن اختلال التوازن بين البروتياز ومضاد البروتياز من جهة ،وبين التوتر التأكسدي المتهمُ أيضاً بالتسبب في مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن.

عثر على التغيرات المرضية في مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن في الطرق الهوائية الكبيرة والصغيرة (2 مم) وفي برانشيم الرئة [6] (الشكل 1)، وفي مراحل متقدمة وجدت تغييرات في الدوران الرئوي والقلب وعضلات الجهاز التنفسي.

يسبب نقص الأكسجة السنخي تضخم وسطي للعضلات الملساء الوعائية مع تمدّد طبقة العضلات في الأوعية البعيدة التي لا تحتوي عادة على العضلات الملساء كما يحدث أيضاً تضخم فيها مراحل متقدمة.[7]

وترتبط هذه التغييرات الأخيرة مع تطور ارتفاع ضغط الدم الرئوي، ونتيجة لذلك يحدث تضخم وتوسع للبطين الأيمن. كما يحدث فقد في السرير الوعائي مع انتفاخ الرئة بالإضافة لتدمير الأسناخ، ونجد لدى بعض المرضى ذوي الحالات المتقدمة في الداء الرئوي الانسدادي المزمن ضمور اً في عضلة الحجاب الحاجز وفقدان العضلات الهيكلية، وهزال عضلات الأطراف.

الاستجابة الخلوية والوسائط الالتهابية:

1. دخان التبغ والمهيجات البيئية الأخرى يؤدي إلى تفعيل الخلايا الظهارية والخلايا البلعمية ومن ثم إطلاق العديد من السيتوكينات مثل CXC ligand (CXCL)وCC chemokine ligand (CCL) مما ينتج عنه تجنيد الخلايا التائية السامة ( T Cell) وخلايا Th1(Type 1 T helper) والعدلات ثم إطلاق الوسائط الالتهابية والبروتياز مما يؤدي إلى تخرّب البرانشيم الرئوي وإنتاج المخاط، الشكل -1-
   - Chemokines:

هي مجموعة من السيتوكينات الجاذبة الكيميائية التي تفرزها الخلايا، ويمكن أن تحفز الانجذاب الكيميائي في الكريات البيض الأخرى.

- هناك نوعان من الكيموكينات السائدة في الاستجابة المناعية للداء الرئوي الانسدادي المزمن هما CXC chemokines (CXC)وCC chemokines (CC) .

2. تفرز الخلايا الظهارية أيضًاTGF (Transforming growth factor)الذي يحفز إنتاج الأرومة الليفية وهذا يؤدي إلى تليف الطرق الهوائية الصغيرة.

<u>الخلايا الالتهابية لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن:</u>

**العدلات:**

- الكيموكينات القوية (IL-8: Interleukin 8) و LTB4: Leukotriene B4 تجذب العدلات إلى الطرق الهوائية
- تزداد في القشع والقيح وكذلك تزداد بشكل أقل في الطرق الهوائية
- ترتبط أعداد العدلات بدرجة التحدد في جريان الهواء
- إفراز البروتياز: االإيلاستاز من العدلات، كاتيبسين، وبروتيناز -3

- القدرة البلعمية للعدلات التي يضعفها دخان السجائر (عن طريق كبح نشاط بروتين يشبه كاسباس 3) وهذا يؤهب لعدوى الجهاز التنفسي

**البلاعم المفعلة :**

- تتفعل بوساطة دخان السجائر
- عُثر على أعداد متزايدة منها في القشع والقيح والغشاء المخاطي للقصبات
- تطلق وسطاء التهابات TNF-a: tumor necrosis factor :، LTB4 ، IL-8
- تطلق كميات متزايدة من MMP-1,9 : Matrix metalloproteinases
- لديها خلل في وظيفة البلعمة ضد الموت الخلوي المبرمج للخلايا الظهارية
- تزداد أعداد البلاعم بزيادة شدة مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن.

**اللمفاويات التائية:**

- يزيد عددها في برانشيم الرئة والطرق الهوائية
- ونجد أكبر عدد هو من الخلايا8 CD8: cluster of differentiation
- ترتبط أرقام الخلايا التائية بكمية الأسناخ المخربة
- كما ترتبط ايضاً بشدة إعاقة جريان الهواء
- وقد أظهرت الدراسات أن خلايا CD8þ تسبب في انحلال وموت خلوي مبرمج لخلايا الظهارة السنخية.

**الحمضات**

- عادة لا توجد في القشع في مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن ولكن وُجد بروتين الحمضات الأساسية ومن ثمّ قد تكون موجودة وتحللت بواسطة الإيلاستاز الموجود في القشع.
- إن وجود أعداد كبيرة من الحمضات يشير لاستجابة على العلاج بالكورتيكوستيروئيدات وقد يجعلنا نفكر بالربو كتشخيص
- تزيد أيضاً في القيح وخزعة القصبات في الهجمات الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن.

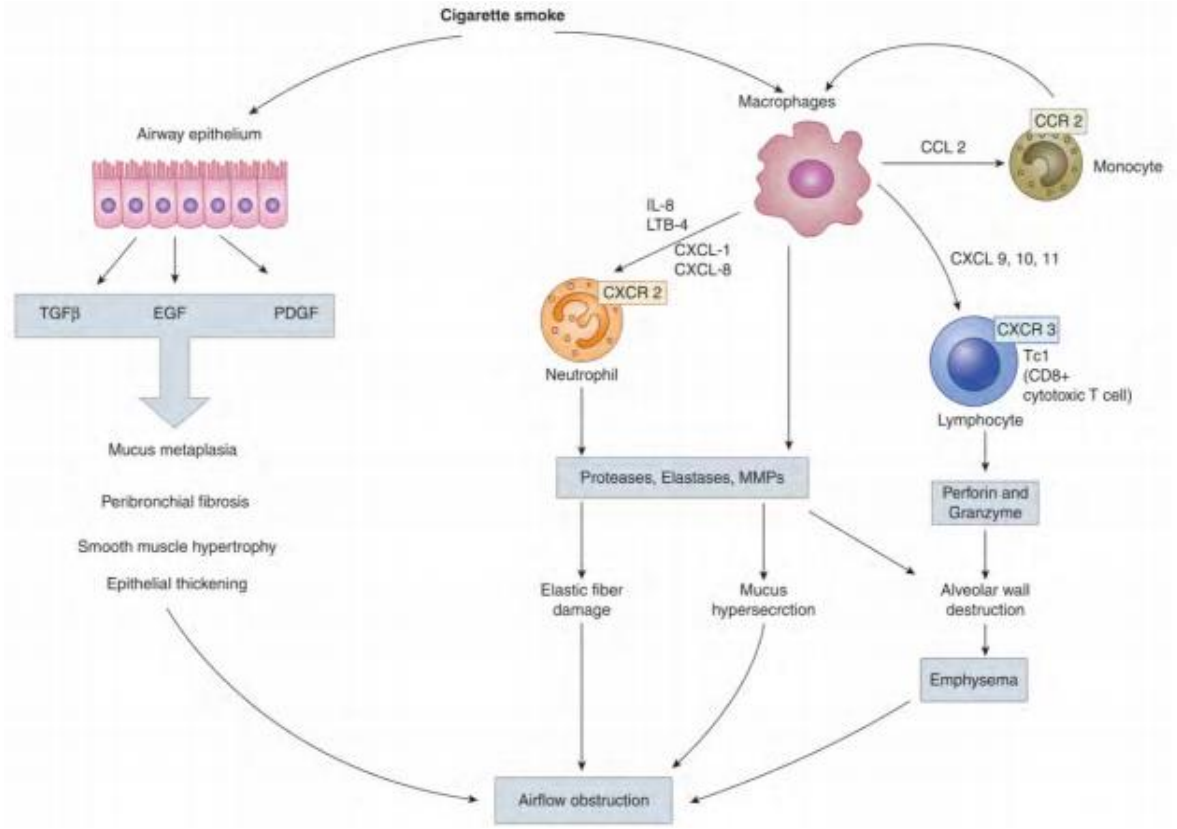
**الخلايا الظهارية:**

- من المحتمل أن تكون مصدراً مهماً للوسطاء الالتهابية كما هو الحال في الربو
- تُفَعل بواسطة دخان السجائر لإنتاج IL-1 وIL- 8 و TNF-a و G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor

- كما أن الخلايا الظهارية للطرق الهوائية تعد مصدراً مهماً لـ TGF (Transforming growth factor-β) الذي قد يكون سبباً لتليف الطرق الهوائية في مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن.
- VEGF ( vascular endothelial growth factor )مهم، فهو يسبب حصاراً لمستقبلات VEGF في الخلية السنخية وهذا يقود إلى تدمير (انتفاخ الرئة).

**الخلايا التغصنية والخلايا البائية:**

- وجدت بأعداد متزايدة في الجريبات اللمفاوية في جدار الطرق الهوائية
- وهذا قد يعكس استجابة مناعية تكيفية للعدوى
- وقد يعكس دور المناعة الذاتية في مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن.[8]




**الشكل -1- الاستجابة الخلوية والوسائط الالتهابية في مرض COPD**

تتفعل البالعات بسبب تدخين السجائر وتجنّد العدلات واللمفاويات +CD8 لتؤدي إلى زوال المرونة والنفاخ، كذلك يفعل تدخين السجائر الخلايا الظهارية للطرق الهوائية ليحرض عملية إعادة تشكيلها، وينتج عن هاتين العمليتين انسداد الطرق الهوائية.

## التغيرات المرضية في الداء الرئوي الانسدادي المزمن:

### النفاخ الرئوي Emphysema:

تطلق الخلايا الالتهابية العدلات الإيلاستاز و MMP والتي تؤدي إلى تدمير الجدار السنخي والشعيرات الدموية.
يؤدي فقدان α1-antitrypsin في المرضى الذين يعانون من عوزه إلى تدمير الإيلاستين بواسطة الإيلاستاز دون مقاومة (يفرز الإيلاستاز من العدلات)[9].

### التهاب القصبات المزمن Chronic Bronchitis:

- حؤول حرشفي وتضخم الكؤيسات والذي يودي إلى فرط إفراز المخاط.
- التهاب يؤدي إلى تضخم العضلات الملساء وتكاثر الخلايا الليفية[10] مما يسبب تليف حول القصيبات.
- التدخين يسبب خلل في الغشاء المخاطي ومن ثم تراكم المخاط الذي يؤدي إلى انسداد تدفق الهواء وينتج عن ذلك احتباس الهواء.

### آليات تحدد تدفق الهواء:

هناك آليتان مقترحان تسببان تحدّد تدفق الهواء في الداء الرئوي الانسدادي المزمن، وكلا المسارين هما نتيجة استجابة المضيف المعدلة للمهيجات المزمنة (الجدول -1-).

ينتج مرض الطرق الهوائية الصغيرة عن التهاب مزمن يؤدي إلى تسمك وتضيق في هذه الطرق.

وقبل تطور النفاخ الرئوي وتلف البرانشيم، يتم تدمير الإيلاستين الموجود في جدران الطرق الهوائية الصغيرة، وهذا يؤدي إلى اختفاء هذه الطرق.
يؤدي فقدان الطرق الهوائية الصغيرة وتضيّقها، وتكوّن سدادات مخاطية إلى زيادة مقاومة الطرق الهوائية المحيطية، فتدمير البرانشيم الذي ينتج عن التهاب مزمن يؤدي إلى فقدان الروابط السنخية في الطرق الهوائية الصغيرة، وانخفاض الارتداد المرن.
يؤدي تدمير البرانشيم أيضاً إلى حدوث شذوذ في تبادل الغازات.

جدول - 1- آليات تحدد تدفق الهواء

| مرض الطرق الهوائية الصغيرة | تخرب البرانشيم |
|---|---|
| التهاب الطرق الهوائية | فقدان الروابط بين الأسناخ |
| تضيق الطرق الهوائية الصغيرة | انخفاض الارتداد المرن |
| فقدان الإيلاستين في جدر الطرق الهوائية | |
| اختفاء الطرق الهوائية الصغيرة | |
| سدادات مخاطية | |
| زيادة في المقاومة المحيطية | |

**التهاب القصبات المزمن والنفاخ الرئوي:**

غالبًا ما يُستخدم التهاب القصبات المزمن والنفاخ الرئوي لوصف الأنواع الفرعية لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن، ولكننا يجب ألا نعدّه داء رئوياً انسدادياً مزمناً إلا إذا كان هناك انسداد في جريان الهواء.

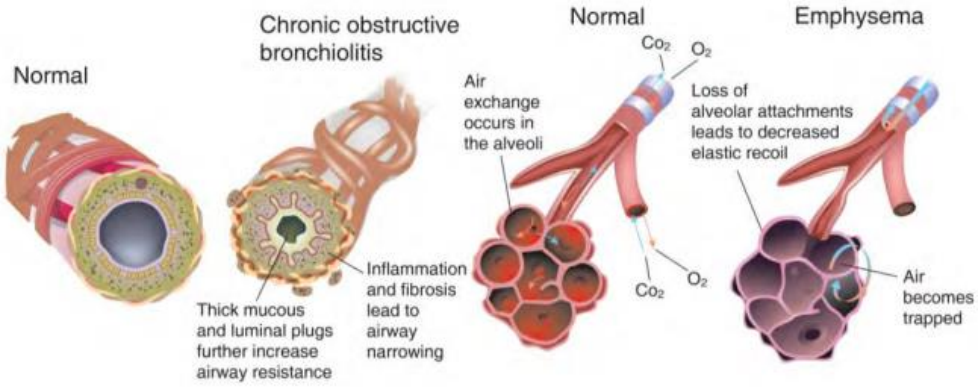
التهاب القصبات المزمن هو مرض سريري يعرف بأنه إنتاج للسعال أو القشع لمدة 3 أشهر على الأقل لسنتين متتاليتين. يمكن أن يحدث بغض النظر عن الحد من جريان الهواء[11]، كما يجب استبعاد الأسباب الأخرى للسعال.

انتفاخ الرئة هو مصطلح مرضي يصف التوسع غير الطبيعي في المساحات الهوائية البعيدة من القصيبات الانتهائية فضلاً عن تدمير جدران المساحات الهوائية، يمثل انتفاخ الرئة نوعًا من الشذوذ الهيكلي في مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن.

يرتبط تطور الحالة من المرحلة 0 إلى المرحلة 4 حسب تصنيف GOLD بـ:

1- ثخانة جدر الطرق الهوائية.
2- درجة امتلاء لمعة الطرق الهواء بالمخاط والمفرزات.
3- مدى الاستجابة الالتهابية مقاسة بعدد الطرق الهوائية التي تحتوي على الكريات البيض متعددة النوى، والبلاعم، والخلايا اللمفاوية (خلايا CD8þ ، CD4þ ، والخلايا البائية)

OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE / 179




**الشكل -2- آليات الحد من جريان الهواء**

يعامل مرض الطرق الهوائية الصغيرة بوصفه التهابَ قصبات مزمناً انسدادياً، وتخرب البرانشيم كنفاخ.

### 1-1-3 عوامل الخطورة لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن:

بداية يجب أن نوضح أنه يوجد رابط مشترك بين كل هذه العوامل وهي أنها جميعاً مرتبطة مع انخفاض متسارع في FEV1 مع مرور الوقت.

يعدّ تدخين السجائر أهم عامل خطر لتطور مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن. ومع ذلك ، يوجد شريحة كبيرة من المرضى غير المدخنين.

ويمكن أن يُعزى ما يقارب 80٪ من حالات مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن إلى التدخين.
في دراسة مجموعية رجعية، كان المدخنون أكثر عرضة من غيرهم لتطوير مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن على مدى 25 عامًا (36٪ مقابل 8٪).

يعد عوز Alpha1antitrypsin والتعرض المهني من الأسباب الرئيسية الأخرى لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن.، وتشمل الأسباب المهمة الأخرى تلوث الهواء، التدخين السلبي، ودخان الطاقة الحيوية.

خطر مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن عند التدخين:[12]

- تدخين السجائر: 15-20٪ من مدخني عبوة واحدة في اليوم و 25٪ من مدخنين 2باكيت/يومياً.

- البايب والسيجار: خطر عالٍ ، ولكن أقل من مدخني السجائر.
- التدخين السلبي: هناك أدلة تشير إلى أن التدخين السلبي يُعدُّ عامل خطورة.

أما بالنسبة إلى غير المدخنين:

جُمعَ معظم البيانات المتعلقة بعوامل الاختطار لعدم التدخين في مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن من الدراسات الوبائية المقطعية المستعرضة وقُدّر الخطر على غير المدخنين بنسبة 3-11 ٪.

ولأن الخلايا الأساسية والآليات الجزيئية للمرض لا تزال غير مفهومة، فلم يعرف بعد الأسباب التي تجعل بعض الأفراد الذين لديهم تاريخ مرضي للتعرض لعوامل خطر هم المصابون وليس جميعهم، فمثلاً من الشائع رؤية شذوذ في الوظيفة الرئوية التي تعكس الانسداد في الطرق الهوائية الصغيرة، مع توزيع غير منتظم للتهوية لدى الشباب المدخنين.
هذه التغييرات لا يمكن التنبؤ بها وذلك لأن فقط 15٪ إلى 20٪ من هؤلاء المدخنين بشدة سيطورون سريعاً انخفاضاً في FEV1 مع مرور الوقت وسريريًا مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن بوضوح .

يبدو أن الاختلافات في إمكانية إحداث أذية بسبب تعاطي التدخين ترتبط بالعوامل الوراثية.

ما يقرب من نصف سكان العالم يحرقون وقود الطاقة الحيوية[13] (خشب، بقايا المحاصيل، روث الحيوانات والفحم) لأغراض الطبخ والتدفئة، هذا يعرّض عدداً كبيراً من السكان، ولا سيما النساء والأطفال، إلى مستويات عالية من تلوث الهواء داخل المنازل.
يحدث حرق الطاقة الحيوية لأغراض متنوعة بما في ذلك التدفئة المنزلية والطبخ، تجديد الأراضي الزراعية وتطهيرها، وحرائق الغابات المتعمدة وغير المتعمدة.
الدخان الناتج من احتراق الطاقة الحيوية يحتوي على مجموعة متنوعة وواسعة من المركبات العضوية المتطايرة، التي تؤدي لنشوء مستوى عالٍ من الملوثات التي تحمل تأثيرات ضارة ضرراً كبيراً وتسهم إسهاماً رئسياً في المراضة والوفيات.
يُعدّ الأطفال والنساء وكبار السن هم الفئات الأكثر تضرراً، بصرف النظر عن ضعف نمو الرئة خلال نمو الأطفال ، فإن خطر تطوير إنتانات في الجهاز التنفسي (العلوي والسفلي) يزيد زيادة ملحوظة لدى الأطفال الذين يعيشون في المنازل المستخدم فيها وقود الطاقة الحيوية.
النساء اللاتي يقضين الكثير من الساعات في طهي الطعام في منازل سيئة التهوية لديهنّ خطر متزايد لتطوير مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن. عموماً فإن الأشخاص الذين يتعرضون لدخان الطاقة الحيوية لديهم احتمال زائد يقارب 2.44 (فاصل الثقة 95٪ [CI]، 1.9 – 3.33) لتطور مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن بالنسبة إلى أولئك الذين لم يتعرضوا لدخان الطاقة الحيوية .[15]

جدول2 - عوامل الخطورة لـCOPD

| عامل الخطورة | التعليق |
|---|---|
| التعرض المهني | عمال الفحم، عمال مناجم الصخور الجبلية، العاملون بمجال الأنفاق، العاملون بمجال الإسمنت، العاملون بمجال القطن |
| التأهب الوراثي | عوز ألفا 1 أنتي تربسين والمسؤول عنه في أكثر من 90% من الحالات هو النمط الظاهري متماثل اللواقح، تهدل الجلد (نفاخ عند الأطفال)، طفرة الصبغي 12 ميتالوبروتيناز (الجدول -4-) |
| الربو / إعادة التفعيل الزائدة للقصبات[16] | يمكن أن يؤدي الربو المزمن وإعادة التفعيل إلى نقص في FEV1 وانسداد ملحوظ عند غير المدخنين |
| الدخان الحيوي | احتراق الخشب داخل المكان، روث الحيوانات، بقايا المحاصيل، والفحم في البيوت سيئة التهوية (وتتأثر النساء أولاً) |
| الفقر | يعد الفقر عامل خطورة عالياً ولكن لم يعرف بعد هل السبب هو سوء التغذية أو التلوث... |
| سوء تطور الرئة | سوء تصنع الرئة والقصبات (مرض رئوي مزمن عند حديثي الولادة)، نقص الوزن عند الولادة |
| الإنتانات | إنتانات مرحلة الطفولة، السل، مرض نقص المناعة المكتسب (يعجل حدوث النفاخ عند المدخنين) |
| تلوث الهواء | يعد تلوث الهواء الخارجي عامل خطر مستقلاً في إنقاص FEV1 |

جدول3 -المهيجات المهنية التي تزيد خطر مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن[17]

| المهنة | المهيج |
|---|---|
| العاملون بمجال الزراعة | الذيفانات الداخلية |
| عمال مناجم الفحم | غبار الفحم |
| العاملون بمجال الإسمنت | غبار المعادن |
| عمال البناء | الأغبرة |
| عمال مناجم الذهب | السيليكا |
| عمال مناجم الصخور الجبلية | غبار الصخور |
| العاملون بمجال المطاط | المواد الكيميائية الصناعية |

**عوز α1-ANTITRYPSIN (AAT)**

ألفا 1 أنتي تربسين هو مثبط البروتياز لأنزيم الانحلال البروتيني الإيلاستاز، ويحمي الرئة عادة من تدرك الإيلاستين، ففي عوز AAT هناك خلل في زيادة تدرك الإيلاستين وهذا يؤدي إلى انتفاخ الرئة.[18]

يزيد تدخين السجائر من خطر انتفاخ الرئة في عوز AAT ،ويسرع من انخفاض وظائف الرئة.

ويوضح الجدول-4- الأنماط الظاهرية ومخاطر انتفاخ الرئة.

جدول 4- النمط الظاهري لعوز ألفا ون أنتي تربسين وخطر النفاخ[19]

| النمط الظاهري | خطر النفاخ (%) |
|---|---|
| MM (النمط الطبيعي) | لا زيادة في الخطورة |
| MZ | يسبب عوزاً متوسطاً في مستويات الأنزيم المصلية، ولكن زيادة خطورة النفاخ في هذا النمط لا تزال غير واضحة ومثار للجدل. |
| SS | لا زيادة في الخطورة. |
| SZ | خطورة منخفضة (20-50%) لدى المدخنين، نادر الحدوث لدى غير المدخنين. |
| ZZ | خطورة عالية (80-100%)، يحدث النفاخ بعمر أقل لدى المدخنين. |
| Null | خطورة عالية (100% لعمر 30 سنة). |

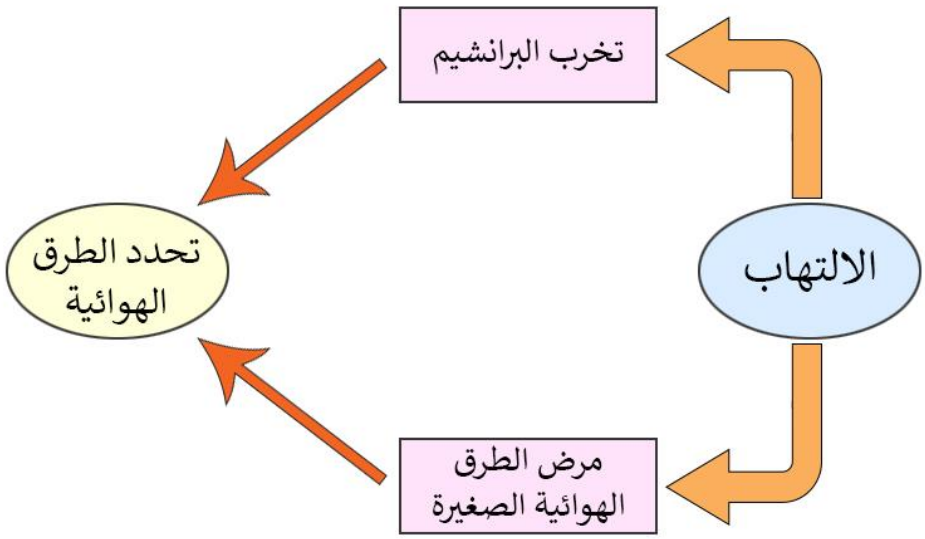
علاج عوز(AAT) α1-ANTITRYPSIN[20] :

•العلاج التقليدي للداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) ، بما في ذلك الإقلاع عن التدخين باستخدام العلاج الدوائي وغير الدوائي، بناءً على إرشادات GOLD

•العلاج بالحقن الوريدي لـ α1 ANTITRYPSIN والذي يعدّ متاحاً لمرضى النمط الظاهري ذوي الخطورة عالية، ويؤدي إلى:

a) زيادة مستويات السوائل في المصل وفي القصبات الهوائية.
b) يُعدُّ العلاج الأمثل عند المرضى المؤهبين: غير المدخنين ، FEV1 25-80%، مستوى AAT بلازما <11 ميكرو مول/ لتر.
c) له تأثير بسيط في تباطؤ انخفاض وظائف الرئة، إلا أنه ليس له تأثير في الوقاية من الهجمات.
d) لا يوصى به لانتفاخ الرئة غير المرتبط بعوز AAT أو المرضى الذين يعانون من وظائف رئة طبيعية.

إن ما يقارب من 15٪ من حالات الربو والداء الرئوي الانسدادي المزمن هي حالات مرتبطة بالعمل، وتقدّر التكاليف السنوية لهذين المرضين المهنيين بما يقارب 7 مليارات دولار في الولايات المتحدة وحدها.[6-7]




**الشكل -3- آلية الالتهاب في مرض COPD**

الالتهاب الحاصل بسبب تدخين السجائر والعوامل المهيجة الأخرى وذلك في الطرق التنفسية الكبيرة والصغيرة (التهاب قصبات مزمن) وتخرب البرانشيم (النفاخ).

### 1-1-4 أعراض مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن:

يُشتبه بتشخيص مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن في أي مريض يعاني من **ضيق التنفس، وسعال مزمن أو إنتاج قشع**[21] مع سوابق تعرض لعوامل الخطر المعروفة، وتظهر الأعراض عادة في العقد الخامس من العمر أو في وقت لاحق، وغالباً ما يُسَلَّط الضوء عليها من خلال التهابات الجهاز التنفسي.

لا تظهر أعراض الداء الرئوي الانسدادي المزمن حتى يقوم المريض بتدخين علبة سجائر يوميا لمدة 20 سنة على الأقل.

تظهر الأعراض عادة في العقد الخامس متجلية بسعال مزمن، يزداد سوءًا غالباً بعد إنتان تنفسي فيروسي.

تعدّ الزلة التنفسية العَرَض الرئيسي الثاني، والتي لا تظهر عادة حتى العقد السادس[22] أو السابع.

تعد الزلة التنفسية من الأعراض الشائعة لدى كبار السن، وغالبا ما يكون من الصعب تمييز مصدرها سواء كان قلبي أو رئوي المنشأ ولا سيما في حال وجود كليهما، تفيد مستويات BNP(Brain natriuretic peptide) في الدم في التمييز بينهما في الطور الحاد، فعندما تكون مستوياته عالية في الدم نتوجه إلى أن سبب الزلة هو قصور قلب أيسر و/أو أيمن.
يفرز في الغالب من البطينات القلبية، وترتفع مستوياته في قصور القلب الأيسر الحاد والمزمن، يمكن أن ترتفع مستويات BNPفي مرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن إلا أن هذه المستويات لا ترتفع بسوية ارتفاعها في قصور القلب الاحتقاني

نفسها.

إنBNP له قيمة تنبؤية سلبية بنسبة 97.7 ٪ في القيمة الحدية 100 بيكوغرام / مل، إذ إن مستوياتBNP مرتبطة بعدم تحمل الجهد والإنذار السيّئ عند المرضى الذين يعانون أمراض القلب الأيسر المزمنة. فضلاً عن ذلك لوحظ ارتفاع مستويات BNP في المرضى الذين يعانون من ارتفاع التوتر الرئوي، وانعكس ذلك على الحالة السريرية والهيموديناميكية للمريض.

وُجد ارتفاع مستويات BNP الناتجة عن ارتفاع التوتر الرئوي الثانوي في المرحلة النهائية من أمراض الرئة حتى في غياب قصور البطين الأيسر، وقد ثبت أنه عامل خطر للوفاة بغض النظر عن وجود ضعف وظيفي رئوي أو نقص أكسجة.

يمكن استخدامBNP بوصفه علامة إنذارية، وكذلك أداة مسح لارتفاع التوتر الرئوي المهم لدى مرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن.

**الميزات السريرية الأخرى:**

تعدّ الأعراض الأخرى المرتبطة بمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن مهمةً للتوجه لتشخيص المرض مع العلم أنها قد تكون بسبب إمراضيات أخرى مثل (السل وسرطان الرئة وقصور القلب الاحتقاني).

- الوزيز وضيق الصدر.
- إعياء وتعب.
- فقدان الوزن / الهزال العضلي ؛ وقد تؤدي الوسائط الالتهابية من الرئة دوراً في ذلك.
- فقدان الشهية.
- نوبات السعال، والتي قد تسبب كسوراً في الأضلاع غالبا ما تكون لا عرضية.
- تورم الكاحل، والذي يسببه القلب الرئوي.
- قلق واكتئاب، والذي يسببه تكرر النوب.

### 1-1-5 الفحص السريري والتحاليل المخبرية لمرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن:

الفحص السريري:

تظهر نتائج غير طبيعية في الفحص السريري في الحالات الشديدة غالباً.

فحص الصدر:

- تضخم جدار الصدر.
- انخفاض حدة أصوات التنفس و / أو القلبية.
- الوزيز وتطاول في زمن الزفير.
- استخدام العضلات التنفسية المساعدة، وقد نرى المريض يتنفس وشفتاه مزمومتان.
- وغالبا ما تسمع خراخر خشنة في بدء الشهيق.[23]

مظاهر أخرى:

- ✓ يأخذ المريض الوضعية الآتيةَ للتخفيف من ضيق التنفس: يميل للأمام والذراعان ممدودتان مع استخدام الراحتين أو الأكواع ليحمل وزنه.
- ✓ زرقة.
- ✓ تبقرط الأصابع: وهي علامة ليست نموذجية في مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن وقد تعكس إمراضيات أخرى (مثل سرطان الرئة).
- ✓ علامات القلب الرئوي: الوذمة في الطرفين السفليين، احتقان الكبد، واحتقان في أوردة العنق وتوسعها.
- ✓ الرجفان: نادر، ولكن يمكن رؤيتهَ بفرط الكربون الشديد.[24]

### 1-1-6 تشخيص مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن:

يشبته الطبيب أولاً بالتشخيص من خلال الأعراض والعلامات السريرية ويُشخّص من خلال اختبار قياس التنفس (وظائف الرئة) Spirometry.

التشخيص وعلم التنفس:

يشخّص مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن عادة باستخدام قياس التنفس (الشكل 4) حيث:

•نجد في اختبار قياس التنفس أنّ FEV1 / FVC <0.70 والذي يبقى ثابتاً بعد إعطاء موسع قصبي مما يشير إلى وجود انسداد مستمر ثابت لجريان الهواء حسب تعريف GOLD[25]

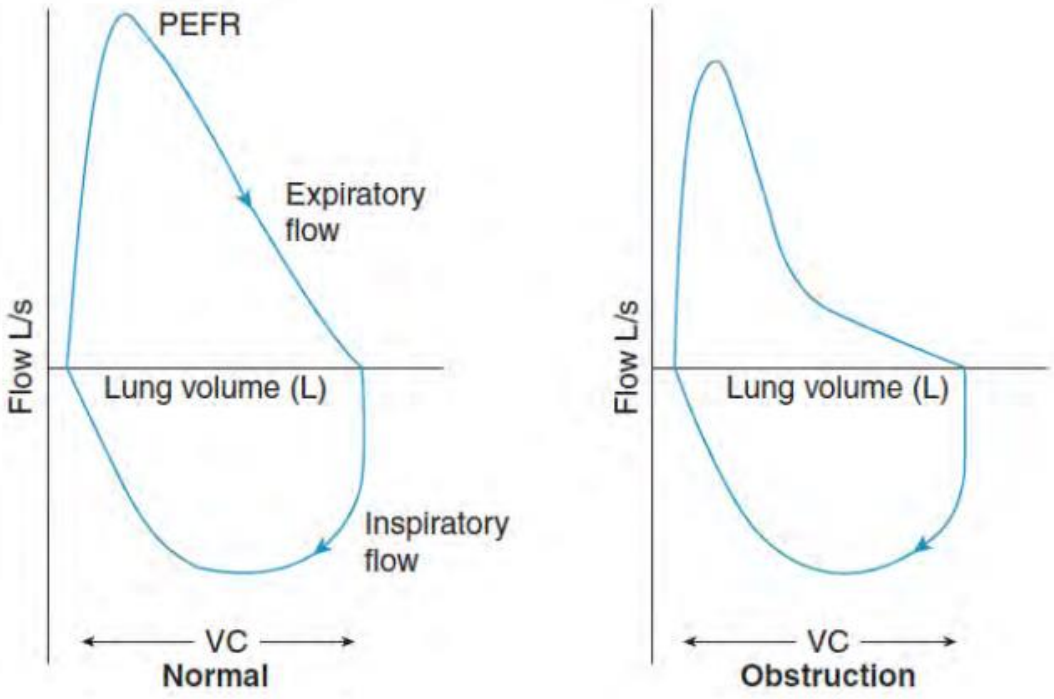
•درجة الاستجابة بعد إعطاء الموسع القصبي لـ FEV1 غير مطلوبة لتشخيص مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن.

• يمكن أن نجد لدى ما يصل إلى ثلثي مرضى الانسداد الرئوي المزمن (COPD) استجابة كبيرة للموسعات القصبيّة على الرغم من عدم تشخيص ربو لديهم.

•إن وجود استجابة للموسع القصبي لا يمكن أن يميز تمييزاً صريحاً بين مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن والربو[26].

•يقارن الشكل –4- حلقات حجم - جريان بين الرئة الطبيعية ورئة المصاب بالداء الرئوي الانسدادي المزمن.

يستخدم الحد الأدنى من المعدل الطبيعي(LLN:The lower limit of normal ) لـ FEV1 / FVC أيضاً للتعرف على حدود جريان الهواء، ولكنه ليس جزءاً من معاييرGOLD ، يعتمد استخدام LLN على اختيار معادلات مرجعية صحيحة، ويمكن أن يساعدنا في تجنب التشخيص المفرط لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن عند كبار السن، وكذلك يمكن أن تقود إلى نقص التشخيص في المرضى الصغار الذين يعانون من مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن.




**الشكل 4 - مقارنة حلقات حجم - جريان بين الرئة الطبيعية وبين رئة مريض COPD**

* PEFR: peak expiratory flow rate

موجودات وظائف الرئة الأخرى:

- ارتفاع سعة الرئة الكلية (TLC: total lung capacity) أو السعة الوظيفية المتبقية (FRC: functional residual capacity) أكثر من 120٪ يتوافق مع التضخم المفرط.
- ارتفاع الحجم المتبقي (RV: residual volume)بنسبة أكثر من 120٪ يتوافق مع حبس الهواء.
- يشاهد في النفاخ الرئوي انخفاض (DLCO (Diffusing capacity for carbon monoxide انخفاضاً غير متناسب مع الحجم السنخي.
- عندما تكون نسبة القدرة على الشهيق (IC: inspiratory capacity) إلى TLC أقل من 25% تعد مؤشراً مستقلاً للوفيات في مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن.

إن دراسة وظائف الرئة مهمة لتشخيص التصنيف المرحلي لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن، وذلك بسبب ارتباط FEV1 بمعدلات المراضة والوفيات.

**التصوير الشعاعي:**

صورة الصدر الشعاعية: على الرغم من أنها غير مفيدة في تشخيص الداء الرئوي الانسدادي المزمن، إلا أنه يمكن استخدامها للتوجه للأمراض الأخرى التي لها أعراض مشابهة (على سبيل المثال، التليف الرئوي، وتوسع القصبات)[27]

تشمل التغييرات الكلاسيكية التي نجدها على صورة الصدر الشعاعية ما يلي:

الانتفاخ (نفاخية) تسطح في الحجابين، وزيادة المساحة خلف القص وقلب على شكل دمعة، فرط وضاحة في الرئة كما يمكن أن نجد في النفاخ الرئوي فقاعات وتشذيباً للأوعية الدموية الرئوية (الشكل -5-)

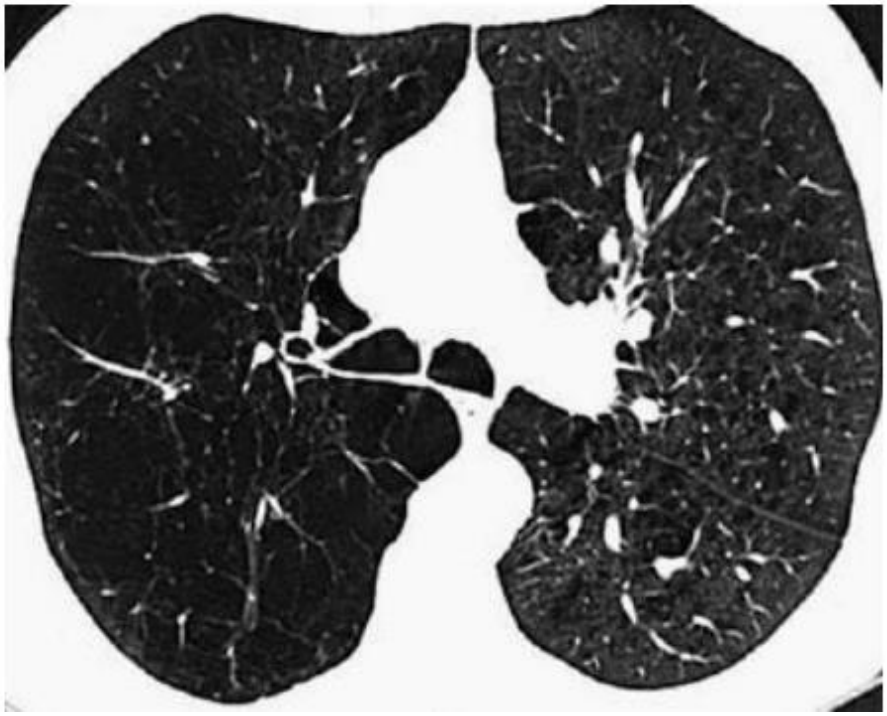
**الشكل – 5 صورة صدر بالأشعة البسيطة تظهر النفاخية**

**التصوير الطبقي المحوسب (CT) للصدر:**

على الرغم من أنه يتمتع بحساسية ونوعية أفضل بكثير من الصور الشعاعية العادية ولكن لا يوصى به لأغراض التشخيص الروتيني.

يستخدم التصوير المقطعي المحوسب للصدر إذا تقرر إجراء جراحة لاستئصال الفقاعات أو تقليل حجم الرئة، وذلك لتحديد توزع انتفاخ الرئة (الشكل -6-).

من الممكن أن يكشف التصوير الطبقي المحوري للصدر سرطان رئة عند العديد من المرضى المصابين بالداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) بجرعة منخفضة من الأشعة المقطعية نظرًا إلى أعمارهم الكبيرة وتدخينهم لزمن طويل[28].



**الشكل - 6مقطع من تصوير طبقي محوري للصدر يظهر النفاخ**

### 1-1-7 السير الطبيعي لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن:

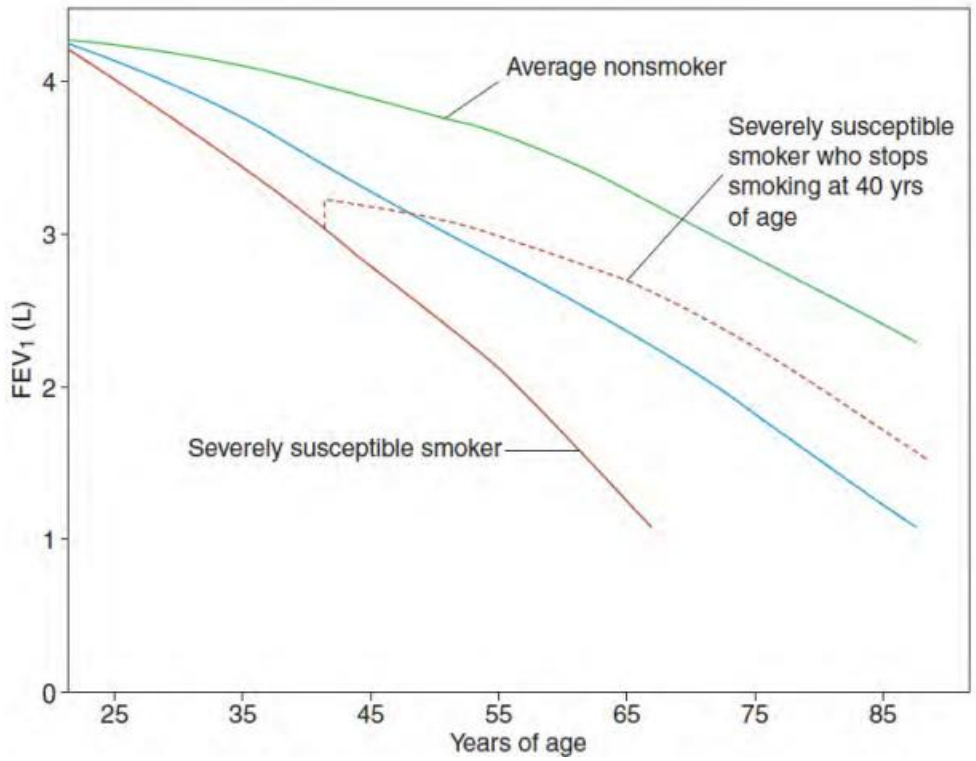
يوضح (الشكل -7-) تسارع الانخفاض الطبيعي المرتبط بالعمر في وظائف الرئة في مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن.

غالبًا ما يبقى مرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن لا عرضيين لمدة 20-40 عاماً قبل التشخيص.

يمكن لغير المدخنين وبشكل طبيعي أن يفقدوا ما يقارب 25 - 30 مل / سنة منFEV1 بعد سن 35، بينما يفقد المدخنون المصابون بالداء الرئوي الانسدادي المزمن ما يقارب 60 مل فما فوق / سنة.

تحدث أعراض ضيق التنفس والوزيز عادةً عندما يكون FEV1 بنسبة 40-59٪ من المتوقع.

إن التوقف عن التدخين، قلّل بشكل كبير من من الانخفاض في FEV1 .




**الشكل 7- انخفاض وظائف الرئة لدى المدخنين وغير المدخنين**

### 1-1-8 مراحل شدة مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن والتنبؤ بالبقيا:

**الأعراض:**

إرشادات GOLD لتصنيف درجة الخطورة في الداء الرئوي الانسدادي المزمن بناء على FEV1 بعد إعطاء الموسع القصبي[29] (الجدول -5-):

- المستوى الأول: COPD الخفيف مع FEV1 ≥ 80% ، يوجد زلة فقط عند الركض أو الصعود الخفيف.
- المستوى الثاني: COPD المتوسط FEV1 ≥ 50% ، يمشي أبطأ من الأشخاص ذوي نفس الفئة العمرية بسبب الزلة، أو يضطر للتوقف للتنفس عند المشي بسرعة.
- المستوى الثالث: COPD الشديد FEV1 ≥ 30% ، يضطر المريض للتوقف من أجل التنفس بعد سير ما يقارب 100م.
- المستوى الرابع: COPD الشديد جداً FEV1 < 30%، يعاني المريض من زلة تجعله لا يخرج من المنزل، وتزيد عند ارتداء ملابسه أو خلعها.

اقترحت معايير ATS 1995 ( American Thoracic Sosiety) شدة المرض بناء على شدة الانسداد في جريان الهواء على النحو التالي:

- المرحلة الأولى FEV1 بنسبة 50% أو أكثر.
- المرحلة الثانية هي FEV1 من 35 % إلى 49 %.
- المرحلة الثالثة هي FEV1 أقل من 35%.

كان هذا التصنيف مفيداً من ناحية تصنيفه لنوعية الحياة إذ أن مرضى المرحلة الأولى لديهم تدَنٍّ بسيط في نوعية الحياة، بينما مرضى المرحلة الثانية لديهم تدن ملحوظ في نوعية الحياة، وهذا ينتج عنه تكلفة كبيرة للرعاية الصحية للفرد.

مرضى المرحلة الثالثة يشكون ضعفاً كبيراً ، وغالبا ما يدخلون إلى المستشفى بسبب هجمات شديدة من المرض مما يعني أن تكلفتهم من موارد الرعاية الصحية تكون عالية.

بدأت هذه التصنيفات بالتدريج بدءاً من المرحلة 0 مع مجموعة "الأشخاص المعرضين لخطر الإصابة بالداء الرئوي الانسدادي المزمن"، للتأكيد على النقطة التي مفادها أن المرضى الذين يعانون عواملَ الخطر (تدخين السجائر، والتعرض المهني) الذين يعانون أعراضَ السعال وإنتاج القشع يحتاجون إلى الاستشارة بشأن مرض الانسداد الرئوي المزمن حتى لو كان فحص قياس التنفس طبيعياً.

وحُدِّثت إرشادات GOLD في عام 2006.

تصنيف شدة مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن بناء على اختبار قياس التنفس يتضمن الآن أربع مراحل فقط:

المرحلة الأولى خفيفة، المرحلة الثانية معتدلة، المرحلة الثالثة شديدة، والمرحلة الرابعة شديدة جداً.
مرحلة الفئة 0 المعرضة للخطر لا تدُرَج كمرحلةً من مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن.

أشارت لجنة GOLD إلى أن هناك أدلة غير مكتملة على أن الأفراد الذين يستوفون المعايير (السعال المزمن وإنتاج القشع) مع وظائف رئة طبيعية ليسوا بالضرورة بالمرحلة الأولى.
على الرغم من أن قياس وظائف الرئة لا يزال أفضل طريقة لتشخيص مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن ، فإن الاستخدام الروتيني لمقياس التنفس لاكتشاف حالات البالغين المعرضين لعوامل الخطر (مثل تدخين السجائر)، أو لأولئك الذين يعانون من أعراض مستمرة في الجهاز التنفسي لا تزال موضع جدل[30].

يعود هذا الجدل جزئيًا إلى عدم وجود تجربة سريرية معشاة أثبتت أن الاكتشاف المبكر لمرض الانسداد الرئوي المزمن يغير مسار المرض أو يزيد من معدل الإقلاع عن التدخين.

تم التوصل إلى استنتاج بعدم التوصية باستخدام فحص قياس التنفس بوصفه فحصاً ماسحاً من خلال مراجعة منهجية للأدلة من قبل فريق عمل تابع لوكالة أبحاث الرعاية الصحية والجودة، كان استنتاج وكالة أبحاث الرعاية الصحية والجودة أن الدليل لا يبرر التوصية بفحص قياس التنفس بوصفه أداةً روتينيةً في ممارسة الرعاية الأولية.

تُستخدَم وظائف الرئة لتقدير مستوى انسداد جريان الهواء باستخدامFEV1 ، ولكنه لا يرتبط ارتباطاً جيداً بالأعراض وتقييم نوعية الحياة.

جدول 5- تصنيف GOLD لتحديد شدة انسداد مجرى الهواء في مرض COPD

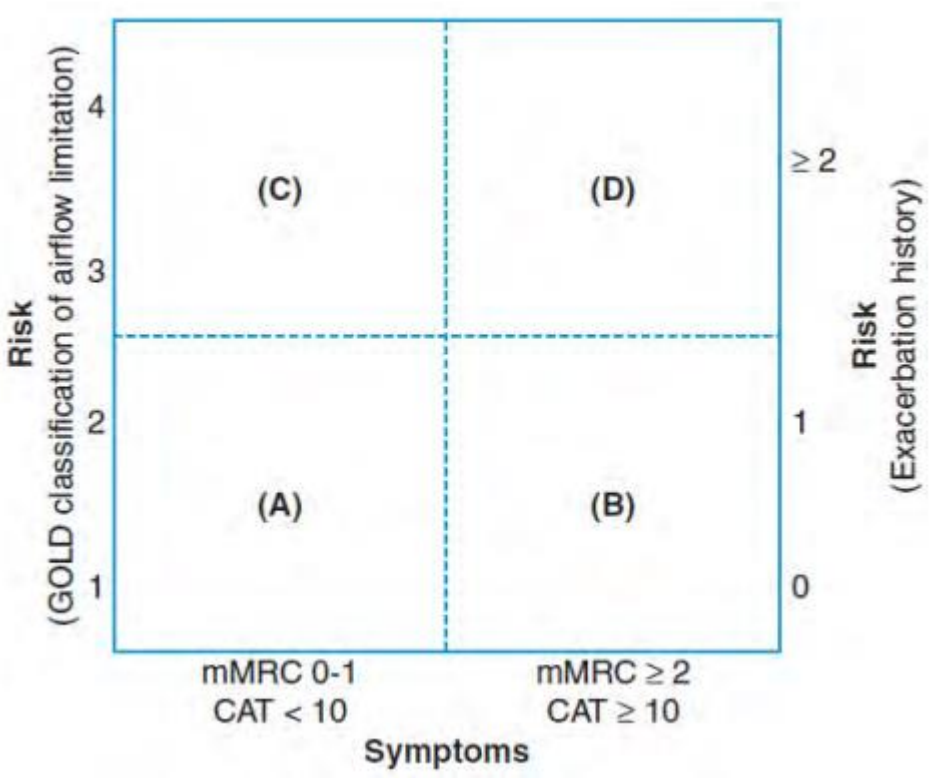
| الشدة | FEV1/FVC* | FEV1(%)المتوقع |
|---|---|---|
| خفيف | 0.70> | 80≤ |
| متوسط | 0.70> | 79-50 |
| شديد | 0.70> | 49-30 |
| شديد جداً | 0.70> | 30> أو لدى المريض قصور تنفسي مزمن |

*FEV1/FVC هذه القيمة تعتمد هنا على الاستجابة بعد إعطاء الموسع القصبي

**تقييم خطر هجمات الداء الرئوي الانسدادي المزمن:** هجمات مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن هي أحداث حادة تتميز بسوء أعراض الجهاز التنفسي الأساسية (السعال، ضيق التنفس، إنتاج القشع...) التي تتطلب العلاج بالكورتيكوستيرويدات و/ أو الصادات.

**تواتر وشدة الهجمات:** وهو متغير بين الأفراد حيث:

- يُعَدُّ مرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن معرضين لخطر كبير لحدوث هجمات إذا كان لديهم أكثر من هجمتين خلال العام السابق، أو نُقلوا إلى المستشفى بسبب هجمة، أو لديهم حد من جريان الهواء بدرجة III, IV من معايير GOLD.
- توصي GOLD بمخطط تقييم مشترك لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن يتضمن الحد من جريان الهواء، الأعراض وخطر الهجمات[32] (الشكل -8-).




**الشكل 8 - مخطط تقييم COPD حسب GOLD**

التقييم باستخدام الأعراض وتصنيف مقياس التنفس، وخطر حدوث الهجمات

عند تقييم الخطورة تستخدم أعلى نسب خطورة وفقًا لتصنيف GOLD أو تاريخ الهجمات

**التنبؤ بالبقيا:**

هناك متغيرات متعددة مرتبطة بالوفيات في مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن بما في ذلك FEV1، نسبة IC / TLC (IC, inspiratory capacity; TLC, total lung capacity) ، تحمل الجهد (مسافة المشي)، ذروة استهلاك الأكسجين، وزن الجسم، وظيفة القلب الأيمن، وضغط الأكسجين الشرياني.

تعد طريقة BODE والتي هي:

**B**ody mass index مشعر كتلة الجسم

airflow **O**bstruction التحدد في جريان الهواء

**D**yspnea الزلة التنفسية

**E**xercise capacity القدرة على تحمل الجهد

مؤشراً أفضل لمعدل البقيا من أي مقياس مفرد، ويستند BODE على مقياس من 10 نقاط، ويتنبأ بوفيات 4 سنوات.

### 1-1-9 علاج مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن:

العلاج الدوائي

بعد تقييم الأعراض والخطورة، سيقسم المرضى إلى أربع تصنيفات وفقاً لمعايير GOLD التي تحدد العلاج الدوائي.

يستخدم العلاج الدوائي لتقليل الأعراض وتقليل تواتر الهجمات وشدتها وتحسين تحمل الجهد. (الجدول -6-).

جدول 6- المعالجة الدوائية المبدئية لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن[33]

| تصنيف المريض | الخيار الأول للعلاج | الخيار الثاني للعلاج |
|---|---|---|
| A<br>منخفضو الخطورة<br>أعراض أقل | SAMAأو SABA | LAMA أو LABA أو SABA+SAMA |
| B<br>منخفضو الخطورة<br>أعراض أكثر | LAMA أو LABA | LAMA + LABA |
| C<br>مرتفعو الخطورة<br>أعراض أقل | LAMA أو ICS + LABA | LAMA + LABA أو<br>LAMA + PDE4 inhibitor أو<br>LABA + PDE4 inhibitor |
| D<br>مرتفعو الخطورة<br>أعراض أكثر | LAMA و/أو ICS + LABA | ICS + LAMAأو<br>ICS + LABA + LAMA |

ICS: ستيروئيدات إنشاقية

LABA: مشابهات β طويلة الأمد

LAMA: معاكسات المستقبلات الموسكارينية طويلة الأمد

PDE: فوسفودل أستراز

SABA: مشابهات β قصيرة الأمد

SAMA: معاكسات المستقبلات الموسكارينية قصيرة الأمد

### 10-1-1 الإمراضيات المرافقة للداء الرئوي الانسدادي المزمن:

يمكن أن تحدث الأمراض المرافقة في أي مرحلة من مراحل المرض، وتؤثر مباشرة في معدلات الوفيات والاستشفاء. يزيد مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن من خطر الإصابة بسرطان الرئة والكسور وأمراض القلب والأوعية الدموية وهشاشة العظام والتهابات الجهاز التنفسي.

السمات الجهازية:

هناك أدلة متزايدة على أن الوسائط الالتهابية تسهم إسهاماً مباشراً في تفاقم الأمراض المصاحبة. تصف إحدى الآليات المقترحة "انسكاب" الوسائط الالتهابية من الرئة إلى الدورة الدموية مما يؤدي إلى حدوث أمراض أخرى[34].

لوحظ ارتفاع مستوى البروتين الارتكاسي C في دم المرضى الذين لديهم الداء الرئوي الانسدادي المزمن المستقر، وكذلك من الفيبرينوجين، TNF-a(tumor necrosis factor)، endothelin-1 ، IL-6، وارتفاع في الكريات البيض مقارنة بوضعها الطبيعي.
كما لوحظ في الآونة الأخيرة ارتفاع في مستويات VEGF(vascular endothelial growth factor) المعروف أنها تشارك في تكوين الأوعية والالتهابات أيضا، وإن ارتفاع مستويات السيتوكينات الالتهابية في دم مرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن يشير إلى وجود مستوى مستمر من الالتهاب الجهازي، ربما بسبب "انتشار" الالتهاب من الالتهاب الحاصل في الطرق الهوائية.

كما وجد علامة أخرى للالتهاب وهي البروتين السطحي D (surface protin D)، وهو بروتين سكري ينتج في الرئتين. والذي له دور في المناعة الخلقية واستجابة المضيف للدفاع ضد الكائنات الحية الدقيقة والجسيمات المستنشقة، فضلاً عن دوره في تنظيم التوازن السطحي، وقد ثبت أن مستويات SP-D تزيد في إصابة الرئة وإن ارتفاع الـ SP-D الجهازي ضار لأنه ارتبط بزيادة خطر تصلب الشرايين ونتائج سريرية سيئة أخرى في مجموعة متنوعة من الحالات.

هناك بعض الأدلة على أن العلاج باستخدام ICS و مقلدات بيتا طويلة الأمد يمكن أن يقلل مستويات SP-D الجهازية.
حيث أنّ التهاب الرئة الخفيف يؤدي إلى تسرب أقل من SP-D في الدوران الجهازي.

وعموماً هناك حاجة إلى مزيد من البحث حول آلية الالتهاب هذه.

حدد التحليل البروتيني للبلغم مؤشرين حيوين إضافيين محتملين: apolipoprotein A1 و lipocalin-1 .

Apolipoprotein A1 له أصل جهازي ويؤدي دوراً في نقل الكوليسترول إلى الكبد[35]

Lipocalin-1 هو جزيء من المناعة الخلقية وله دور مفترض في الدفاع ضد البكتيريا.

تنخفض هذه المؤشرات الحيوية انخفاضاً ملحوظاً في المرضى الذين يعانون من مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن مقارنةً بالمدخنين الأصحاء، وترتبط مستوياتهم مع FEV1 / FVC، وهذا يشير إلى علاقتهم بشدة المرض.

ربما تشير هذه النتيجة إلى نقص في نظام المناعة الخلقي والذي يمكن أن يفسر زيادة احتمالية الهجمات الإنتانية.

قُيمت دراسة مستويات الببتيد الطبيعي الدماغي (BNP) بوصفه مؤشراً لوجود ارتفاع التوتر الرئوي وشدّته في المرضى الذين يعانون من أمراض مزمنة في الرئة، ووجد أن المرضى الذين يعانون من ارتفاع في التوتر الرئوي لديهم ارتفاع في مستويات BNP عند مسافة سير أقل من 6 دقائق .[36]

يعد ارتفاع BNP عامل خطر للوفاة بغض النظر عن وجود ضعف وظيفي في الرئة أو نقص الأكسجة في مرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن، ولهذا يمكن استخدام BNP كمَشعر إنذار، وكذلك أداة للفرز لارتفاع التوتر الرئوي في مرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن.

**تدبير الإمراضيات المرافقة:**

يجب معالجة الأمراض المرافقة معالجةً مستقلةً عن شدة مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن، ويجب ألا يتداخل وجود مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن مع علاج الأمراض الأخرى.

**الآثار الجهازية لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن[37-41]:**

- أمراض القلب والأوعية الدموية: المرض المرافق الأكثر تكراراً ، وثاني أشيع سبب للوفاة لدى مرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن الخفيف إلى المعتدل، يجب عدم إيقاف حاصرات بيتا الانتقائية حتى في حالات الداء الرئوي الانسدادي المزمن الشديد.
- سرطان الرئة: السبب الأكثر شيوعاً للوفاة في المرضى الذين يعانون من مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن الخفيف.
- هشاشة العظام.
- القلق / الاكتئاب
- القمه

- فقدان الوزن
- ضعف العضلات الهيكلية
- المتلازمة الاستقلابية: ترتبط بسوء الحالة الصحية والإنذار.
- أمراض الجهاز الهضمي
- فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة
- التعب العام
- تغيرات في النوم
- قلب رئوي

**تحليل المخاطر النسبية للمرض الجهازي في مرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن:**

أظهر الممارسون العامون أن المرضى في خطر متزايد للزرق وخناق الصدر والكسور واحتشاء عضلة القلب وهشاشة العظام، والالتهابات التنفسية مقارنةً بالأشخاص غير المصابين.

قد يحدث فقر الدم في 10 ٪ إلى 15 ٪ من المرضى الذين يعانون الداء الرئوي الانسدادي المزمن بشدّة. وقد وجد أن انخفاض الهيموغلوبين في المرضى المعالجين بالأكسجين على المدى الطويل يعدّ مؤشراً للبقيا ويرتبط بمعدل استشفاء أكبر وإقامة أطول في المشفى لتلقي العلاج.

وجدت إحدى الدراسات في عينة من 47 مليون شخص من 1979 إلى 2001، أن مرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن يُقبَلون في المشفى بسبب الالتهاب الرئوي وارتفاع ضغط الدم وقصور القلب ومرض نقص تروية القلب وأمراض الأوعية الدموية الرئوية والأورام الخبيثة الصدرية والقصور التنفسي بنسبة أكثر مقارنةً بالاشخاص بنفس الفئة العمرية وغير المصابين بالداء الرئوي الانسدادي المزمن.

علاوة على ذلك، ارتبط تشخيص مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن بارتفاع معدل الوفيات في المستشفيات بأسباب: الالتهاب الرئوي وارتفاع ضغط الدم وقصور القلب والقصور التنفسي وسرطان الرئة مقارنةً بالمرضى المقبولين بالمشفى من نفس الفئة العمرية والمصابين بإمراضيات مختلفة والغير مشخص لديهم داء رئوي انسدادي مزمن[42].

تشير هذه النتائج إلى أن العبء المرتبط بمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن هو أقل من تقديره إلى حد كبير لأن تشخيص مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن يتسبب بزيادة خطر الاستشفاء والوفيات داخل المستشفيات أكثر مما تحدثه الأمراض الشائعة الأخرى.

### 1-1-11 عبء مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن:

إن للداء الرئوي الانسدادي المزمن مراضة ووفيات عالية تسبب عبئاً اجتماعياً واقتصادياً.

وقد قدّرت التكلفة المباشرة لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن في الولايات المتحدة وحدها في عام 2010 بـ 29.5 مليار دولار (هذا المبلغ متعلق تعلقاً أساسياً بهجمات الداء الرئوي الانسدادي المزمن)، مع تكاليف غير مباشرة تقدر بـ 20.4 مليار دولار [41](المبالغ المدفوعة للمرضى ومقدمي الرعاية).

### 1-1-12 انتشار مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن[43]:

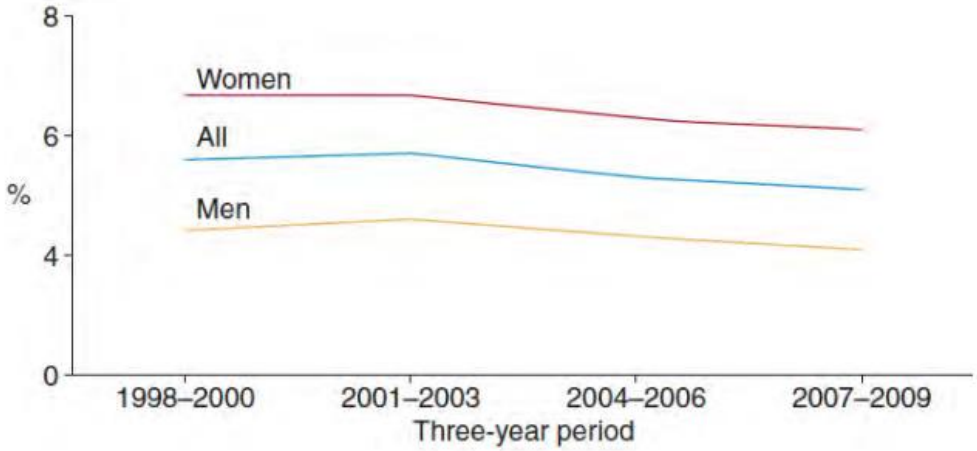
قدرت منظمة الصحة العالمية (WHO) أن 64 مليون شخص أصيبوا بمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن في جميع أنحاء العالم في عام 2004، ولكن بعض التقديرات تصل إلى 210 مليون. أفادت مراكز مكافحة الأمراض (CDC) عن ارتفاع نسبة انتشار مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن بمقدار 5.1 ٪ (11.8 مليون) من عام 2007 إلى عام 2009 في الولايات المتحدة.

عموماً يصعب تحديد الانتشار الحقيقي لأن كثيراً من حالات الداء الرئوي الانسدادي المزمن لا تشخص، فالتقديرات تشير إلى أن 60-85٪ من المرضى المصابين بمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن الخفيف والمعتدل لا يُشخّص مرضهم.

الانتشار ونسبة الوفيات لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن عند النساء أعلى منه لدى الرجال حيث:

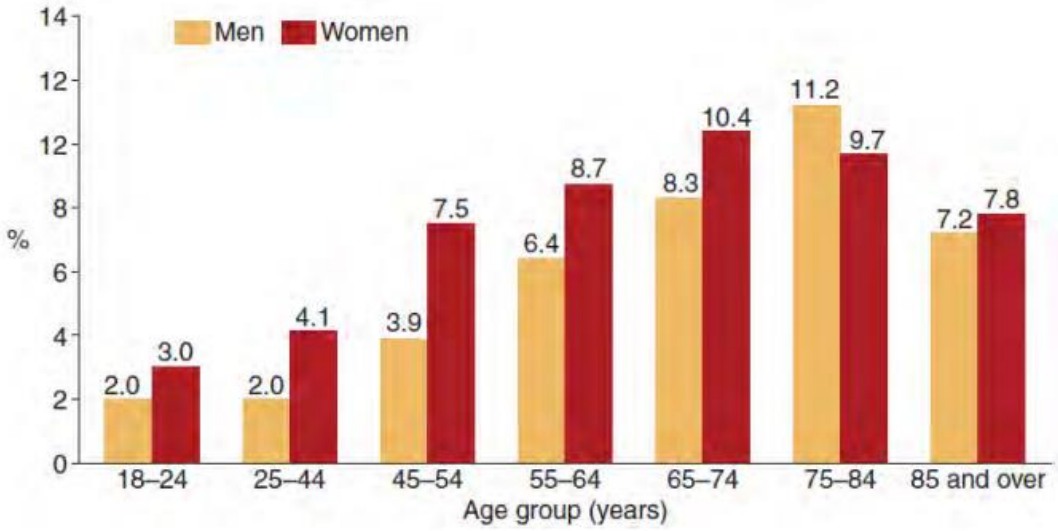
- النساء أكثر عرضة من الرجال للإصابة بمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن بنسبة 37٪ (الشكل -9-).
- ازداد معدل وفيات الإناث بمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن إلى أكثر من أربعة أضعاف منذ عام 1980.
- وتشير الإحصائيات أنه منذ عام 2000 زادت نسبة وفيات النساء المصابات بالداء الرئوي الانسدادي المزمن مقارنة بالرجال المصابين سنوياً.

كما أن انتشار مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن أعلى في الفئات العمرية الأكبر سناً، فمعظم المرضى الذين يعانون مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن في الولايات المتحدة هم أكبر من 65 سنة (الشكل -10-).




**الشكل 9 - انتشار COPD من 1998 - 2009 في الولايات المتحدة الأمريكية مقارنة بالجنس[44]**

وهو أعلى بوضوح عند النساء منه عند الرجال.




**الشكل –10- انتشار COPD في الولايات المتحدة الأمريكية بين 1998-2009 مقارنة بالعمر والجنس[44]**

### 1-1-13 المراضة والوفيات في مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن:

إن الداء الرئوي الانسدادي المزمن هو مرض موهن يؤثر سلباً على النوم والنشاط البدني والاجتماعي، كما يسبب تعطيلاً للمصاب عن عمله.

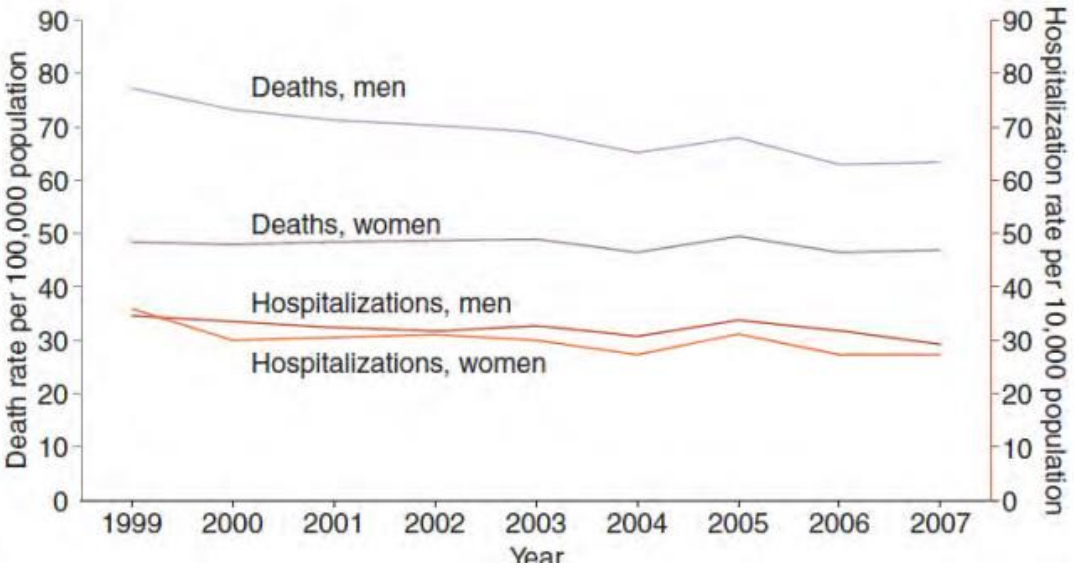
وبحال وجود إمراضيات مرافقة مثل أمراض القلب والأوعية الدموية والسكري، فإن ذلك يجعل من الصعب تقدير المراضة في مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن.

تقيس سنوات العمر المعدلة وفق العجز (DALY: Disability-adjusted life year) نسبة الوفيات والعجز التي تُعزى إلى الأمراض الرئيسية، ويقدر أن مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن سيحتل المرتبة السابعة بحلول عام 2030 (مقارنة بـ 12 عام 1990).

يقدر المشروع العالمي للوفيات والعبء المرضي أن وفيات مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن ستحتل المرتبة الرابعة عالمياً والثالثة في البلدان المتوسطة الدخل بحلول عام 2030.

في عام 2002 ، صُنّفَ الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) بأنه خامس سبب رئيسي للوفاة في جميع أنحاء العالم[45].

من عام 1999 إلى عام 2007 ، انخفضت معدلات الوفيات للرجال لكنها لم تتغير تغيّراً ملحوظاً بالنسبة إلى النساء دون وجود تفسير واضح لذلك[46] (الشكل -11-).




**الشكل -11- معدلات الاستشفاء والوفيات في الولايات المتحدة بين عامي 1997-2007**

## 1-2 الهجمات الحادة في مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن:

### 1-2-1 تعريف الهجمات الحادة في مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن:

على مر السنين ، وُجدت العديد من التعريفات للهجمة الحادة أو "التوهج" لمرض الانسداد الرئوي المزمن، وقد استخدم العديد من المؤلفين معايير مختلفة إلى حد كبير. وإن أكثر تعريف عملي وحديث نجده في توصيات GOLD

وفقًا لـ GOLD ، فإن هجمة مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن هي حدث حاد يتظاهر بتفاقم أعراض الجهاز التنفسي للمريض، وهذه الأعراض تتجاوز الاختلافات اليومية العادية، وتؤدي إلى تغيير في الأدوية الموصوفة[47].

### 1-2-2 أنواع هجمات الداء الرئوي الانسدادي المزمن:

نستعرض فيما يلي معايير Winnipeg ، التي وضعت أنواع للهجمة بناءً على الحالة السريرية، وذلك على النحو التالي[48]:

المرضى الذين يعانون هجمة لمرض الانسداد الرئوي المزمن لديهم ثلاثة تغييرات في حالتهم السريرية: (1) تفاقم ضيق التنفس ، (2) زيادة في كمية القشع، و (3) قيء القشع.

النوع الأول من مرضى الهجمة لديهم جميع الأعراض المذكورة أعلاه.

النوع الثاني من مرضى الهجمة لديهم اثنان من الأعراض الثلاثة.

يتميز النوع الثالث من الهجمات بواحد على الأقل من هذه الأعراض، و بأحد المعايير السريرية التالية أيضاً:

عدوى الجهاز التنفسي العلوي في الأيام الخمسة الماضية والحمى بدون سبب واضح آخر وزيادة الوزيز وزيادة السعال وزيادة معدل التنفس أو معدل ضربات القلب بنسبة 20% فوق الرقم القاعدي.

يعتمد تقييم شدة الهجمة على التاريخ الطبي للمريض والنتائج السريرية. يعتمد تصنيف ATS / ERS (American Thoracic Society / European Respiratory Society) لشدة هجمات مرض الانسداد الرئوي المزمن على الوضع السريري للمريض في الهجمة حيث[48]:

المستوى الأول تُعالج في المنزل.

المستوى الثاني يتطلب دخول المستشفى

المستوى الثالث يؤدي إلى قصور في الجهاز التنفسي[49]

عادة ما تكون هناك مدّة بادرية تصل إلى 7 أيام قبل بداية هجمة مرض الانسداد الرئوي المزمن، تظهر فيها أعراض زيادة الزلة والسعال واحتقان الحلق ونزلات البرد.

وفي هذه المرحلة لا يوجد انخفاض في وظائف الرئة، ونلاحظ انخفاضاً صغيراً ولكنه مهم في وظائف الرئة بما في ذلك معدلات الجريان الأعظمي ، FEV1 ،FVC في يوم الهجمة.

تعود قيمة الجريان الأعظمي إلى القيم القاعدية عند 75٪ من المرضى بغضون شهر واحد، ولكن ما يقارب 7 ٪ من المرضى الذين يعانون من هجمة مرض الانسداد الرئوي المزمن لا تعود معدلات الجريان الأعظمي إلى القيم القاعدية حتى 3 أشهر.

يشير هذا إلى أن نسبة كبيرة من هجمات مرض الانسداد الرئوي المزمن تسبب فقداناً دائماً لوظيفة الرئة، ويتفق هذا مع النتيجة التي تفيد بأن المرضى الذين لديهم تواتر عالٍ لهجمات مرض الانسداد الرئوي المزمن يعانون من تدهور أسرع في وظائف الرئة بمرور الوقت.

### 1-2-3 عوامل خطر الهجمات الحادة لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن:

1- تعدّ **إنتانات الجهاز التنفسي الفيروسية أو الجرثومية** هي السبب الأكثر شيوعاً لهجمات الداء الرئوي الانسدادي المزمن.

تظهر زراعة القشع في المرضى الذين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن الخفيف إلى متوسط الشدة جراثيم غير ممرضة غالباً (سلبيات الجرام وإيجابيات الجرام، مثل Streptococcus viridans أو Neisseria spp أوCorynebacterium spp)

تشمل الجراثيم الممرضة[50]: المستدمية النزلية (22%) ، الزائفة الزنجارية (15%)، العقديات الرئوية (10%)، المواركسيلا النزلية (9%).

قد يكون لعينات القشع مصداقية محدودة بالنظر إلى التلوث المحتمل من إفرازات الفم والبلعوم، لا يُنصح عمومًا باستخدامها استخداماً روتينياً، على الرغم من أنه إذا كان المريض لا يستجيب للتغطية الأولية للمضادات الحيوية قد تكون مفيدة.

التقنيات التي يحتمل أن تمنع التلوث تشمل الرشف عبر الرغامى، وغسل القصبات الهوائية، وأخذ عينات الفرشاة المحمية في أثناء تنظير القصبات. أظهرت الدراسات ومع استخدام هذه التقنيات أن مرضى هجمات الداء الرئوي الانسدادي المزمن الذين يحتاجون إلى دخول المستشفى هم أكثر عرضة لإيواء كائنات معوية سلبية الغرام مقارنةً بأولئك الذين عولجوا كمرضى خارجيين والمرضى الخارجيين الذين يعانون من درجة شديدة من انسداد جريان الهواء.

يرتبط وجود الاستعمار الجرثومي بزيادة تواتر الهجمات، كما لوحظ أن المرضى المستعمرون بالأنفلونزا H لديهم زيادة في عدد الأعراض الكلي وزيادة إنتاج القشع في وقت الهجمة.

وقد ثبت أيضاً باستخدام التصنيف الجزيئي، أن اكتساب سلالات جديدة من البكتيريا مثل الإنفلونزا H و النزلية M و الرئويات S متهمة بإحداث ثلث حالات هجمات مرض الانسداد الرئوي المزمن.

تم التحقق من دور العدوى الفيروسية باستخدام طرائق متطورة مثل تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) فضلاً عن طرائق قياسية أكثر مثل الاختبار المصلي والزرع.

كُشفَ عن وجود إنتان فيروسي في ما يقارب 40٪ من هجمات مرض الانسداد الرئوي المزمن باستخدام هذه التقنيات. وتشمل هذه الفيروسات: الفيروسات الأنفية، الفيروس المخلوي التنفسي، والفيروسات التاجية، وفيروس الإنفلونزا، وفيروس نظير الإنفلونزا.

عُثر على أدلة لعدوى الميكوبلازما في ما يصل إلى ثلث حالات الهجمات الحادة لالتهاب القصبات الهوائية المزمنة في بعض الدراسات، ومع ذلك فإن معظم الدراسات أظهرت وجود الميكوبلازما والالتهاب الرئوي بالكلاميديا في أقل من 10٪ من الحالات.

إن هجمات مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن الناتجة عن إصابة فيروسية تكون عادة أكثر حدة وتستمر مدّة أطول (13 يومًا).

هناك أيضاً المزيد من الأدلة المخبرية على ارتباط المرحلة الطور الحاد (مثل المستويات المرتفعة من IL-6 (interleukin6) والفيبرينوجين)، بالعدوى الفيروسية.

كما أن العوامل البيئية مهمة أيضاً، إذ وجد زيادة في عدد القبولات المشفوية لمرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن في الأماكن التي توجد فيها مستويات عالية من تلوث الهواء في البيئة المحيطة، كما لوحظ أن وجود زيادة طفيفة في إشباع الأوكسجين والجسيمات المحمولة بالهواء تسببت بزيادة في زيارات الطوارئ لمرضى الانسداد الرئوي المزمن خلال فصلي الشتاء والصيف بنسبة 6٪ و 9٪ على التوالي مهما كان سبب النوبة الحادة من مرض الانسداد الرئوي المزمن، وهذا يعني أن التهاب القصبات الهوائية قد زاد خلال هذا الحدث[51].

لوحظ زيادة في أعداد العدلات والحمضات في القشع. وعُثر على مستويات عالية من أنزيم الميلوبيروكسيداز MPO في القشع وهذا يشير إلى نشاط العدلات، فضلاًعن مستويات عالية من IL-8 وLTB4 (Leukotriene B4)التي تعرف بعوامل الجذب الكيميائي للعدلات.

يرتبط الحمل الجرثومي بمستوى MPO ومستوى IL-8 ومستوى LTB4 ونشاط إيلاستاز الكريات البيض في القشع وهذا يشير إلى أن الحمل الجرثومي يسهم في التهاب طرق الهواء لدى مرضى الانسداد الرئوي المزمن المستقر.

تنخفض مستويات الجاذبات الكيماوية والعوامل الالتهابية بسرعة في فترة الشفاء. بينما نجد أن المرضى الذين لا يعودون إلى وضعهم القاعدي سريرياً بغضون 35 يوماً تبقى لديهم مستويات CRP عالية في الدم بعد الهجمة، وقد ثبت أن وجود مستوى مرتفع من CRP بعد 14 يومًا من الهجمة يتنبأ بأن الهجمة التالية ستحدث في وقت أقصر، أي بغضون ما يقارب 50 يوماً، ومما سبق يبدو أن عدم شفاء الهجمات مرتبط بالالتهاب الجهازي المتزايد باستمرار الذي يتضح من مستوى CRP[52].

من العلامات الأخرى التي وجد أنها ترتفع في الدم أثناء الهجمة مقارنة بقيمها القاعدية: IL-8و TNF-a و leptin و endothelin-1 و eosinophil cationic protein و myeloperoxidase و fibrinogen و IL-6 و AAT و leukotriene E4 و LTB4 .

كما دُرس مستوى البروكالسيتونين لمعرفة الحاجة إلى الصادات الحيوية وأشارت النتائج إلى أن:

المستوى 0.1 مكروغرام/ليتر يعني أنه لا حاجة للصادات الحيوية، بينما المستوى 0.25 مكروغرام/ليتر يعني أن المريض بحاجة لاستخدام الصادات الحيوية، وبين هذين المستويين، يكون الوضع السريري للمريض هو الحكم. على الرغم من أن دراسة إضافية لم تؤيد هذه التوصية فقد أثيرت قضايا منهجية، وقد يساعد استخدام البروكالسيتونين في تقليل استخدام الصادات الحيوية دون التأثير سلبًا على النتائج[52].

2- في حوالي ثلث الهجمات لا تعرَف المسببات.

3- تشمل العوامل المحرضة الأخرى تلوث الهواء أو التوقف عن العلاج.

4- ذات الرئة والصمة الرئوية وقصور القلب الاحتقاني واللانظميات القلبية أو انصباب الجنب كلها يمكن أن تحرض هجمة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن، ولذلك يجب وضعها بالحسبان في التشخيص التفريقي[53]

عموماً.. يعد التهاب الطرق الهوائية المزمن (السعال اليومي وإنتاج القشع) مؤشراً سلبياً لمرض الانسداد الرئوي المزمن وخاصة خطر حدوث هجمات في المستقبل، كما أن حدوث هجمة خلال العام السابق يعد مؤشراً عالياً على احتمالية تكرارها[54]

كذلك انخفاضFEV1 ، العلاج بالأكسجين غير المناسب، والتدخين الحالي كلها عوامل من شأنها أن تتنبأ بحدوث متكرر للهجمات.[55]

### 1-2-4 تقييم الهجمات الحادة لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن وتشخيصها:

**الأعراض:**

تتظاهر الهجمة الحادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن بتفاقم الأعراض التنفسية بما في ذلك ضيق التنفس وإنتاج القشع وذلك بشكل أكبر من المعدل اليومي الطبيعي للمريض[56].

**النتائج المخبرية[57]:**

- غازات الدم الشرياني: إنّ وجود PaO2 <60 ملم زئبقي مع PaCO2 >50 ملم زئبقي أو من دونه على هواء الغرفة يعني قصوراً تنفسياً.
- تعداد الدم الكامل CBC و CRP: حيث يشير ارتفاع كريات الدم البيضاء في تحليل CBC إلى وجود التهاب.
أما بروتين سي الارتكاسي (CRP) فهو بروتين طور حاد يعدّ مؤشراً حساساً، ولكن ليس نوعياً للالتهاب. ارتبط ارتفاع مستوى البروتين التفاعلي CRP بزيادة معدلات المراضة والوفيات التي أجريت على مرضى الانسداد الرئوي المزمن.
- القشع (غالبًا ما يكون قيحياً) وبحال وجوده:
  - ✓ يجب البدء بإعطاء الصادات الحيوية تخبرياً.
  - ✓ إن أكثر البكتيريا شيوعًا في إحداث الهجمات هي: الأنفلونزا H ، الرئويات S والنزليات M
  - ✓ تصبح جراثيم الزوائف الزنجارية أكثر شيوعاً في تصنيف الدرجة III و IV للداء الرئوي الانسدادي المزمن (FEV1<50%).

**التصوير[57]:** يستخدم التصوير الشعاعي للصدر لتقييم الالتهاب الرئوي والتشخيصات التفريقية، تكون الصورة الشعاعية للصدر إيجابية في حوالي 15٪ من الحالات، وعند 25٪ من هؤلاء المرضى ، هناك تغيير في تدبير المريض بناء على نتيجة التصوير الشعاعي للصدر.

**اختبارات وظائف الرئة[57]:** لايوصى بإجراء قياس التنفس في أثناء الهجمة الحادة.

**تشمل أفضل المؤشرات للحاجة إلى التهوية الآلية[58]:**

- قيم غازات الدم عند قبول المريض.
- ودرجة التغيير في رقم حموضة الدم PH بعد العلاج المبدئي بالأكسجين.

**تشمل المؤشرات المهمة للوفيات في المستشفى[58]:**

- التقدم في العمر

- انخفاض مؤشر كتلة الجسم
- سوء الحالة الوظيفية قبل القبول
- انخفاض نسبةPO2 / FIO2
- وجود قصور قلب احتقاني
- انخفاض ألبومين المصل
- ووجود القلب الرئوي.

### 1-2-5 تدبير الهجمات الحادة لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن:

يشمل علاج الهجمة الحادة لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن التزويد بالأكسجين والموسعات القصبية والكورتيكوستيروئيدات الجهازية مع احتمال استخدام التهوية الآلية، ويجب الأخذ بالحسبان إمكانية الاستشفاء وذلك بالاعتماد على عوامل الخطورة[59].

درست معظم الإجراءات العلاجية للهجمات الحادة لمرض الانسداد الرئوي المزمن من خلال تجارب سريرية مضبوطة عشوائية[60] إذ وجد أن:

حالات القشع غير فعالة في تقصير مدة الهجمة وتحسين نتائج المرضى، العلاج الطبيعي للصدر والقرع الميكانيكي غير فعال أيضاً وقد يكون ضاراً، بينما وجد أن مضاهئات[61] b2 وعوامل مضادات الكولين[62] متكافئة في فائدتها وتتفوق على جميع موسعات الطرق الهوائية المعطاة بالحقن بما في ذلك methylxanthines، كما فُحِصَ إضافة methylxanthines إلى موسعات الطرق الهوائية الإنشاقية.

أظهرت إحدى الدراسات أن إعطاء أمينوفيللين[63] وريدي للمرضى في قسم الإسعاف قلل من احتمالية الاستشفاء لديهم، في حين لم تظهر دراستان أخريان أي فائدة لذلك.

كما دُرِس تأثير إضافة موسعين قصبيين إنشاقيين[63]، وتبين أن هناك تحسناً هامشياً فقط في استخدام كليهما معاً.
إن الآثار الجانبية للعلاج بمضادات الكولين أقل وخفيفة عموماً، بينما تشمل الآثار الجانبية للعلاج بالألبوتيرول في الهجمة الحادة الرجفان والصداع والخفقان، كذلك من الممكن أن يحدث تغييرات في معدل ضربات القلب وضغط الدم وفي مخطط كهربائية القلب.

يعد استخدام الستيروئيدات الجهازية[64] للمرضى الذين يعانون من هجمة حادة لمرض الانسداد الرئوي المزمن الذين يحتاجون إلى دخول المستشفى مفيداً، بحيث يوصى باستخدام بريدنيزون 30 إلى 40 ملغ يومياً إذا كان المريض قادراً على

تناول الدواء فموياً، في حين يصبح العلاج الوريدي ضرورياً عند عدم تمكن المريض من أخذه فموياً على أن يتم التحول إلى العلاج الفموي عند الإمكان ويُعطى لمدة أسبوعين فقط بعد دخول المستشفى، ولا ننسى أن التأثير الضار الأكثر شيوعاً هو ارتفاع السكر في الدم.

كان العلاج بالصادات الحيوية موضوعاً مثيراً للجدل.[65]
أشارت بعض الدراسات إلى أن وجود قيح في القشع يتنبأ بالحاجة إلى الصادات الحيوية.
يوصى بإعطائها من 5 إلى 10 أيام بناءً على أنماط المقاومة المحلية.
وتعطى الصادات الحيوية في حالة وجود عرضين أو ثلاثة أعراض مما يلي: زيادة الزلة وزيادة كمية القشع ووجود القيح ومع ذلك لا يزال هناك بعض الجدل حول دور الصادات الحيوية في هجمات مرض الانسداد الرئوي المزمن، ولاسيما في الدراسات التي أجريت في مراكز الرعاية الأولية حيث يعالجُ المرضى الذين لديهم هجمات خفيفة.

من الجيد أن العلاج بالصادات الحيوية بالتشارك مع الكورتيكوستيرويدات عن طريق الفم نتج عنه تطاول في الفترة التي تفصل عن الإصابة بهجمة تالية وانخفاض خطر الإصابة بهجمات جديدة.

في تجارب سريرية مضبوطة عشوائية بحثت في الفائدة السريرية للصادات الحيوية في هجمات مرض الانسداد الرئوي المزمن لم تُظهر الصادات الحيوية أي فائدة في تقليل فشل العلاج عند المرضى المعالجين خارجياً في الهجمات الخفيفة إلى متوسطة الشدة، بينما أظهرت الصادات الحيوية فائدة كبيرة في تقليل معدلات فشل العلاج في المرضى الذين يعانون من هجمات حادة شديدة (نسبة الأرجحية المجمعة 0.25, 95٪ فاصل الثقة 0.16 – 0.39, 12=0% العدد المطلوب معالجته 4.95% فاصل الثقة 3-5% ) وعلى الوفيات ( نسبة الأرجحية المجمعة 0.20, 95٪ فاصل الثقة 0.06-0.62 ؛ العدد المطلوب معالجته 14.95% فاصل الثقة 12-30).

وهكذا نستنتج أن الصادات الحيوية قللت بفعالية من فشل العلاج ومعدلات الوفيات في مرضى الانسداد الرئوي المزمن الذين يعانون من هجمات حادة شديدة.

أما بالنسبة للمرضى الذين يعانون من هجمات خفيفة إلى متوسطة، فلا تُوصَف الصادات الحيوية عموماً.
ارتبط عدم إعطاء الصادات الحيوية لدى المرضى الخاضعين للتهوية الآلية بزيادة معدل الوفيات والالتهاب الرئوي المشفوي.
أكثر نقطة رُكّز عليها وعلى قياسها هي معدل جريان ذروة الزفير والتي عكست نتائج إيجابية لدى المرضى المعالجين بالصادات الحيوية بمتوسط 11ل/د [66].

للوقاية من نقص الأكسجة في الأنسجة، يوصى بالعلاج بالأكسجين للحفاظ على نسبة PaO2 الشريانية أكبر من 60 ملم زئبق وإشباع الأكسجين فوق 90٪[67]، بينما تزيد القيم الأكبر من ذلك من مخاطر احتباس ثاني أكسيد الكربون والحماض

التنفسي.

يجب إجراء قياس غازات الدم الشرياني إذا لم يظهر المريض تحسناً سريعاً مع التدابير الأولية، وينبغي النظر في بدء التهوية الميكانيكية في حال حدوث أي مما يلي على الرغم من العلاج الطبي الأمثل وإعطاء الأكسجين: حماض (درجة PH 7.35) وفرط ثنائي أكسيد الكربون PACO2 60-45مم زئبق، ومعدل تنفس مرتفع مستمر 24 / دقيقة، أو وجود العلامات السريرية لتعب العضلات التنفسية مثل استخدام العضلات التنفسية المساعدة، أو الحركة العجائبية للبطن، أو تراجع المسافات الوربية، حيث أن جميعها مؤشرات للحاجة إلى دعم جهاز التنفس الصناعي.

يمكن استعمال التهوية الآلية عن طريق التهوية الغازية (استخدام أنبوب الرغامي) أو التهوية إيجابية الضغط غير الغازية NPPV (أقنعة الأنف أو الوجه).[68]

NPPV ( **Noninvasive positive pressure ventilation** ) مفيد للمرضى الذين لديهم احتمالية عالية للإصابة بالقصور التنفسي وقد يحتاجون إلى تهوية آلية غازية [69] .

تتطلب NPPV في الساعات الأولى نفس مستوى إشراف التهوية الآلية التقليدية، ويوفر استخدام NPPV فرقاً ذا دلالة إحصائية في الحاجة إلى التنبيب في العديد من التجارب السريرية.

تتحسن غازات الدم الشرياني بسبب زيادة التهوية السنخية دون تغييرات كبيرة في عدم تطابق التهوية السنخية / تروية ( alveolar ventilation/perfusion mismatching) وكذلك في تبادل الغازات في الرئتين. أدت إضافة NPPV إلى معايير الرعاية في المرضى الذين يعانون من هجمات حادة لمرض الانسداد الرئوي المزمن إلى تقليل معدل التنبيب الرغامي بنسبة 28 ٪، ومدة الإقامة في المستشفى 4.57 يوماً ، ومعدل الوفيات داخل المستشفى بنسبة 10 ٪ [70] ، وأظهرت بعض التحليلات أن هذه الآثار المفيدة تحدث فقط في المرضى الذين يعانون من هجمات شديدة PH=7.30 وليس عند أولئك الذين يعانون من هجمات أكثر اعتدالاً.

في حين أظهرت تجارب سريرية عشوائية مضبوطة أخرى أن نجاح NPPV كان مرتفعاً عند المرضى الذين يعانون من الحماض الخفيف (PH > 7.30)، بينما لم يكن أداء المرضى الذين يعانون من الحماض الأكثر شدة على القدر نفسه وكانوا أكثر عرضة للحاجة إلى التنبيب.

أظهرت دراسة تنبؤية أجريت مؤخراً في المملكة المتحدة على 9716 مريضاً داخلياً يعانون من هجمات مرض الانسداد الرئوي المزمن والقصور التنفسي الحاد، معدل وفيات إجمالي بنسبة 25٪ في المرضى الذين يتلقون تهوية آلية غير غازية، وهو أعلى بكثير من الأرقام الواردة في التجارب المعشاة ذات الشواهد.

تُعدّ طرائق توصيل NPPV [71] المثلى والمدة المثلى للعلاج والضغوط المناسبة أسئلة إضافية يجب تناولها في الأدب الطبي. وعموماً توفر التهوية الآلية ثنائية المستوى معCPAP (Continuous positive airway pressure) (على سبيل المثال 4-8 سم ماء) ، والتهوية بدعم الضغط (على سبيل المثال 10-15 سم ماء) الطريقة الأكثر فعالية لNPPV

تشمل موانع تطبيق NPPV ما يلي: توقف التنفس وعدم استقرار القلب والأوعية الدموية (انخفاض ضغط الدم واللانظميات القلبية واحتشاء عضلة القلب) وضعف الحالة العقلية وهذا يؤدي إلى عدم القدرة على التعاون، المفرزات الغزيرة و / أو اللزجة التي تنطوي على مخاطر عالية لمص المفرزات وجراحة الوجه أو الجهاز الهضمي الحديثة والرضوض القحفية الوجهية و / أو تشوهات البلعوم الأنفي والحروق والسمنة المفرطة. يجب إجراء تنبيب فوري في المرضى الذين يستوفون معايير الاستبعاد هذه.

وعموماً يدخل ما يقارب نصف المرضى الذين قبلوا بقصور تنفسي مع احتباس CO2 إلى المستشفى خلال الأشهر الستة المقبلة، وقد أظهرت إحصائيات الرعاية الطبية في الولايات المتحدة أن معدلات إعادة القبول لهجمات مرض الانسداد الرئوي المزمن تبلغ 21٪. وتقارب نسبة الوفيات لمن يحتاجون للعلاج في وحدة العناية المركزة من 50٪.[72]

جدول 7- تدبير الهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن[73]

| نمط العلاج | تفاصيل العلاج |
|---|---|
| التهوية الآلية الغازية[60] | نلاحظ زيادة في وفيات المرضى الموضوعين على التهوية الآلية مع FEV1المتوقع<30% |
| المعالجة في المنزل | من الممكن العلاج في المنزل لدى مرضى محددين ليس لديهم حماض تنفسي او إمراضيات مرافقة، وتتضمن المعالجة المنزلية زيارات ممرض والمعالجة بالأوكسجين والعلاج الفيزيائي. |
| التخريج من المشفى والمتابعة | إن المريض الذي يحدث لديه نقص أكسجة خلال الهجمة يجب أن يعاد تقييمه خلال الثلاثة أشهر القادمة إ ذ يطلب له غازات دم شرياني أو بالأوكسيميتر الإصبعي، ويجب إعادة تنظيم العلاج بالأوكسجين بحال بقي المريض لديه نقص أكسجة. |

جدول 8- التدبير الدوائي للهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن[73]

| نمط العلاج | تفاصيل العلاج |
|---|---|
| الأوكسجين | الهدف هو الوصول لإشباع 88-92% |
| الموسعات القصبية | SABA إنشاقية (استنشاق بشكل متردد أو إرذاذ) مع/بدون SAMA |
| ستيروئيدات جهازية | تقصر فترة العلاج، تحسن FEV1وPaO2<br>تقلل من احتمالية النكس الباكر وفشل العلاج والبقاء في المشفى.<br>الستيروئيدات الفموية: تمتص سريعاً كما أنها بكفاءة الستيروئيدات الوريدية نفسها .<br>توصيات GOLD: جرعة بيريدنيزولون يومية 30-40 ملغ، ولكن بعض الأخصائيين يستخدمون جرعة عالية 60-125 ملغ من الميتيل بريدنزولون 2-4 مرات يومياً.<br>تختلف المدّة من مريض لآخر حسب شدة المرض والاستجابة المبدئية للعلاج ولكن المدّة النظامية 5-14 يوماً . |
| الصادات | يوصى باستخدامها في حال وجود أحد الحالات التالية:<br>زيادة في القشع القيحي مع زيادة في الزلة أو في إنتاج القشع أو كلاهما.<br>هجمة متوسطة إلى شديدة والمرضى الذين يحتاجون إلى دعم تنفسي (تهوية غازية أو غير غازية).<br>اختيار الصاد: يجب اختيار الصادات بالاعتماد على المقاومة الجرثومية الموجودة في المنطقة ويجب أن تغطي الصادات: إنفلونزا H، النزلية M، الرئويات.<br>الخط الأول لعلاج المرضى خارج المشفى: دوكسي سايكلين أو تريمتوبريم مع سلفاميتوكسازول.<br>الخط الأول لعلاج المرضى داخل المشفى: الفلوروكينولونات التنفسية أو السيفالوسبورينات جيل 3. |

| | |
|---|---|
| | ويضاف علاج للزوائف بحال وجوج عوامل خطورة لدى المريض. |
| التهوية غير الغازية | تقلل من الوفيات والإقامة بالمشفى ومن احتمالية التنبيب.<br>تحسن من الزلة والحماض التنفسي ومعدل التنفس.<br>يوصى بها عند: 7.35>PH مع/بدون 45<PaCO2 مم.ز مع/بدون زلة تنفسية شديدة مع تعب عضلات تنفسية.<br>كما أن التهوية غير الغازية الباكرة بعد نزع التنبيب تسهل الفطام وتمنع عود التنبيب وتقلل من الوفيات. |

### 1-2-6 الوقاية من الهجمات الحادة لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن:

هناك انخفاض كبير في الحالة الوظيفية، ووظيفة الرئة ، ونوعية الحياة وزيادة في الوفيات لدى أولئك الذين يعانون من هجمات متكررة للداء الرئوي الانسدادي المزمن، فضلاً عن ارتفاع التكاليف الاجتماعية والاقتصادية.

لذلك، فإن الوقاية من الهجمات هي الموضوع الأكثر أهمية.

**العلاجات التي تقلل من الهجمات والاستشفاء[74]:**

- الإقلاع عن التدخين.
- لقاحات الأنفلونزا والمكورات الرئوية: يوصى حالياً بإعطاء لقاح الإنفلونزا للأشخاص المصابين بمرض الانسداد الرئوي المزمن، ولكن هذه التوصيات تستند بشكل كبير إلى أدلة من دراسات المراقبة، مع عدد قليل جداً من التجارب السريرية العشوائية المضبوطة.

يشير التحليل التلوي لنتائج هذه التجارب إلى أن لقاح الأنفلونزا غير المفعّل يقلل من الهجمات لدى مرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن. يتشابه حجم هذه الفائدة مع تلك التي شوهدت في دراسات المراقبة السريرية الكبيرة، حيث خفض اللقاح الذي يعطي تأثيره بعد 3 أسابيع أو أكثر من أخذه من حدوث الهجمات والتي كان سببها الأنفلونزا. هناك زيادة طفيفة في الآثار السلبية الموضعية العابرة للقاح دون وجود دليل على حدوث باكر للهجمات.

دُرست الفعالية السريرية للقاح عديد السكاريد المكون من 23 ذرية للمكورات الرئوية في المرضى ذوي الاستجابة المناعية الطبيعية المصابين بمرض الانسداد الرئوي المزمن. لم تُظهر منحنيات البقاء على قيد الحياة لكابلان ماير

للالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع اختلافات كبيرة بين أولئك الذين تلقوا اللقاح ولم يتلقوه، وقد ثبت أن لقاح المكورات الرئوية عديد السكاريد فعال في الوقاية من الالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع في المرضى الذين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن الذين تقل أعمارهم عن 65 عاماً وفي أولئك الذين يعانون من انسداد شديد في جريان الهواء. لم يدرس دراسة تأثير إضافة لقاح الإنفلونزا إلى لقاح المكورات الرئوية في معدل هجمات مرض الانسداد الرئوي المزمن.

لوحظ انخفاض في خطر الاستشفاء لمرض الانسداد الرئوي المزمن في الدراسات القهقرية عند مَن تلقّوا اللقاح مقارنة بغير الملقحين.

- موسعات القصبات طويلة الأمد مع/بدون ستيروئيدات إنشاقية: ارتبط استخدام موسعات الطرق الهوائية طويلة المدى مثل مضاهئات بيتا ومضادات الكولين (تجربةUPLIFT ) بانخفاض كبير في هجمات مرض الانسداد الرئوي المزمن، كما أظهرت تجربة TORCH أن إضافة التستيروئيدات الإنشاقية إلى مضاهئات b طويلة الأمد كان أكثر فاعلية في الحد من الهجمات من إعطاء كل منها بمفرده[75].
- مثبطات فوسفوديستراز -4 (تقليل الهجمات فقط): هناك سبب علمي قوي لاستخدام مثبطات PDE4 لمرضى الانسداد الرئوي المزمن، فهي عوامل قوية مضادة للالتهاب فعالة ضد العمليات الالتهابية الرئيسية المشاركة في مرض الانسداد الرئوي المزمن والربو. يختلف الالتهاب في مرض الانسداد الرئوي المزمن عن الربو، إذ نجد غلبة للخلايا الضامة السنخية التي تؤدي إلى التهاب بالعدلات وبالكريات البيضCD8þ .

تعبّر جميع هذه الخلايا في الغالب عنPDE4 ، وبالتالي فإن مثبطات PDE4 هي علاج منطقي لنمط معين من الالتهاب الموجود في مرض الانسداد الرئوي المزمن.

تعمل مثبطات PDE4 على استمرار التأثيرات المضادة للالتهابات لارتفاع الأدينوزين أحادي الفوسفات الدوري، مثبطات PDE4 لها طيف نشاط مختلف عن الكورتيكوستيرويدات حيث أن الأخيرة لا تمنع الالتهاب المتواسط بالعدلات[75].

أظهرت تجارب على أحد مثبطاتPDE4 ، وهو roflumilast ، في الولايات المتحدة وأوروبا للوقاية من هجمات مرض الانسداد الرئوي المزمن في المرضى الذين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن الشديد بعد 6 تجارب سريرية للدواء[76] ، انخفاضًا بنسبة 17٪ من تكرار هجمات مرض الانسداد الرئوي المزمن على مدى سنة (في المرضى الذين يعانون من السعال المزمن ولديهم تاريخ مرضي من الهجمات) وتحسناً طفيفاً ولكنه مهم في FEV1 (زيادة في FEV1 من 36 إلى 88 مل) مقارنة بالدواء الوهمي.

الآثار الجانبية الرئيسية لهذه العوامل هي تأثيراتها الهضمية (الغثيان والإقياء والإسهال). ولكن يطوّر المريض تحمّلاً

سريعاً لهذه التأثيرات الجانبية، وتظهر عادة في التجارب السريرية في الأسابيع القليلة الأولى من العلاج، كما لوحظ فقدان الوزن، ولا سيما في الأشخاص الذين يعانون من زيادة الوزن، وضمنت تقارير الانتحار في الملصقات.

- استخدام الصادات طويل الأمد: حظي استخدام الصادات الحيوية طويل الأمد للوقاية من هجمات مرض الانسداد الرئوي المزمن باهتمام كبير.[77]

درست تجربة عشوائية كبيرة متعددة المراكز في الولايات المتحدة حول ما إذا كان 250 ملغ من أزيثروميسين يومياً يمكن أن يقلل من تواتر هجمات مرض الانسداد الرئوي المزمن لدى أولئك الذين لديهم خطورة عالية لحدوث الهجمات.[78]

إذ وجد أنه عند إضافة أزيثروميسين يومياً لمدة سنة إلى العلاج المعتاد، فإن ذلك قلل من تواتر الهجمات وحسّن نوعية الحياة، ولكنه تسبب في انخفاض السمع في نسبة صغيرة من الأشخاص، كما أن تأثير استخدام الصادات الحيوية لفترة طويلة في أنماط المقاومة الجرثومية مازال غير معروف.

يبدأ التأهيل الرئوي المبكر في غضون شهر واحد من انتهاء هجمة مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن إذ يحسن ضيق التنفس والقدرة على ممارسة الرياضة ونوعية الحياة، ويقلل من الهجمات المتكررة وإعادة الدخول إلى المستشفى.

### 1-2-7 نتائج وإحصائيات لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن والهجمات الحادة:

يعد مرض الانسداد الرئوي المزمن السبب الرئيسي الثالث للوفاة في الولايات المتحدة في الوقت الحاضر،مع ارتفاع معدل حدوثه في جميع أنحاء العالم.

تقليدياً، يعتمد التقييم السريري للشدة وخطر الوفاة على قياسFEV1 ، ومن الممكن أن تكون معايير الوضع المرحلي لمرض الانسداد الرئوي المزمن باستخدام النسبة المئوية من FEV1 المتوقع مفيدة في التنبؤ بضعف نوعية الحياة المتعلق بالصحة.

كذلك نجد انخفاض في الضعف المتوقع في نوعية الحياة الصحية انحفاضاً كبيراً وترتفع معدلات الوفيات حتى عند المرضى الذين يعانون من مرض أكثر اعتدالاً.

تم تقييم وفيات المرضى الذين قدموا إلى قسم الطوارئ بهجمات حادة مع مرور الوقت، إذ وجد أن معدل الوفيات كان بنسبة 5% في 30 يوماً، و 9% في 60 يوماً، و 11% في 90 يوماً، و 16% في 180 يوماً، و 23% في سنة، و 32% في سنتين، و 39% في 3 سنوات، وقد توفي 46% من المرضى في نهاية متابعة هذه الدراسة التي استمرت على مدى 5سنوات.

في التحليل متعدد المتغيرات، كانت المؤشرات المستقلة للوفيات هي زيادة العمر والإصابة بقصور القلب الاحتقاني والإصابة بورم صلب منتشر والاستشفاء بسبب هجمة مرض الانسداد الرئوي المزمن في العام الماضي.

يمكن أن تؤدي الهجمات الحادة لمرض الانسداد الرئوي المزمن إلى تفاقم الخلل العضلي الملحوظ مع مرض الانسداد الرئوي المزمن، ينتج عن هذا انخفاض في تحمل الجهد وزيادة أعراض الاكتئاب والتعب.
من المرجح أن يكون تجنب الأنشطة البدنية آلية أساسية تزيد من خطر هجمات جديدة، ولقد ثبت أن إعادة التأهيل الرئوي الشامل بما في ذلك التدريب على تحمل الجهد يقلل من معدل هجمات مرض الانسداد الرئوي المزمن. يمكن البدء بإعادة التأهيل مباشرة بعد هجمة المرض، ويمكن أن يؤدي إلى انخفاض في القبول المشفوي وزيادة في تحمل الجهد ونوعية الحياة[79]

جاءت دراسة أخرى ذات خمسة مراكز لفهم الإنذار والتفضيلات لنتائج العلاجات ومخاطرها[80] حيث شملت المرضى المقبولين في المستشفى بسبب هجمات حادة لمرض الانسداد الرئوي المزمن مع فرط كربون الدم (55 ملم زئبق)، وبينت أن 11٪ فقط من المرضى ماتوا في أثناء إقامتهم في المستشفى، ومع ذلك كان معدل الوفيات في 60 يوماً و 180 يوماً وسنة واحدة وسنتين مرتفع للغاية (20 ٪ و 33 ٪ و 43 ٪ و 49 ٪ على التوالي).

وكان هناك معدل ملحوظ لإعادة قبول مرتفع، فخلال الأشهر الستة التالية:

- أعيد قبول ما يقارب نصف المرضى لمرة واحدة على الأقل بينما أعيد قبول بعض المرضى عدة مرات.
- كان 26٪ فقط من المرضى على قيد الحياة وبصحة جيدة مع نوعية حياة جيدة أو جيدة جداً أو ممتازة.

أُجريت دراسة أخرى مدتها 5 سنوات للتحقق مما إذا كانت الهجمة الحادة الشديدة لمرض الانسداد الرئوي المزمن لها تأثير مباشر في معدل الوفيات، وأظهرت أن هذه العوامل فقط وهي: العمر المتقدم وارتفاع PCO2 الشرياني والهجمة الحادة لمرض الانسداد الرئوي المزمن هي مؤشرات مستقلة لسوء الإنذار. بينما اعتبرت أن المرضى الأكثر عرضة للوفاة هم أولئك الذين يعانون من ثلاثة أو أكثر من هجمات مرض الانسداد الرئوي المزمن.

اقتُرحت أداة موثوقة وقصيرة وبسيطة لتقدير تأثير مرض الانسداد الرئوي المزمن في الحالة الصحية في الممارسة الروتينية، وهو مقياس مكون من ثمانية عناصر لقياس ضعف الحالة الصحية للمرضى[81] وتتراوح الدرجة من 0 إلى 40.

تعُدّ الإمراضيات المرافقة شائعة وتؤثر سلباً في نوعية الحياة المتعلقة بالصحة.

أثبتت مقاييس أخرى لمرض الانسداد الرئوي المزمن مثل مشعر كتلة الجسم والزلة التنفسية أنها مفيدة في التنبؤ بنتائج مثل البقيا.

يمكن الحصول على مشعر كتلة الجسم بسهولة بقسمة الوزن (بالكيلوجرام) على الطول (بالمتر المربع)، ترتبط القيم 21 كغ/م 2 بزيادة معدل الوفيات. يمكن تقييم الزلة التنفسية الوظيفية بواسطة مقياس الزلة التنفسية MRC ( Medical Research Council) على النحو التالي:

0- لا يعاني من الزلة إلا مع الجهد الشاق.
1- يعاني من الزلة عند الإسراع أو المشي فوق تلة خفيفة الارتفاع.
2- يمشي أبطأ من الأشخاص ذوي نفس العمر بسبب الزلة، أو يضطر إلى التوقف من أجل التنفس عند المشي بسرعته الاعتيادية على أرض مستوية.
3- يتوقف من أجل التنفس بعد المشي حوالي 100 متر أو بعد بضع دقائق على أرض مستوية.
4- زلة تنفسسية لمجرد مغادرة المنزل، أو زلة عند ارتداء أو خلع الملابس.

يعتبر مؤشر BODE مؤشر تصنيف بسيط، كما أنه أداة مفيدة لتصنيف شدة مرض الانسداد الرئوي المزمن والتنبؤ بالنتائج[82]

يستخدم النظام مؤشر كتلة الجسم (B) ، ودرجة الانسداد في جريان الهواء المقيسة بوساطة FEV1 بوصفها نسبة مئوية متوقعة (O)، والزلة التنفسية المقيسة بمقياس MRC لضيق التنفس(D) ، ومقدار تحمل الجهد المقيس باختبار المشي لمدة 6 دقائق (E)

وتبين أن المرضى الذين لديهم درجات أعلى من BODE أكثر عرضة للوفاة، كما أثبتت النتيجة أنها ذات ميزة أفضل من وظائف الرئة لوحدها.

في عام 2011، اقترحت إرشادات GOLD أداة تقييم جديدة لتوفير فهم أفضل لتأثير مرض الانسداد الرئوي المزمن على المريض الفردي، فهو يجمع بين تقييم الأعراض باستخدام مقياس MRC مع خطر إصابة المريض بهجمات المرض.

واقتُرحت أربع فئات:

من أ: خطورة منخفضة مع أعراض أقل إلى د: خطورة عالية مع أعراض أكثر.

وقد سمحت بإجراء تقييم غير معتمد على وظائف الرئة، والذي قد يكون مفيداً ولا سيما للمجتمعات التي لا يمكن الوصول فيها بسهولة إلى اختبار وظائف الرئة.

وفيما يلي سرد لقائمة المؤشرات المستخدمة لتقبيم نتائج مرض الانسداد الرئوي المزمن.

**القياسات المستخدمة لتقييم نتائج مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن[82]:**

- FEV1
- الزلة التنفسية (مقياسMRC )
- مشعر كتلة الجسم
- قدرة تحمل الجهد

- مؤشرBODE
- غازات الدم الشريانية
- هجمات مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن
- نوعية الحياة بناءً على الحالة الصحية
- درجة اختبار تقييم مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن

**فيما يتعلق بـ NLR وَ PLR:**

أشارت دراسة حديثة إلى أنه يمكن استخدام NLR كمشعر مستقل للتنبؤ بالهجمة الحادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن، كما ترتبط مستوياته العالية مع احتمالية وفيات مرتفعة[83]

هناك دراستان أشارتا إلى أن ارتفاع NLR قد يكون مرتبطاً مع وفيات على المدى الطويل لدى مرضى COPD[84,85]

وأشارت دراسة عالمية إلى أن ارتفاع نسبتي NLR,PLR يرتبط مع إنذارمتدنٍ لدى مرضى الهجمة الحادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن[86].

وهكذا يلعب NLR أدواراً متعددة في الهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن كمتنبئ باحتمالية الاستشفاء وفي تقييم الالتهاب وكمتنبئ بالوفيات المشفوية كما يساعد في التدبير السريري لدي هؤلاء المرضى.

# ثانياً: القسم العملي:

## 3-1 مخطط البحث:

### 3-1-1 ملخص البحث:

**أهمية البحث:** تعد هجمات الداء الرئوي الانسدادي المزمن من أشيع الأمراض وأهمها التي تحتاج إلى الاستشفاء في العالم والمرتبط بزيادة معدلات الوفيات.

كما أنّ المريض يمكن أن يحتاج بسببها إلى تهوية آلية وهذا يعرّضه لاختلاطاتها واختلاطات الاستلقاء طويل الأمد وهذا يزيد من معدّل الوفيات زيادة ملحوظة لذلك من الضروري البحث عن مشعرات إنذارية تفيدنا في التنبؤ بشدة الهجمة لأخذ الاحتياطات اللازمة.

**الهدف:** دراسة الدور الإنذاري لنسبة العدلات على اللمفاويات NLR ونسبة الصفيحات على اللمفاويات PLR في معدّل الوفيات المشفوية للمرضى المقبولين بهجمة حادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن.

**الطرائق المستخدمة:** جُمعت البيانات من مرضى الهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن في إسعاف مستشفى الأسد الجامعي والمواساة الجامعي في مدة الدراسة (سنة) وتم حساب نسبة العدلات على اللمفاويات، ونسبة الصفيحات على اللمفاويات عند قبول المريض، وذلك من أجل التنبؤ بالإنذار المتوقع لديهم.

**النتائج المتوقعة:** أفادت النتائج أن نسبة العدلات على اللمفاويات NLR ونسبة الصفيحات على اللمفاويات PLR هي مشعرات إنذارية لتقدير معدّل الوفيات المشفوية للمرضى المقبولين بهجمة حادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن، وهذا يجعلنا نتنبأ بشدة الهجمة لأخذ الاحتياطات اللازمة.

### 3-1-2 المواد وطرائق الدراسة ومكانها:

**الفرضية البحث**

دراسة الدور الإنذاري لنسبة العدلات على اللمفاويات NLR ونسبة الصفيحات على اللمفاويات PLR في معدّل الوفيات المشفوية للمرضى المقبولين بهجمة حادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن.

**السؤال البحثي:**

هل لنسبة العدلات على اللمفاوات NLR ونسبة الصفيحات على اللمفاويات PLR دور إنذاري في تقدير معدّل الوفيات المشفوية للمرضى المقبولية بهجمة حادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن؟

**هدف الدراسة:**

هدفت الدراسة إلى دراسة الدور الإنذاري لنسبة العدلات على اللمفاويات NLR ونسبة الصفيحات على اللمفاويات PLR في معدّل الوفيات المشفوية للمرضى المقبولين بهجمة حادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن.

**تصميم الدراسة:**

- مكان الدراسة: مستشفى الأسد ومستشفى المواساة الجامعي.
- نمط الدراسة: دراسة حشدية Cohort
- زمن الدراسة: سنة بدءاً من 1\1\2019
- عينة الدراسة: مرضى الهجمة الحادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن البالغين 14 سنة فما فوق المقبولين في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق ما بين تاريخ 1\1\2019 حتى 31/12/2019
- حجم العينة: حسب إحصائيات المستشفيين لعدد المرضى المقبولين بقصة هجمة حادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن، وبعد استخدام اختبارات بيرسون أُخذت عينة لا تقل عن 100مريض بفاصلة ثقة 95% CI.

### 3-1-3 معايير الاشتمال:

المرضى الذين قبلوا بأحد المستشفيين (المواساة والأسد الجامعيين) والمشخص لهم هجمة حادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن وذلك طوال مدّة إقامتهم في المشفى.

### 3-1-4 معايير الاستبعاد:

- المرضى المقبولون لدراسة الداء الرئوي الانسدادي المزمن دون وجود هجمة حادة.
- المرضى الذين لديهم مشكلة مرضية في تعداد الصفيحات لأي سبب (كثرة الصفيحات الأساسي، نقص الصفيحات المناعي الذاتي، نقص الصفيحات الدوائي..)
- المرضى الذين لديهم أي سبب يؤدي لتغيّر بقيمة الكريات البيض عدا الإنتان الرئوي (ابيضاضات، إنتان خارج رئوي، لمفوما، إنتان شديد، صدمة).
- المرضى الذين سببت الهجمة الحادة لديهم قبولاً في العناية المشددة.

### 3-1-5 مراحل العمل:

- شملت الدراسة جميع المرضى بعمر 14 سنة فما فوق المقبولين بأحد المستشفيين (المواساة الجامعي والأسد الجامعي) بالشعبة الصدرية، والمشخص لهم هجمة حادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن طوال مدّة إقامتهم في المشفى، وذلك بعد الأخذ بعين الاعتبار معايير الاستبعاد المذكورة سابقاً.

- تم فحص جميع المرضى عند القبول سريرياً وسجلت درجة الحرارة ومعدل التنفس وسرعة القلب ومعدل الضغط الشرياني، كذلك تعداد الكريات البيض. (وقد قمت بفحص قسم من المرضى ومراجعة ملفات الباقي)
- تم التأكد من: وجود معايير الهجمة الحادة (تغير بأحد الصفات الثلاث: السعال، القشع، الزلة التنفسية) ومن ثم تم حساب نسبة العدلات على اللمفاويات ونسبة الصفيحات على اللمفاويات لدى المرضى عند قبولهم.
- وقد أُجري فحص CBC في مستشفى المواساة بأحد الجهازين إما Abacus الخماسي أو Medonic الثلاثي بعد وضع الدم بأنبوب EDTA Tube K3، أما في مستشفى الأسد الجامعي فقد أجري بجهاز Orphee mythic 22 AL بعد وضع الدم بنفس الأنبوب سابق الذكر.
- أما فيما يخص CRP فقد أجري بمستشفى المواساة بجهاز Mindray باستخدام كيت Mindray (Turbidimetry Method)، بينما أجري في مستشفى الأسد الجامعي بجهاز COBAS INTEGRA 400 Plus باستخدام كيت Tina-quant CRP4 COBAS INTEGRA / cobas c system
- وقد أجري اختبار غازات الدم الشرياني في المستشفيين بواسطة جهاز MEDICA EasyStat بعد وضع الدم في سيرنغ مع هيبارين ويستخدم هذا الجهاز كيت BIOHAZARD.
- وقد استخدمتُ في دراستي اختبار وظائف الرئة الموجود لدى المرضى سابقاً (حيث أنني لم أجري اختبار وظائف رئة لأي مريض كونهم مرضى هجمة حادة من COPD)، والذي أجري في مستشفى المواساة بجهاز MIR مع استخدام Disposible mouthpieces hygienic single packaging واحد لكل مريض وذلك بعد التأكد من أن شفتا المريض مغلقتين بإحكام حول القطعة الفمويَّة، وأن يكون المريضُ يستطيع أن يقوم بالشهيق العميق، ثم يزفر بقوَّة في أسرع وقت ممكن، أما في مستشفى الأسد فقد استخدم جهاز Vitalograph وطبقت نفس الشروط السابقة.
- ثم تمت متابعة تطور الحالة لدى هؤلاء المرضى من حيث البقاء على قيد الحياة أو الوفاة حتى يوم التخريج.
- وبعدها دُرس الدور الإنذاري لنسبة العدلات على اللمفاوياتNLR ونسبة الصفيحات على اللمفاويات PLR لديهم.

**تحليل البيانات:**

تم تحليل بيانات المجموعة، وتمت مراقبة سير المرض لدى المرضى المصابين بالهجمة الحادة لل COPD بعد أن تم حساب نسبة العدلات على اللمفاويات ونسبة الصفيحات على اللمفاويات لديهم.

### 3-1-6 الدراسة الإحصائية

أُجريت الدراسة الإحصائية وفق برنامج SSPS (Statistical Package for the Social Sciences ) الإصدار (25)، وعُدت قيم p الأقل من 0.05 ذات قيمة إحصائية.

- بالنسبة إلى المتغيرات الكمية تم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري ثم استخدمنا اختبار T –test
- أما بالنسبة إلى المتغيرات الكيفية فتم حساب النسبة المئوية واستخدام اختبار chi-square .

### 3-1-7 الاعتبارات الأخلاقية

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكراماتهم سواء أكانوا من الزملاء الباحثين أم من المشاركين في البحث أم من المستهدفين في البحث.

وتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة على (قيمة العمل الإيجابي) و(تجنب الضرر).

وهاتان القيمتان كانتا ركيزتي الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث.

وفي بحثنا هذا قمنا بالالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية والثقة وسرية المعلومات.

### 3-1-8 الاستبيان:

مُلِئ الاستبيان التالي لكل مريض:

| | |
|---|---|
| اسم المريض | |
| العمر | |
| الجنس | |
| حالة التدخين (مدخن حالياً أو سابقاً/غير مدخن) | |
| FEV1 | |
| FEV1% Pred | |
| FVC | |
| FEV1/FVC % | |
| Gold staging (I/II/III/IV) | |

| | |
|---|---|
| SPO2 عند القبول | |
| Pao2 عند القبول | |
| Paco2 عند القبول | |
| Ph عند القبول | |
| WBC *$10^9$/L عند القبول | |
| Platelet *$10^9$/L عند القبول | |
| نسبة Neutrophils/ Lymphocytes عند القبول | |
| نسبة Platelet / Lymphocytes عند القبول | |
| قيمة CRP عند القبول | |
| فترة الإقامة بالمشفى | |
| البقيا | |

## 3-2 نتائج الدراسة:

### 3-2-1 الجزء الأول: دراسة استطلاعية لمتغيرات الدراسة (التحليل الوصفي):

هدف هذا الجزء من التحليل إلى عرض نتائج الدراسة وُفقَ تحديد التوزيع النسبي لكل متغير، ولخصّت النتائج فيما يلي:

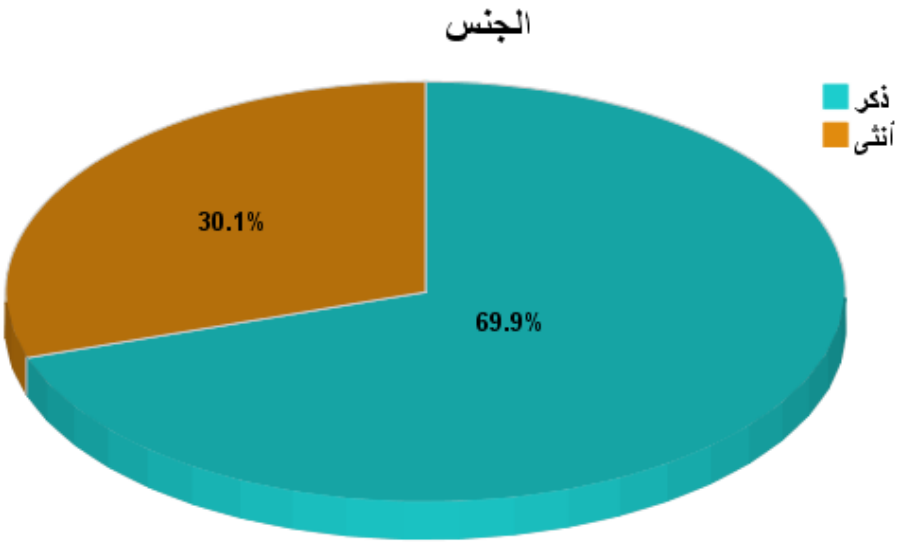
**أولاً: التحليل الوصفي للمتغيرات الديموغرافية والمتغيرات النوعية:**

جدول9 - التوزع النسبي لمرضى عينة الدراسة حسب المتغيرات الديموغرافية

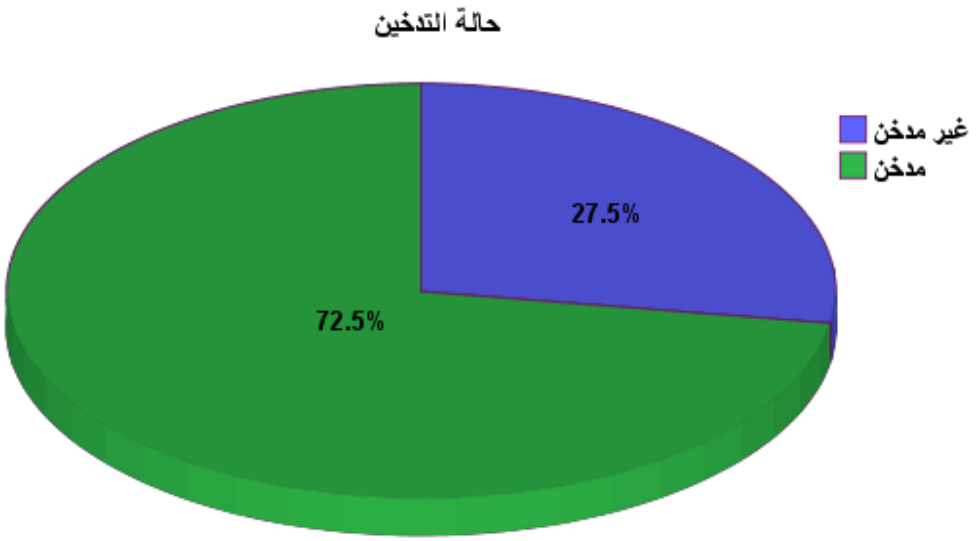
| | | N | % |
|---|---|---|---|
| الجنس | ذكر | 107 | 69.9 |
| | أنثى | 46 | 30.1 |
| | المجموع | **153** | **100** |
| | | | |
| التدخين | غير مدخن | 42 | 27.5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | **مدخن** | 111 | 72.5 |
| | **المجموع** | **153** | **100** |
| | | | |
| **البقيا** | **مُتَوفى** | 22 | 14.4 |
| | **حيّ** | 131 | 85.6 |
| | **المجموع** | **153** | **100** |

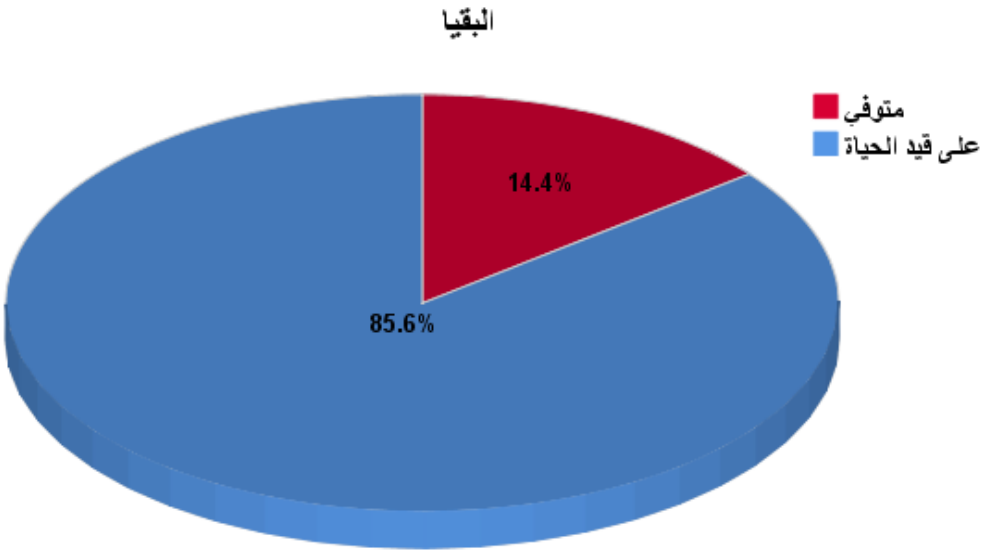
من الجدول السابق التوزيـع النسبي لخصائص عينة الدراسة.




**الشكل - 12- الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى وفق الجنس**




**الشكل - 13- الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى وفق ممارستهم التدخين**




**الشكل - 14- الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى حسب البقيا**

**ثانياً: التحليل الوصفي للمتغيرات الكمية:**

في ظل هذا التحليل قمنا بحساب الإحصاءات الوصفية للمتغيرات الكمية (العمر، FEV1 (L)، ..).

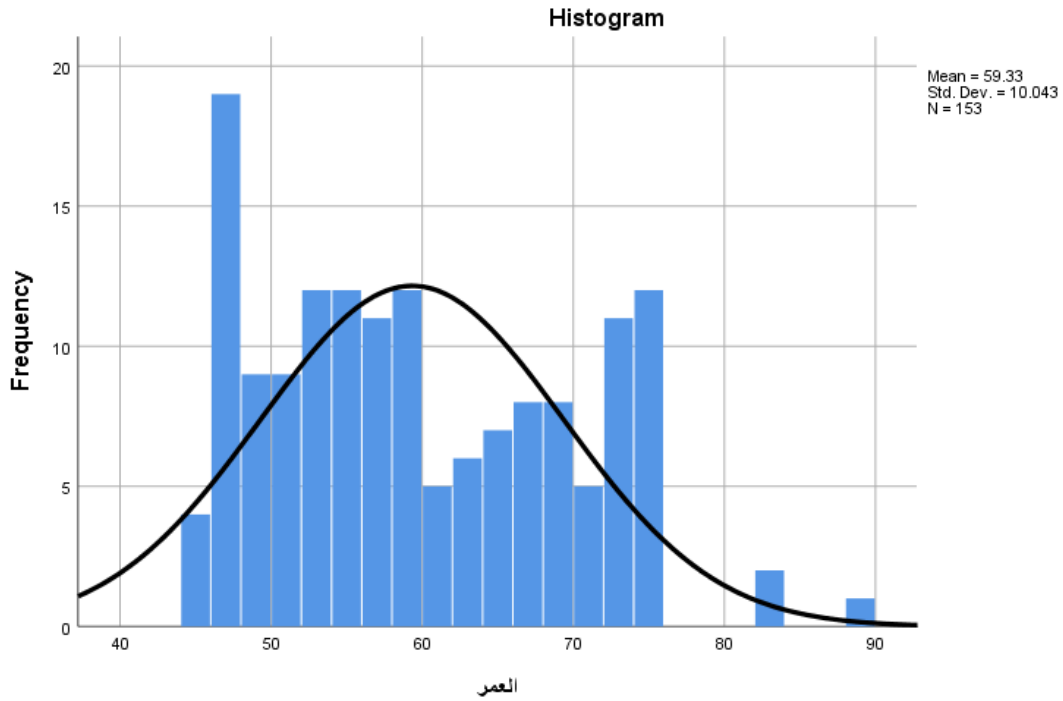
جدول10 - الإحصاءات الوصفية للمتغيرات الكمية

| Statistics | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Mean | Median | Mode | Std. Deviation | Range | Min | Max |
| العمر | 153 | 59.3 | 58 | 46 | 10 | 43 | 45 | 88 |
| FEV1 (L) | 153 | 1.3 | 1.1 | [a]0.52 | 0.6 | 1.9 | 0.5 | 2.4 |
| FEV1% Pred% | 153 | 51.1 | 49.9 | 36.82[a] | 19.6 | 65.6 | 20.4 | 86 |
| FVC (L) | 153 | 2.2 | 2.4 | 1.37 | 0.8 | 2.17 | 1.31 | 3.5 |
| FEV1/FVC (%) | 153 | 53.8 | 54 | 64.91 | 18.5 | 119.2 | 15.1 | 134.2 |
| التصنيف المرحليGOLD | 153 | I: 25/II: 23/III: 58/IV: 54 | | | | | | |
| SPO2 (%) | 153 | 89.7 | 91 | 95 | 6 | 20 | 79 | 99 |
| PaO2 (مم ز) | 153 | 82.8 | 78 | 110[a] | 29.42 | 105 | 25 | 130 |
| PaCO2(مم ز) | 153 | 46 | 46.7 | 21.69[a] | 15.8 | 58.9 | 21.3 | 80.2 |
| PH | 153 | 7.4 | 7.4 | 7.45 | 0.1 | 0.3 | 7.2 | 7.5 |
| الكريات البيض(10*9/L×) | 153 | 8 | 6.5 | 3.81[a] | 4.1 | 13.7 | 3.1 | 16.8 |
| الصفيحات(10*9/L×) | 153 | 185.2 | 161.5 | 70.99[a] | 86.4 | 293.6 | 71 | 364.6 |
| فترة الإقامة بالمشفى (يوم) | 153 | 14.7 | 14 | 20 | 8.538 | 27 | 2 | 29 |
| CRP (mg/L) | 153 | 19.9 | 10.25 | 190 | 34.8 | 189.9 | 0.08 | 190 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **NLR** | 153 | 5.4 | 4.4 | 4.36[a] | 3.21889 | 15.3 | 0.67 | 15.97 |
| **PLR** | 153 | 196.5 | 165 | 95.36[a] | 110.2 | 596.7 | 48.7 | 645.4 |
| **NLR+ CRP** | 153 | 25.34 | 915.5 | 16.82[a] | 37.02 | 201.4 | 1.5 | 202.8 |
| **PLR+ CRP** | 153 | 7216.4 | 5174.7 | 50.2[a] | 131.4 | 776.4 | 50.2 | 826.6 |
| **NLR+ PLR+CRP** | 153 | 9221.8 | 177.7 | 54.45[a] | 133.16 | 784.9 | 54.5 | 839.4 |
| a. Multiple modes exist. The smallest value is shown. | | | | | | | | |

بلغ حجم عينة الدراسة 153 مريضاً، وتفسر الإحصاءات الوصفية لأعمار المرضى فيما يلي:

بلغ متوسط أعمار المرضى 59 سنة وبانحراف معياري 10 سنوات، بلغ وسط الأعمار (القيمة التي تقع قبلها 50% وبعدها 50% من أعمار مرضى عينة الدراسة) هو 58 سنة، أما العمر الأكثر وجوداً في العينة هو 46 سنة.




**الشكل - 15- المدرج التكراري لتوزع أعمار عينة الدراسة**

### 3-2-2 الجزء الثاني: التحليل الاستدلالي: دراسة العلاقة بين متغيرات الدراسة:

### 3-2-2-1 أولاً: دراسة العلاقة الإحصائية بين البقيا (الوفاة أو البقاء على قيد الحياة) إثر الإصابة بالهجمة الحادة من COPD وكل من (العمر، الجنس، حالة التدخين،FEV1% FEV1 ، FVC ، FEV/FVC، SPO2، PAO2، PACO2، PH ، التصنيف المرحلي، الكريات البيض، العدلات، اللمفاويات، الصفيحات):

**دراسة الفروق الإحصائية لمتوسطات كل من المشعرات ذات القيم المستمرة (العمر،FEV1% FEV1 ، FVC ، FEV/FVC، SPO2، PAO2، PACO2 ، PH ، التصنيف المرحلي، الكريات البيض، العدلات، اللمفاويات، الصفيحات) بين مجموعتي المرضى حسب متغير البقيا (الوفاة أو البقاء على قيد الحياة) بعد الإصابة بالهجمة الحادة من COPD:**

من أجل هذه الدراسة قمنا بتطبيق اختبار t ستودينت لعينتين مستقلتين من خلال تطبيق إحصائية (T - Student) وذلك لدراسة فيما إذا وجدت فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط كل من المشعرات المذكورة بين مجموعتي المرضى (المتوفين، الأحياء) بعد الإصابة بالهجمة الحادة من COPD، وكانت النتائج موضحة في الجدول-11- :

جدول11 - الإحصاءات الوصفية للمشعرات المدروسة في مجموعتي المرضى

| Group Statistics | | | | | T-test | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | البقيا | N | Mean | Std. Deviation | T-test value | p-value |
| العمر | متوفى | 22 | **65.73** | **10.8** | 3.337 | 0.001* |
| | حي | 131 | 58.25 | 9.53 | | |
| FEV1 (L) | متوفى | 22 | 1.11 | 0.58 | -1.425 | 0.156 |
| | حي | 131 | 1.3 | 0.56 | | |
| FEV1% Pred% | متوفى | 22 | 45.93 | 9.84 | -1.352 | 0.178 |
| | حي | 131 | 52.01 | 20.65 | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **FVC (L)** | **متوفى** | 22 | 2.09 | 0.8 | -0.719 | 0.473 |
| | **حي** | 131 | 22.2 | 0.79 | | |
| **FEV1/FVC (%)** | **متوفى** | 22 | 51.15 | 24.58 | -0.739 | 0.464 |
| | **حي** | 131 | 54.28 | 17.39 | | |
| **التصنيف المرحليGOLD** | **متوفى** | 22 | 2.59 | 0.91 | 1.005 | 0.317 |
| | **حي** | 131 | 2.39 | 0.86 | | |
| **SPO2 (%)** | **متوفى** | 22 | 88.59 | 5.68 | -0.949 | 0.334 |
| | **حي** | 131 | 89.93 | 6.2 | | |
| **(PaO2 مم ز)** | **متوفى** | 22 | 79.32 | 40.61 | -0.599 | 0.550 |
| | **حي** | 131 | 83.39 | 27.26 | | |
| **(PaCO2 مم)** | **متوفى** | 22 | **52.98** | **19.85** | 2.258 | 0.025* |
| | **حي** | 131 | 44.85 | 14.83 | | |
| **PH** | **متوفى** | 22 | 7.34 | 0.08 | -5.261 | 0.000* |
| | **حي** | 131 | **7.41** | **0.05** | | |
| **الكريات البيض (×10*9/L)** | **متوفى** | 22 | 8.21 | 4.15 | 1.859 | 0.045* |
| | **حي** | 131 | **6.47** | **3.53** | | |
| **الصفيحات (×10*9/L)** | **متوفى** | 22 | 210.69 | 90.64 | 1.504 | 0.135 |
| | **حي** | 131 | 180.86 | 85.3 | | |
| | **متوفى** | 22 | 14.14 | 8.9 | -0.318 | 0.751 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **فترة الإقامة بالمشفى (يوم)** | **حي** | 131 | 14.76 | 8.51 | | |
| **CRP (mg/L)** | **متوفى** | 22 | **68.27** | **71.4** | 3.701 | 0.001* |
| | **حي** | 131 | 11.8 | 11.7 | | |
| **NLR** | **متوفى** | 22 | **9.34** | **3.4** | 7.109 | 0.000* |
| | **حي** | 131 | 4.76 | 2.7 | | |
| **PLR** | **متوفى** | 22 | **249.47** | **134.8** | 2.475 | 0.014* |
| | **حي** | 131 | 187.65 | 103.5 | | |
| **NLR+ PLR** | **متوفى** | 22 | **258.81** | **137** | 2.631 | 0.009* |
| | **حي** | 131 | 192.41 | 104.45 | | |
| **NLR+ CRP** | **متوفى** | 22 | **77.61** | **73.62** | 3.878 | 0.001* |
| | **حي** | 131 | 16.57 | 13.68 | | |
| **PLR+ CRP** | **متوفى** | 22 | **317.74** | **202.03** | 2.683 | 0.013* |
| | **حي** | 131 | 199.46 | 107.54 | | |
| **NLR+ PLR+CRP** | **متوفى** | 22 | **327.08** | **204.24** | 2.757 | 0.011* |
| | **حي** | 131 | 204.22 | 108.66 | | |

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

يوضح الجدول -11- الإحصاءات الوصفية للمشعرات المدروسة في مجموعتي المرضى (المتوفين، الأحياء) ونتائج اختبار t للمقارنة بين متوسطي كل معيار

تبين من الجدول -11- ما يلي:

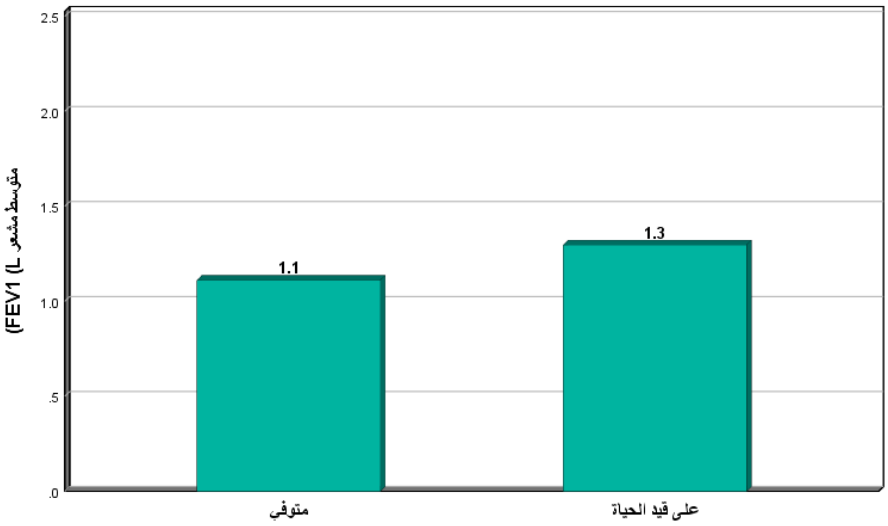
- يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط أعمار المرضى بين المجموعتين (المتوفين، الأحياء) إذ ان $(t = 3.337,\ p.value = 0.001 < 0.05)$ وهذا الفرق كان لصالح مجموعة المرضى المتوفين فقد بلغ متوسط أعمارهم (66) سنة بانحراف معياري قدره (11) سنة $(66 \pm 11)$ مقابل مجموعة المرضى الذين بقوا أحياء الذي بلغ متوسط أعمارهم 58 سنة بانحراف معياري قدره (10) سنوات $(58 \pm 10)$، ويمكن القول بأن خطر الوفاة عند مرضى الهجمة الحادة من COPD تكون أكبر إذا ازداد عمر المريض.
- يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم المشعر (PaCO2) بين مجموعتي المرضى (المتوفين، الأحياء) إذ إن $(t = 2.258,\ p.value = 0.025 < 0.05)$ وهذا الفرق كان لصالح مجموعة المرضى المتوفين فقد بلغ متوسط مشعر PaCO2 (52.98) بانحراف معياري قدره (19.85) $(52.98 \pm 19.85)$ مقابل مجموعة المرضى الذين بقوا أحياء الذي بلغ متوسط مشعر PaCO2 عندهم (44.85) بانحراف معياري قدره (14.83) $(44.85 \pm 14.83)$، ويمكن القول بأن خطر الوفاة عند مرضى الهجمة الحادة من COPD تكون أكبر كلما زاد PaCo2.
- يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم المشعر (PH) بين مجموعتي المرضى (المتوفين، الأحياء) إذ إن $(t = -5.261,\ p.value = 0.000 < 0.05)$ وهذا الفرق كان لصالح مجموعة المرضى الذين بقوا أحياء ، فقد بلغ متوسط مشعر PH (7.41) بانحراف معياري قدره (0.05) $(7.41 \pm 0.05)$ مقابل مجموعة المرضى المتوفين الذي بلغ متوسط مشعر PH عندهم (7.34) بانحراف معياري قدره (0.08) $(7.34 \pm 0.08)$، ويمكن القول بأن خطر الوفاة عند مرضى الهجمة الحادة من COPD تكون أكبر كلما نقص PH.
- يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم المشعر (CRP) بين مجموعتي المرضى (المتوفين، الأحياء) حيث أن $(t = 3.701,\ p.value = 0.001 < 0.05)$ وهذا الفرق كان لصالح مجموعة المرضى المتوفين فقد بلغ متوسط مشعر CRP (68.27) بانحراف معياري قدره (71.4) $(68.27 \pm 71.4)$ مقابل مجموعة المرضى الذين بقوا أحياء الذي بلغ متوسط مشعر CRP عندهم (11.8) بانحراف معياري

قدره (11.7)(11.7 ∓ 11.8). ويمكن القول بأن خطر الوفاة عند مرضى الهجمة الحادة من COPD تكون أكبر كلما زاد CRP

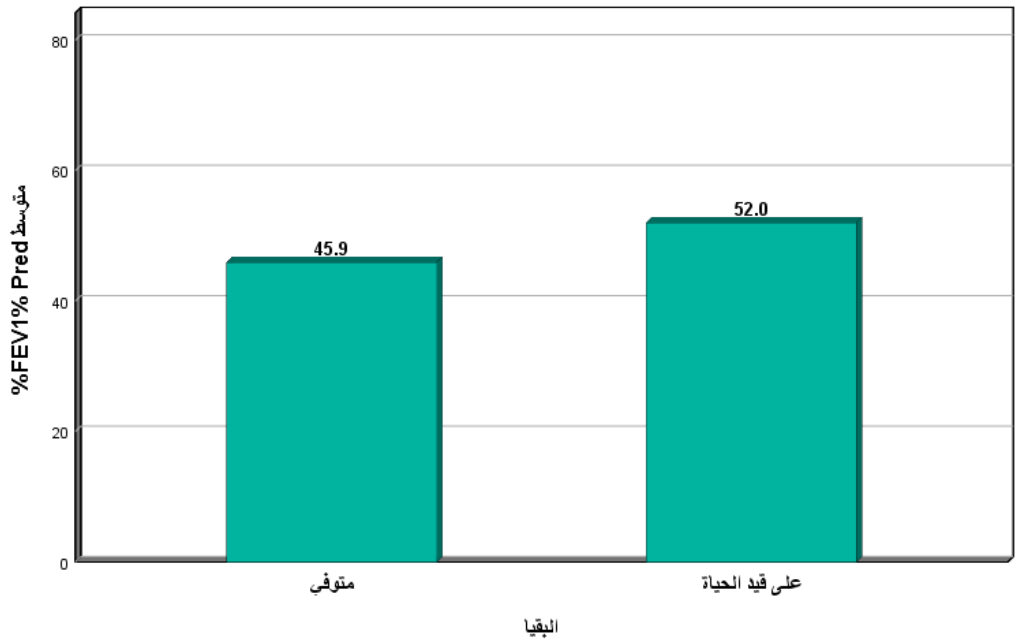
- يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم المشعر (NLR) بين مجموعتي المرضى (المتوفين، الأحياء)إذ إن $(t = 7.109, p.value = 0.000 < 0.05)$ وهذا الفرق كان لصالح مجموعة المرضى المتوفين فقد بلغ متوسط مشعر NLR (9.34) بانحراف معياري قدره (3.4) $(9.34 \pm 3.4)$ مقابل مجموعة المرضى الذين بقوا أحياء الذي بلغ متوسط مشعر NLR عندهم (4.76) بانحراف معياري قدره (2.7) $(4.76 \pm 2.7)$ ويمكن القول بأن خطر الوفاة عند مرضى الهجمة الحادة من COPD تكون أكبر كلما زاد NLR
- يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم المشعر (PLR) بين مجموعتي المرضى (المتوفين، الأحياء) إذ إن $(t = 2.475, p.value = 0.014 < 0.05)$ وهذا الفرق كان لصالح مجموعة المرضى المتوفين فقد بلغ متوسط مشعر PLR (249.47) بانحراف معياري قدره (134.8) $(249.47 \pm 134.8)$ مقابل مجموعة المرضى الذين بقوا أحياء الذي بلغ متوسط مشعر PLR عندهم (187.65) بانحراف معياري قدره (103.5) $(187.65 \pm 103.5)$. ويمكن القول بأن خطر الوفاة عند مرضى الهجمة الحادة من COPD تكون أكبر كلما زاد PLR
- يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم المشعر (NLR+ CRP) بين مجموعتي المرضى (المتوفين الأحياء) إذ إن $(t = 3.878, p.value = 0.001 < 0.05)$ وهذا الفرق كان لصالح مجموعة المرضى المتوفين فقد بلغ متوسط مشعر (NLR+ CRP) (77.61) بانحراف معياري قدره (73.62) $(77.61 \pm 73.6)$ مقابل مجموعة المرضى الذين بقوا أحياء الذي بلغ متوسط مشعر (NLR+ CRP) عندهم (16.57) بانحراف معياري قدره (13.68) ويمكن القول بأن خطر الوفاة عند مرضى الهجمة الحادة من COPD يكون أكبر كلما ازداد مجموع (NLR+ CRP).
- يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم المشعر (PLR+ CRP) بين مجموعتي المرضى (المتوفين، الأحياء) إذ إن $(t = 2.683, p.value = 0.013 < 0.05)$ وهذا الفرق كان لصالح مجموعة المرضى المتوفين فقد بلغ متوسط مشعر (PLR+ CRP) (317.7) بانحراف معياري قدره (202) $(317.7 \pm 202)$ مقابل مجموعة المرضى الذين بقوا أحياء الذي بلغ متوسط مشعر (PLR+ CRP)

عندهم (199.5) بانحراف معياري قدره (107.5) $(199.5 \pm 107.5)$ . ويمكن القول بأن خطر الوفاة عند مرضى الهجمة الحادة من COPD يكون أكبر كلما ازداد مجموع (PLR+ CRP).

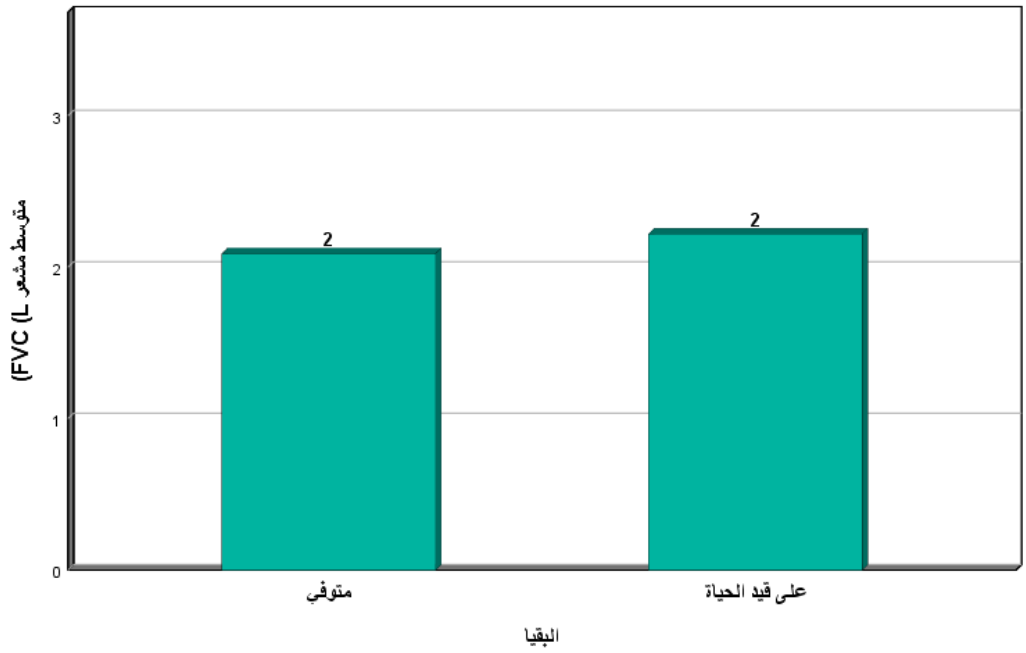
- يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم المشعر (NLR+ PLR+CRP) بين مجموعتي المرضى (المتوفين،الاحياء) إذ إن $(t = 2.757, p.value = 0.011 < 0.05)$ وهذا الفرق كان لصالح مجموعة المرضى المتوفين فقد بلغ متوسط مشعر (NLR+ PLR+CRP) (327) بانحراف معياري قدره (204) $(327 \pm 204)$ مقابل مجموعة المرضى الذين بقوا أحياء الذي بلغ متوسط مشعر ( NLR+ PLR+CRP) عندهم (204) بانحراف معياري قدره (108.7) $(204 \pm 108.7)$ ويمكن القول بأن خطر الوفاة عند مرضى الهجمة الحادة من COPD يكون أكبر كلما ازداد مجموع (PLR+ CRP+NLR).



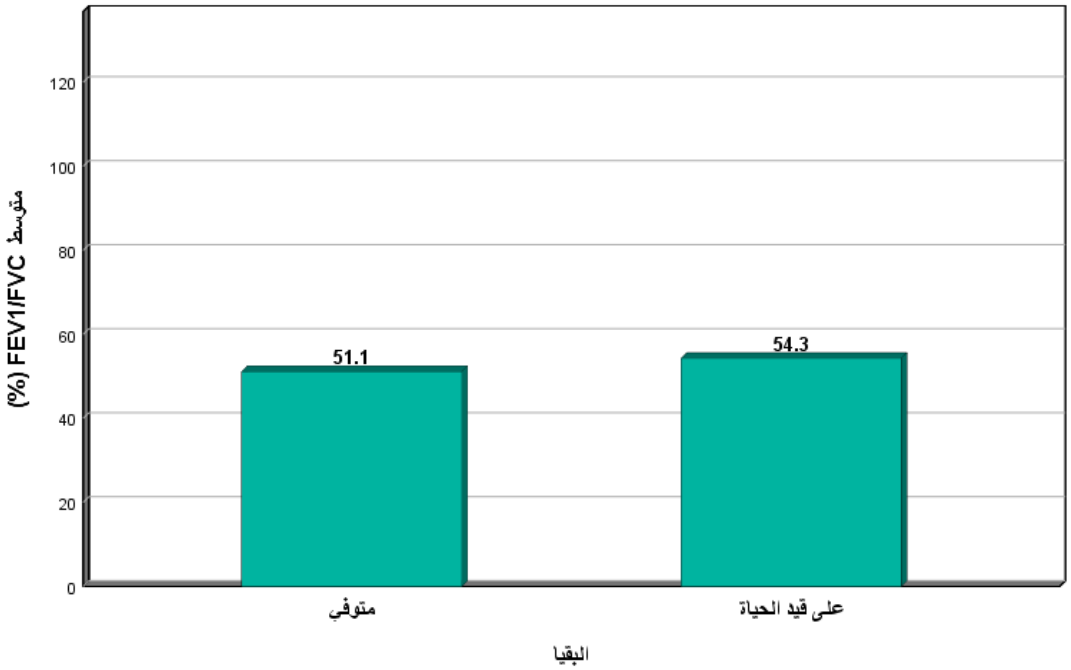

**الشكل – 16- الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط مشعر(L) FEV1**



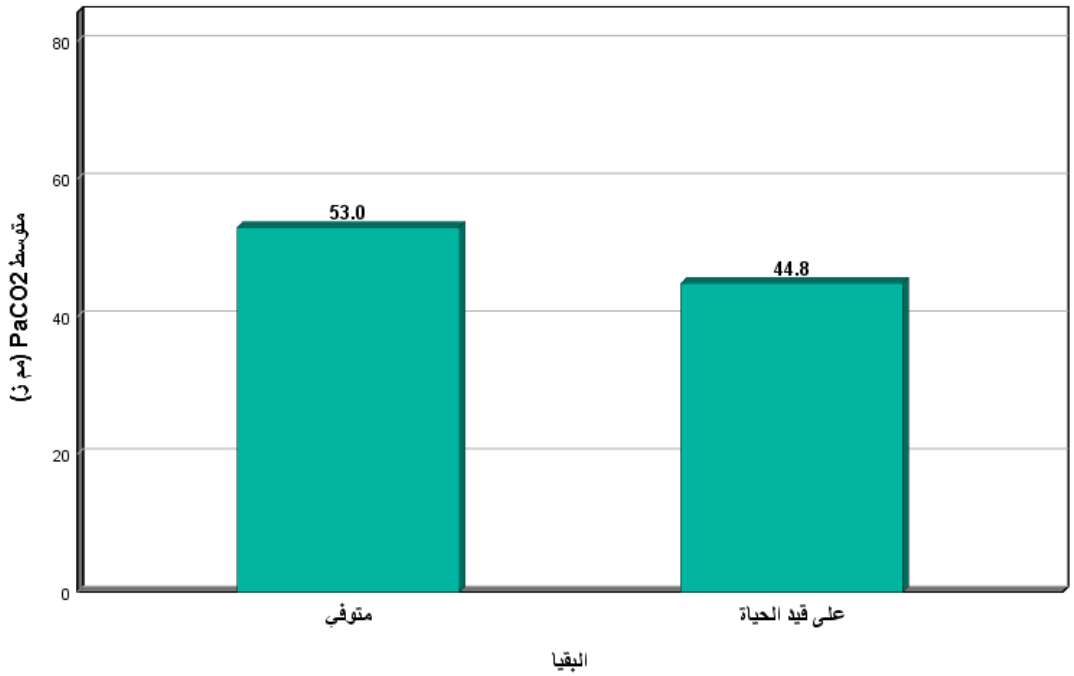

**الشكل – 17- الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط مشعرFEV1% Pred**



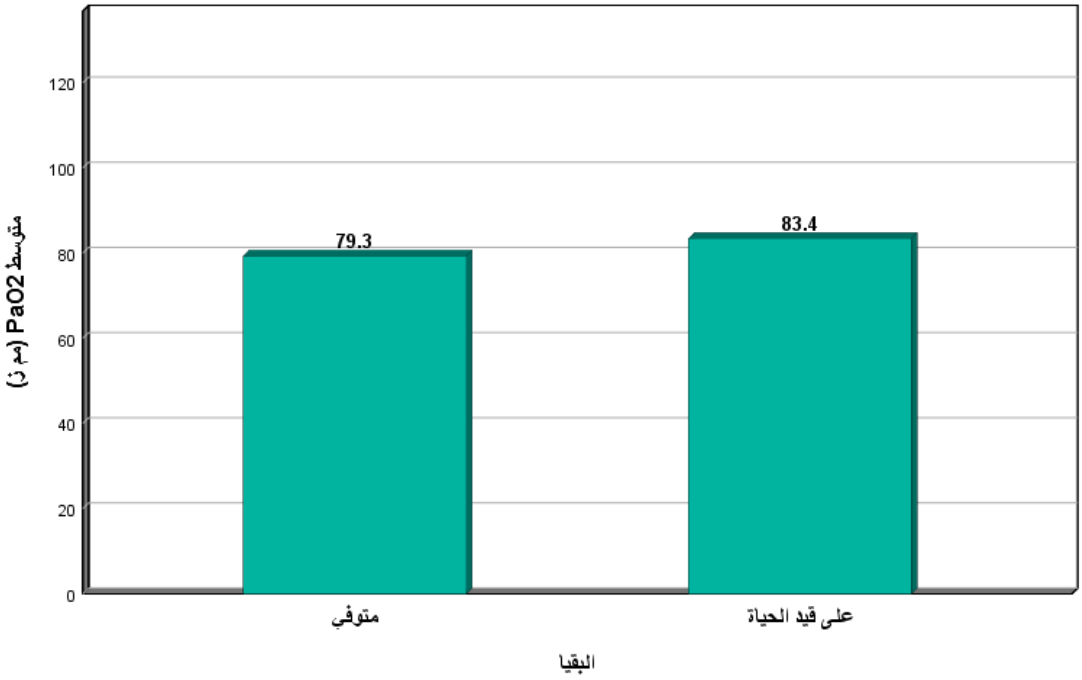

**الشكل – 18- الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط مشعر(L) FVC**



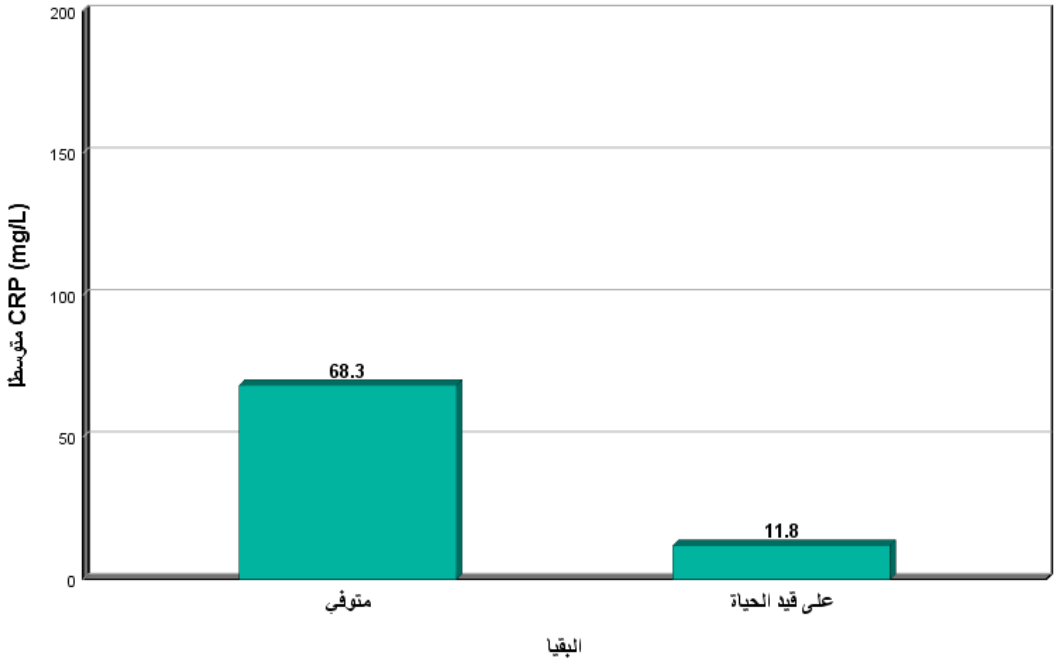

**الشكل – 19- الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط مشعر(%) FEV1/FVC**



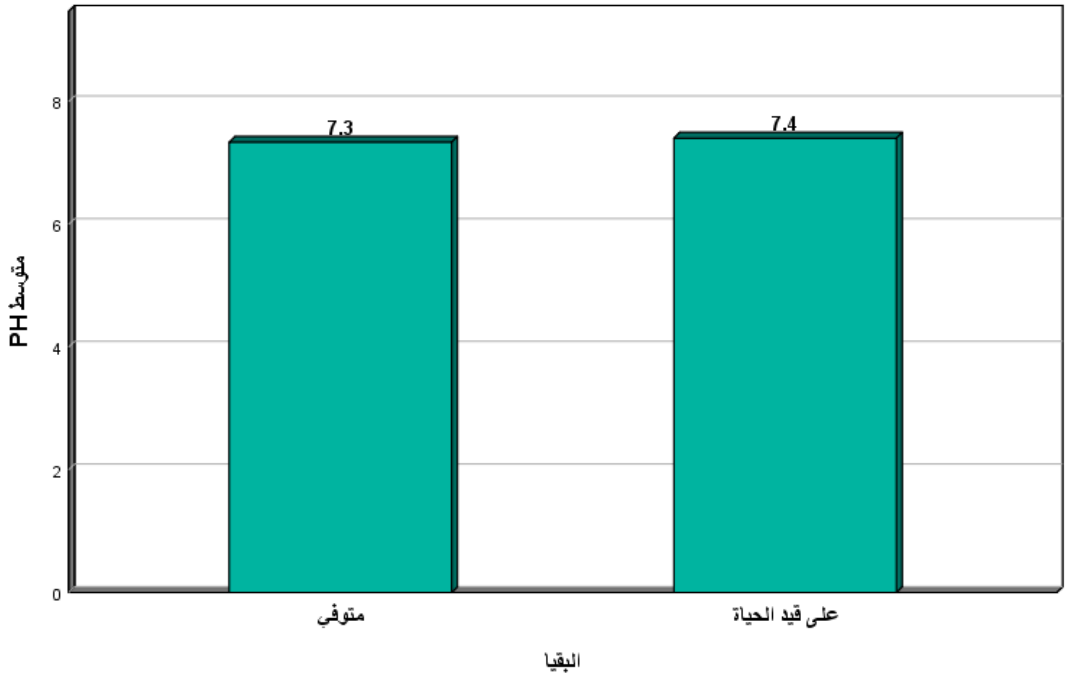

**الشكل 20 الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط PaCO2 (ز مم)**



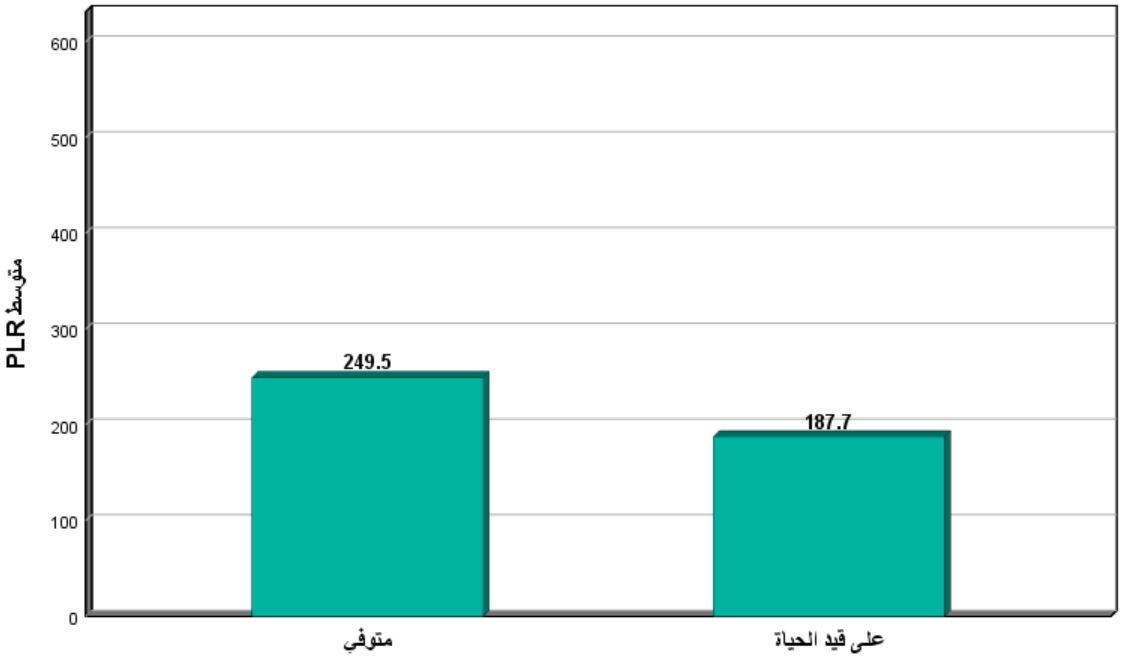

**الشكل 21 الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط PaO2 (ز مم)**



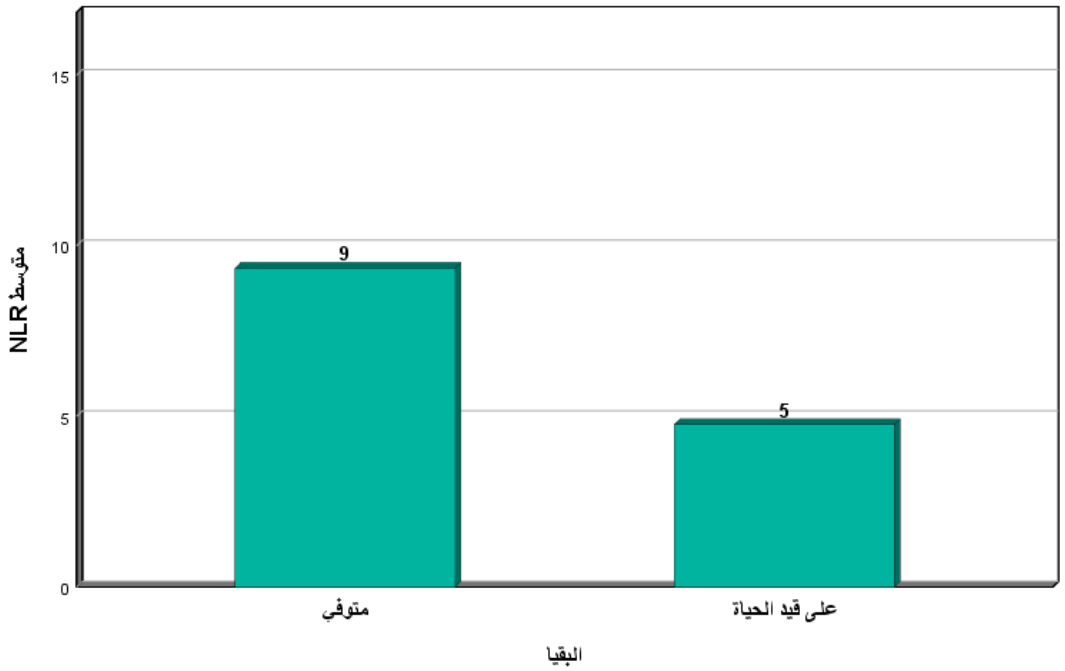

**الشكل 22 الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط CRP (mg/L)**



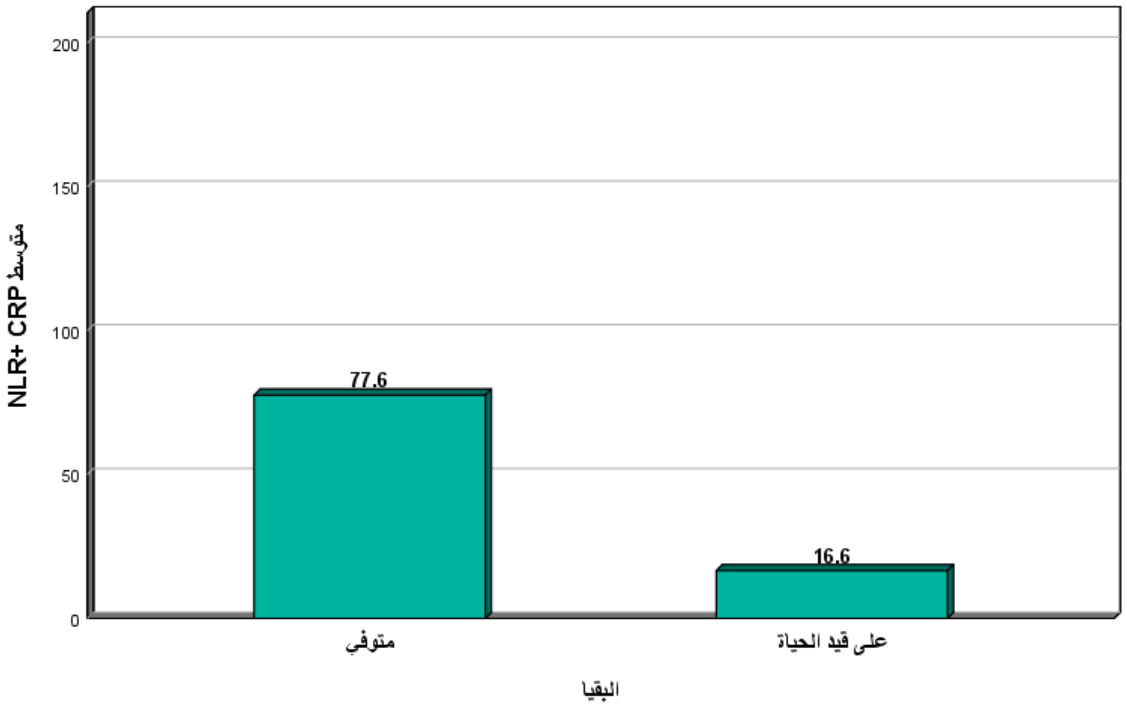

**الشكل 23 الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط PH**



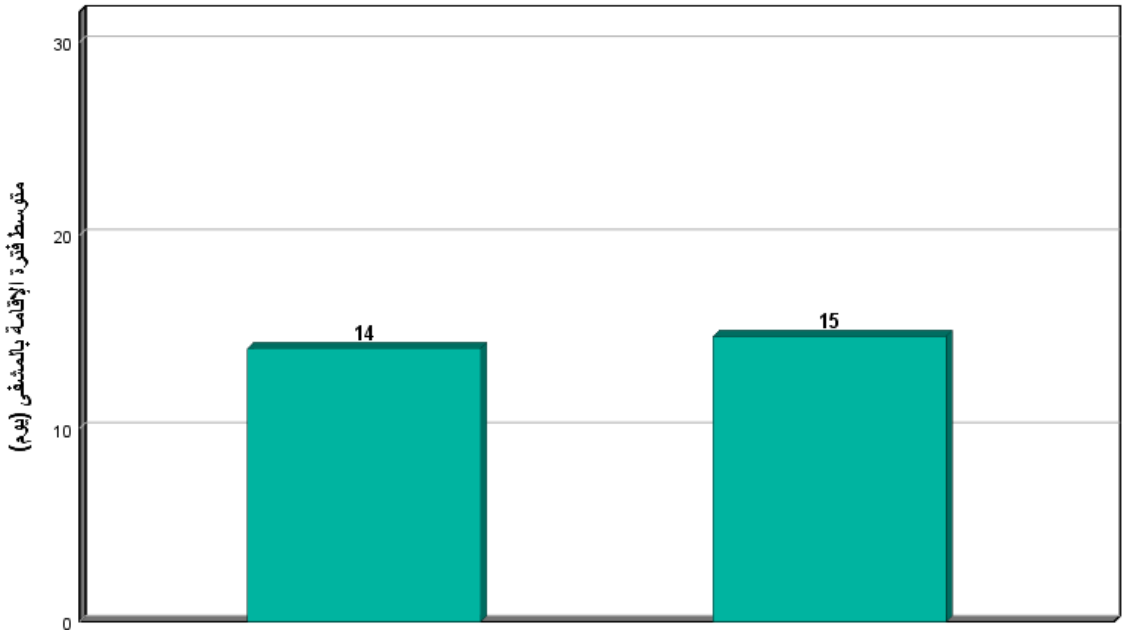

**الشكل 24 الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط PLR**



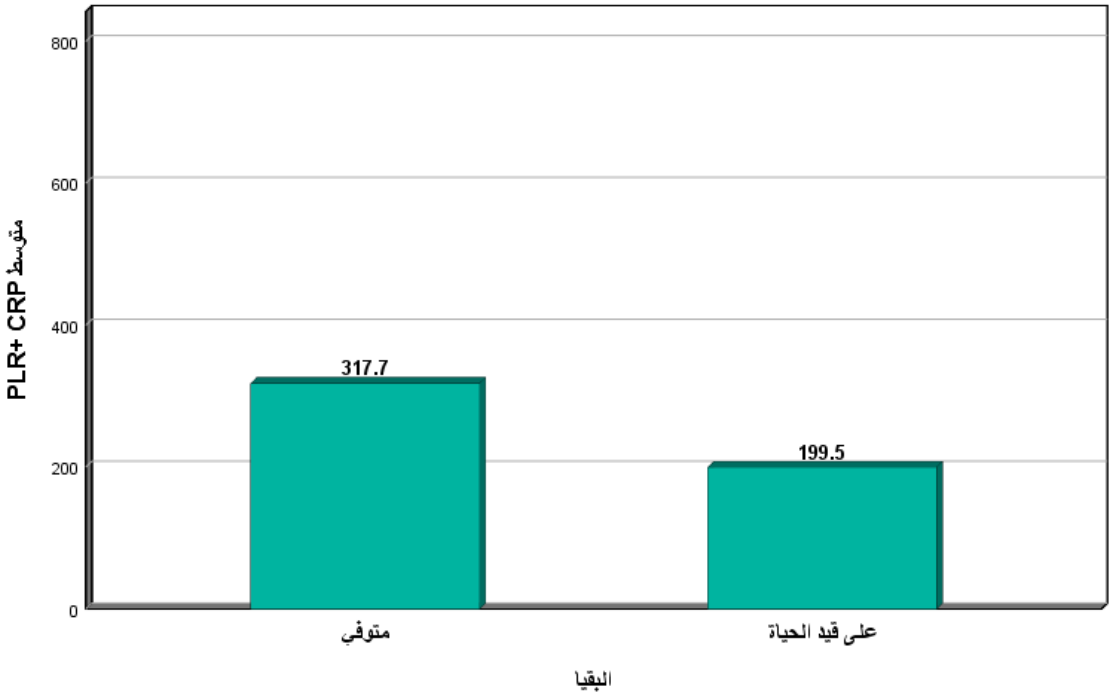

**الشكل 25 الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط NLR**




**الشكل 26 الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط مشعرNLR+ CRP**




**الشكل 27 الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط فترة الإقامة بالمشفى (يوم)**




**الشكل 28 الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط مشعر PLR+ CRP**

**الشكل 29 الرسم البياني بالأعمدة لمتوسط مشعر NLR+ PLR+CRP**

**دراسة العلاقة بين كل من المتغيرات الوصفية (الجنس، ممارسة التدخين) ومتغير البقيا (الوفاة أو البقاء أحياء) إثر الإصابة بالهجمة الحادة بمرض COPD:**

من أجل هذه الدراسة قمنا بتطبيق اختبار Chi- Square للاستقلال من خلال تطبيق إحصائية (Chi- Square) لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين كل من المتغيرات (جنس المريض، ممارسة التدخين) والوفاة أو البقاء أحياء إثر الإصابة بالهجمة الحادة من مرض COPD وكانت النتائج موضحة في الجدول -12-

**دراسة العلاقة الإحصائية بين جنس المريض والبقيا إثر الإصابة بالهجمة الحادة من مرض COPD:**

جدول12 - التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس والبقيا

| علاقة جنس المريض بالبقيا إثر الإصابة بالهجمة الحادة من مرض COPD | | | | | | Chi- Square test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | البقيا | | المجموع | Chi- Square value | p.value |
| | | | متوفون | أحياء | | | |
| الجنس | ذكر | العدد | 16 | 91 | **107** | 0.095 | 0.758 |
| | | % من الجنس | 15.0% | 85.0% | **100%** | | |
| | | % من البقيا | 72.7% | 69.5% | **69.9%** | | |
| | | % من المجموع | 10.5% | 59.5% | **69.9%** | | |
| | أنثى | العدد | 6 | 40 | **46** | | |
| | | % من الجنس | 13.0% | 87.0% | **100%** | | |
| | | % من البقيا | 27.3% | 30.5% | **30.1%** | | |
| | | % من المجموع | 3.9% | 26.1% | **30.1%** | | |
| **المجموع** | | العدد | **22** | **131** | **153** | | |
| | | % من الجنس | **14.4%** | **85.6%** | **100%** | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 100% | 100% | 100% | % من البقيا | |
| | | 100% | 85.6% | 14.4% | % من المجموع | |

يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

يوضح الجدول -12- التوزع النسبي لعينة الدراسة وفقً الجنس والبقيا إثر الإصابة بالهجمة الحادة من مرض COPD مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما

يبين الجدول السابق التوزع النسبي لعينة الدراسة وفق الجنس والبقيا إثر الإصابة بالهجمة الحادة من مرض COPD،ونميز ثلاث حالات من النسب:

1- التوزع النسبي لعدد المرضى المتوفين والمرضى الذين بقوا أحياء في كل مجموعة من مجموعات المرضى باختلاف جنسهم (في مجموعة الذكور ومجموعة الإناث كلا على حدة):

- بلغت مجموعة المرضى **الذكور** (n=107) مرضى ما نسبته (69.9%) من كامل عينة الدراسة (N=153)، وتبين أن 91 مريضاً من هذه المجموعة بقوا أحياء ما نسبته (85%) و16 مريضاً توفوا بنسبة (15%).
- بلغت مجموعة المرضى **الإناث** (n=46) مريضة ما نسبته (30.1%) من كامل عينة الدراسة (N=153)، وتبين أن 40 مريضة من هذه المجموعة بقين أحياء ما نسبته (87%) و6 مريضات توفينَ بنسبة (13%).

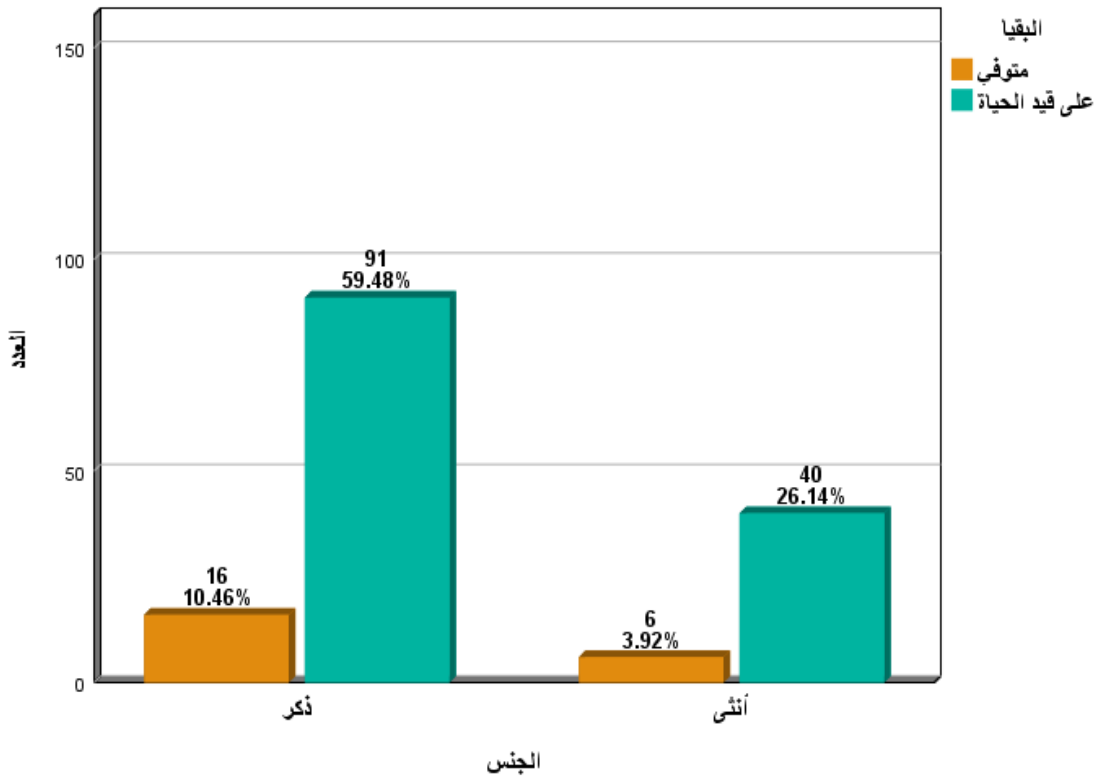
2- التوزع النسبي لعدد المرضى الذكور والإناث في كل مجموعة من مجموعات المرضى باختلاف البقيا إثر الإصابة بالهجمة الحادة من مرض COPD (الوفيات، المرضى الذين بقوا أحياء):

- بلغت مجموعة **الوفيات** إثر الإصابة بمرض COPD (n=22) مريضاً بنسبة (14.4%) من كامل عينة الدراسة (N=153)، وتبين أن 16 مريضاً كانوا ذكوراً بنسبة (72.7%) و6 من الإناث بنسبة (27.3%).
- بلغت مجموعة المرضى **الذين بقوا أحياء** (n=131) مريضاً بنسبة (85.6%) من كامل عينة الدراسة (N=153)، وتبين أن 91 مريضاً كانوا ذكوراً بنسبة (69.5%) و40 من الإناث بنسبة (30.5%).

3- التوزع النسبي لمرضى عينة الدراسة وفق الجنس والبقيا إثر الإصابة بالهجمة الحادة من مرض COPD (من كامل العينة (**N=153**)):

تبين أنه ما نسبته (59.5%) كانوا ذكوراً بقوا أحياء وما نسبته (10.5%) كانوا ذكوراً توفوا إثر الإصابة بالهجمة الحادة من COPD، بينما ما نسبته (26.1%) كانوا إناثاً بقين أحياء وما نسبته (3.92%) كانوا إناثاً توفين إثر الإصابة بالهجمة الحادة من COPD.

وعند دراسة العلاقة الإحصائية بين الجنس والبقيا إثر الإصابة بالهجمة الحادة من COPD تبين انتفاء علاقة ذات دلالة إحصائية حيث $\left(\chi^2 = 0.095,\ p.value = 0.758 > 0.05\right)$، ويمكن القول بأنه لا يوجد علاقة بين الجنس وبين الوفيات والشكل التالي يوضح ما سبق ذكره:




**الشكل 30 الرسم البياني بالأعمدة للتوزع النسبي لمرضى العينة حسب الجنس والبقيا**

**دراسة العلاقة الإحصائية بين ممارسة التدخين والبقيا إثر الإصابة بالهجمة الحادة من مرض COPD:**

بهدف دراسة العلاقة الإحصائية بين التدخين وحدوث وفاة عُرف التوزع النسبي للمرضى المدخنين الذين توفوا والذين كانوا على قيد الحياة والمقارنة بين النسبتين وذلك من خلال تطبيق اختبار كاي تربيع (Chi-Square)، وكانت النتائج موضحة بالجدول -13-:

جدول13 - التوزع النسبي للمرضى المدخنين الذين توفوا والذين كانو أحياء

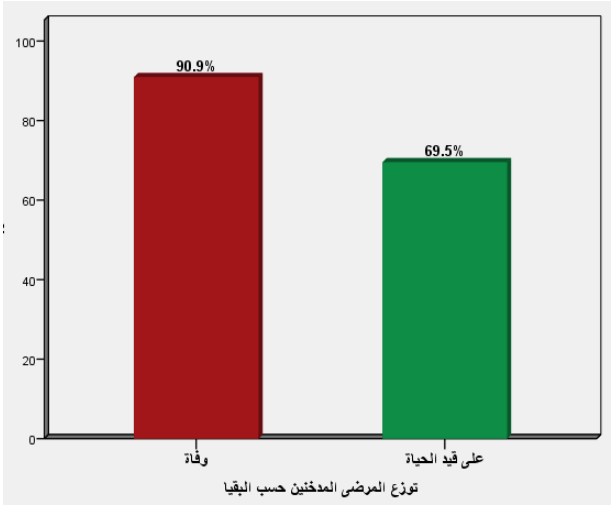
| | | البقيا | | Chi-Square value | P-value |
|---|---|---|---|---|---|
| | | توفوا (n=22) | على قيد الحياة (n=131) | | |
| المرضى المدخنين | N | 20 | 91 | 4.349 | 0.037* |
| | % | 90.9% | 69.5% | | |

يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value \leq 0.05)$

يوضح الجدول -13- التوزع النسبي للمرضى المدخنين الذين توفوا والذين كانوا أحياء ونتائج اختبار كاي تربيع للمقارنة الاحصائية بين النسب

يبين الجدول -13- ما يلي:

- يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين نسبة المرضى المدخنين الذين توفوا ونسبة المرضى المدخنين الذين بقوا أحياء حيث أن $\left(\chi^2 = 4.349\,,\ p.value = 0.037 < 0.05\right)$ وكان هذا الفرق لصالح المرضى المدخنين الذين توفوا حيث كانت نسبتهم (90.9%) مقابل نسبة (69.5%) للمرضى المدخنين الذين بقوا أحياء، وبالتالي يمكن القول بأن احتمال الوفيات يزيد عندما يكون المريض مدخناً.




**الشكل 31 التوزع النسبي للمرضى المدخنين حسب البقيا**

### 3-2-2-2 ثانياً: دراسة العلاقة بين كل من المشعرات (NLR، PLR) مع المشعر (CRP):

بهدف دراسة هذه العلاقة حُسب معامل الارتباط بيرسون (Pearson) لدراسة العلاقة الخطية بين كل قيم كل من المشعرات (NLR، PLR) مع المشعر (CRP) وحساب معنويته، وكانت النتائج موضحة في الجدول -14:

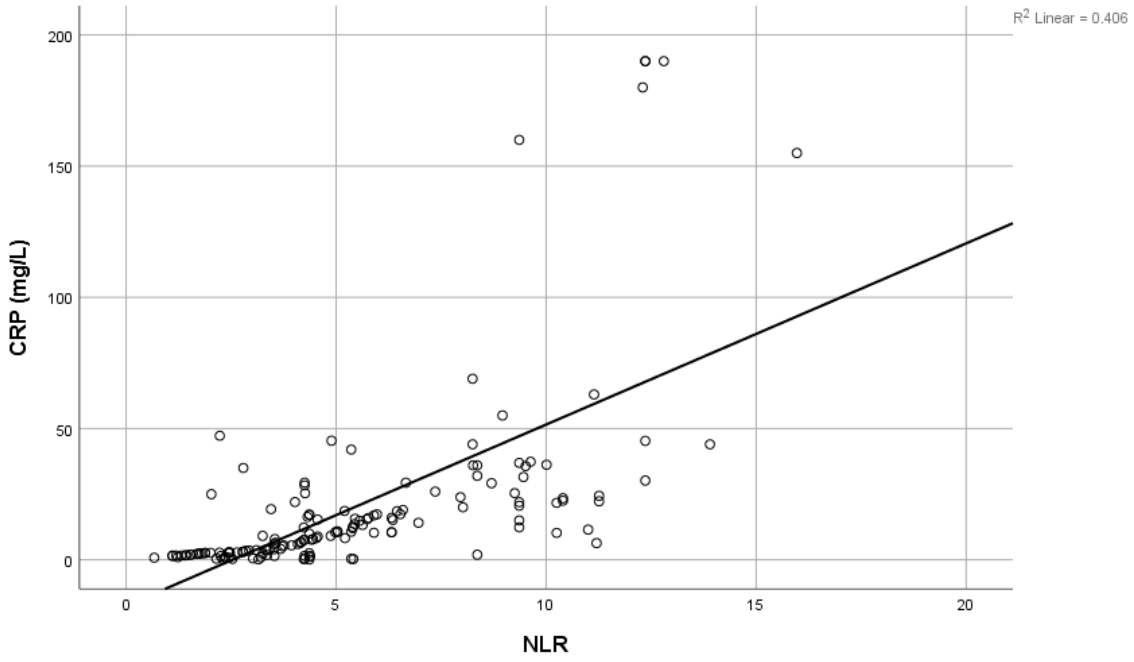
جدول14 - معامل الارتباط بيرسون ومعنويته بين كل من المشعرات (NLR، PLR) مع المشعر (CRP)

| المشعر الأول | المشعر الثاني | N | Pearson Correlation | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Pearson Correlation value | p-value |
| CRP | NLR | 153 | 0.637 | 0.000* |
| | PLR | 153 | 0.508 | 0.000* |
| | NLR+ CRP | 153 | 0.998 | 0.000* |
| | PLR+ CRP | 153 | 0.691 | 0.000* |
| | NLR+ PLR+CRP | 153 | 0.697 | 0.000* |

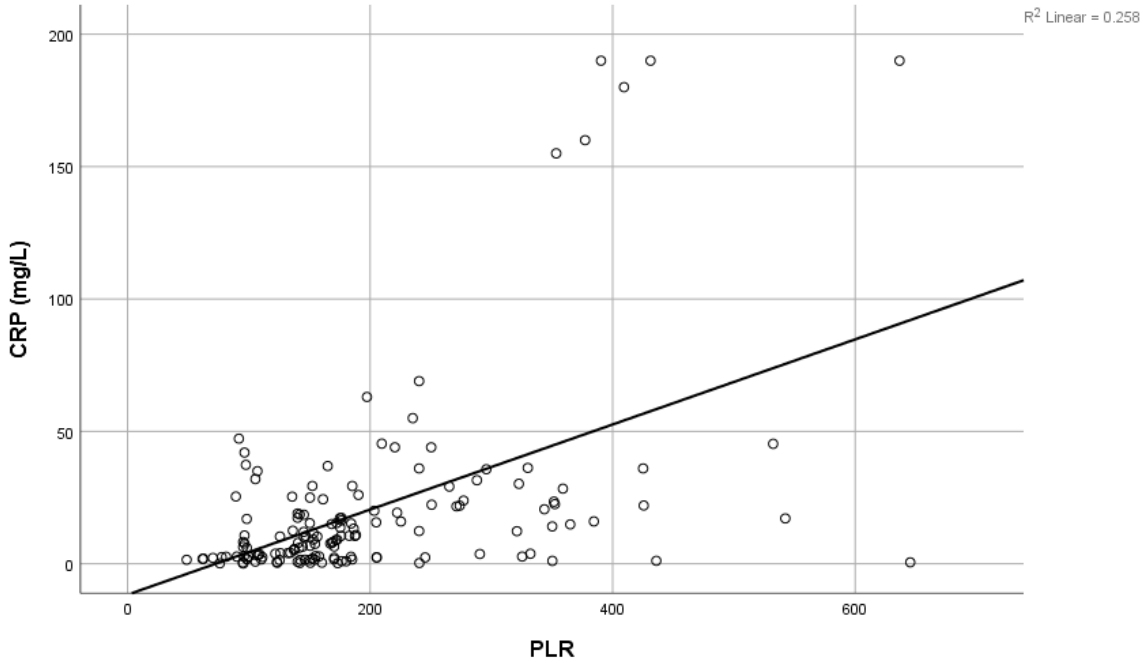
* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value \leq 0.05)$

ومن الجدول -14- تبين مايلي:

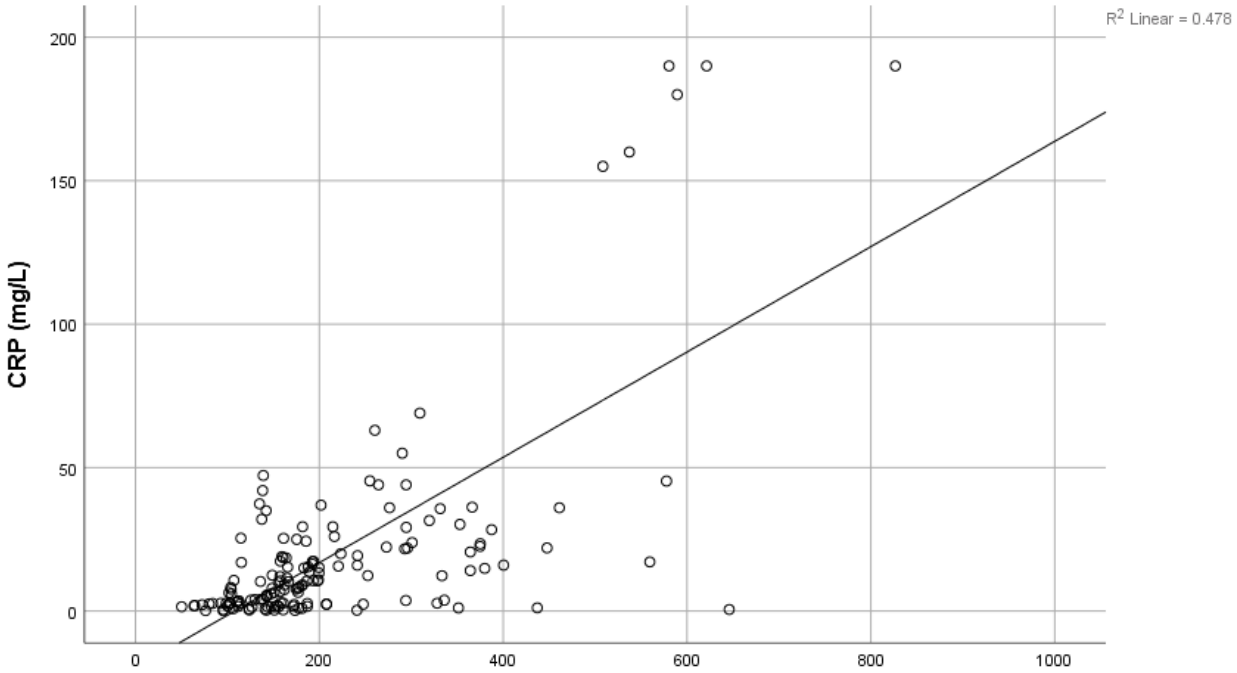
- يوجد علاقة خطية ذات دلالة إحصائية بين المشعر (NLR) والمشعر (CRP) إذ إن $(p.value = 0.000 < 0.05)$ وبلغت قيمة معامل الارتباط $(R = 0.637)$ التي تدل على أن هذه العلاقة هي علاقة خطية طردية قوية.
- يوجد علاقة خطية ذات دلالة إحصائية بين المشعر (PLR) والمشعر (CRP) إذ إن $(p.value = 0.000 < 0.05)$ وبلغت قيمة معامل الارتباط $(R = 0.508)$ التي تدل أن هذه العلاقة هي علاقة خطية طردية متوسطة.



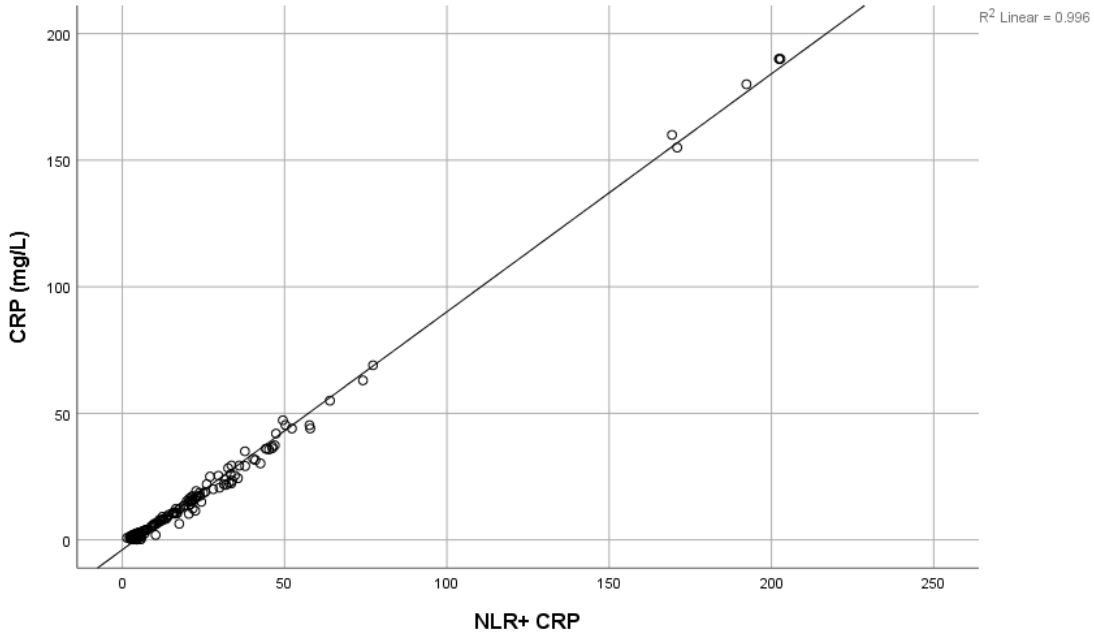

**الشكل 32 مخطط التبعثر للنقاط التي تمثل المشعر (NLR) والمشعر (CRP) لكل مريض**



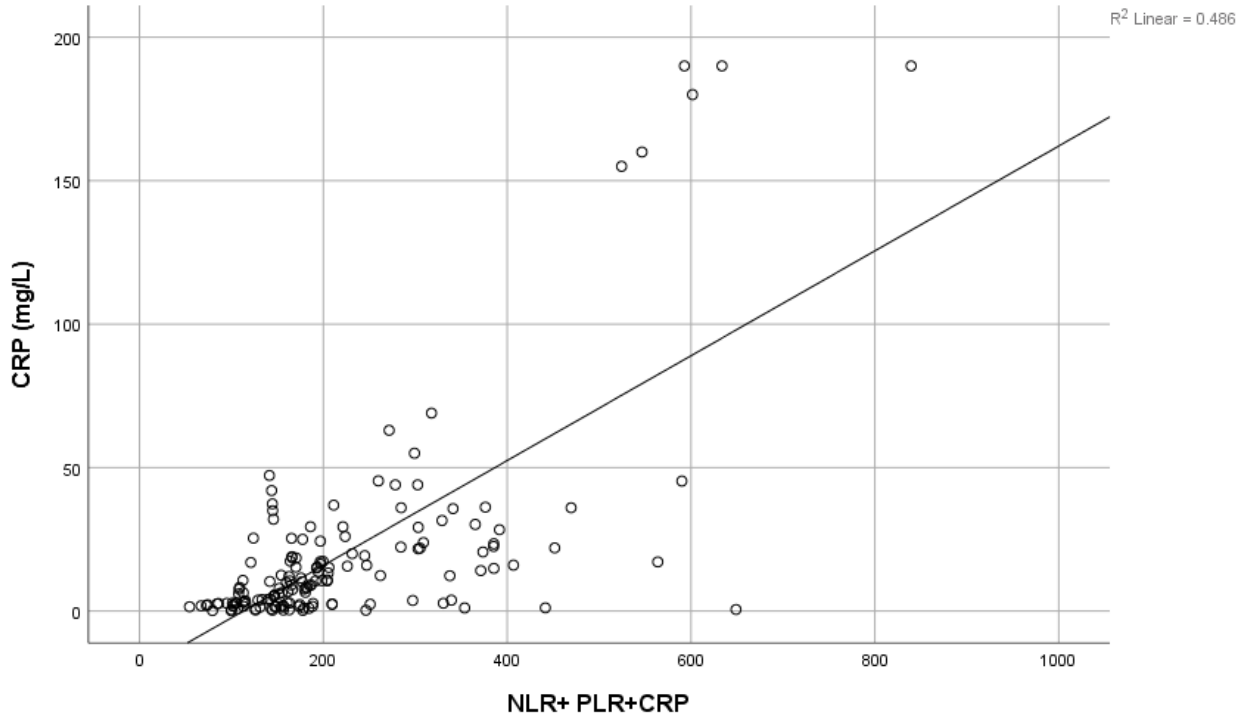

**الشكل 33 مخطط التبعثر للنقاط التي تمثل المشعر (PLR) والمشعر (CRP) لكل مريض**




**الشكل 34 مخطط التبعثر للنقاط التي تمثل المشعر (PLR+CRP) والمشعر (CRP) لكل مريض**




**الشكل 35 مخطط التبعثر للنقاط التي تمثل المشعر (NLR+CRP) والمشعر (CRP) لكل مريض**




**الشكل 36 مخطط التبعثر للنقاط التي تمثل المشعر (NLR+PLR+CRP) والمشعر (CRP) لكل مريض**

### 3-2-2-3 ثالثاً: الحساسية والنوعية لكل من مشعر NLR ومشعر PLR في التنبؤ بوفيات مرضى الهجمة الحادة لمرض COPD:

بهدف معرفة إمكانية كل من مشعر NLR ومشعر PLR في التنبؤ بوفيات مرضى الهجمة الحادة لمرض COPD و ومقارنتهما مع مشعر CRP طُبّق تحليل Receiver Operating Characteristic Curve لتحديد كل من قيمة القيمة الحدية (Cut Off) والمساحة تحت المنحني (AUC) للمشعرات الثلاث (NLR، PLR، CRP) وأيضاً حُسبت قيمة الحساسية والنوعية لسلسة من نقاط القطع الممكنة لكل مشعر، وكانت النتائج في الجدول -15-:

جدول 15- (Cut Off) والحساسية والنوعية والمساحة تحت المنحني (AUC) للقياسات الثلاث

| | AUC | p.value | 95% CI | Cutoff | sensitivity | specificity | PPV | NPV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **NLR** | 0.841 | 0.000* | 0.753-0.928 | 7.16 | %81.8 | %84 | 46.2% | 96.5% |
| **PLR** | 0.661 | 0.016* | 0.529-0.794 | 183.49 | %68.2 | %67.9 | 26.3% | 92.7% |
| **CRP** | 0.787 | 0.000* | 0.660-0.914 | 14.94 | %72.7 | %66.4 | 26.7% | 93.5% |
| **NLR+ CRP** | 0.818 | 0.000* | -0.708 0.928 | 17.5 | 86.4% | 61.8% | 27.5% | 96.4% |
| **PLR+ CRP** | 0.693 | 0.004* | -0.560 0.825 | 180.8 | 72.7% | 58.8% | 22.9% | 92.8% |
| **NLR+ PLR+CRP** | 0.697 | 0.003* | -0.566 0.827 | 158.4 | 86.4% | 40.5% | 19.6% | 94.6% |

يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05$

تبين من الجدول -15- ما يلي:

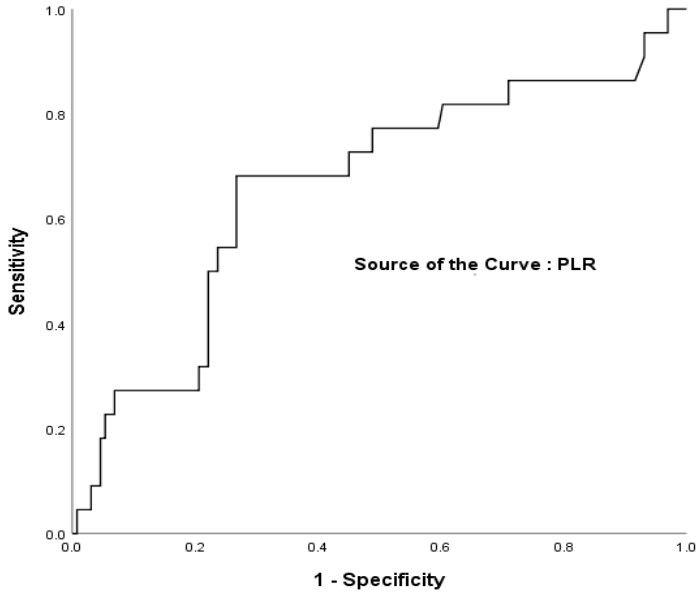
- أن مستويات NLR زادت في المرضى الذين يعانون من هجمة حادة من مرض COPD وكانت مرتبطة أرتباطاً إيجابياً بمستويات CRP إذ $(R = 0.637)$ ، وكانت مستويات NLR أعلى في غير الناجين منها في المرضى

الناجين من COPD حيث $(9.34\pm3.4)$ مقابل $(4.76\pm2.7)$. وعند قيمة حدية قدرها 7.16 كانت حساسية NLR ونوعيته في التنبؤ بالوفيات 81.8٪ و 84٪ على التوالي مع AUC قدرها 0.841 -كلما اقتربت هذه القيمة من الواحد دلت على دقة المعيار في التنبؤ- وبمجال ثقة 95% [0.753-0.928]، وأيضاً هذه القيمة ذات دلالة إحصائية حيث $(p.value=0.000<0.05)$ ، ومن ثمّ تشير النتائج إلى أن NLR مفيد بوصفه علامة حيوية تنبؤية لوفيات المرضى الذين يعانون من COPD.

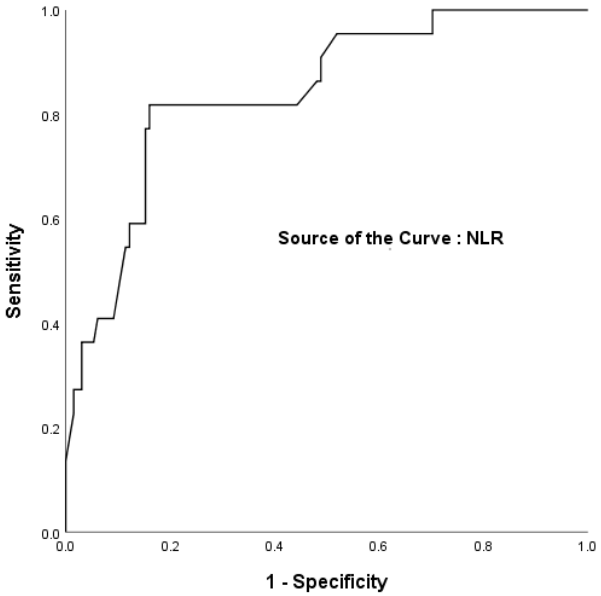
- إن مستويات PLR زادت في المرضى الذين يعانون من هجمة حادة من مرض COPD ،وكانت مرتبطة ارتباطاً إيجابياً بمستويات CRP حيث $(R=0.508)$ ، وكانت مستويات PLR أعلى في غير الناجين منها في المرضى الناجين من الهجمة الحادة من مرض COPD حيث $(249.47\pm134.8)$ مقابل $(187.65\pm103.5)$ وعند قيمة حدية قدرها 183.49 كانت حساسية PLR ونوعيته في التنبؤ بالوفيات 68.9٪ و 67.9٪ على التوالي مع AUC قدرها 0.661 -كلما اقتربت هذه القيمة من الواحد دلت على دقة المعيار في التنبؤ- وبمجال ثقة 95% [0.529-0.794]، وأيضاً هذه القيمة مختلفة إحصائياً حيث $(p.value=0.016<0.05)$ ، ومن ثمّ تشير النتائج إلى أن PLR مفيد بوصفه علامة حيوية تنبؤية لوفيات المرضى الذين يعانون من هجمة حادة من مرض COPD.
- إن مستويات CRP زادت في المرضى الذين يعانون من COPD ،وكانت مستويات CRP أعلى في غير الناجين منها في المرضى الناجين من الهجمة الحادة من مرض COPD حيث $(68.27\pm71.4)$ مقابل $(11.8\pm11.7)$. وعند قيمة حدية قدرها 14.94 كانت حساسية CRP ونوعيته في التنبؤ بالوفيات 72.7٪ و 66.4٪ على التوالي مع AUC قدرها 0.787 -كلما اقتربت هذه القيمة من الواحد دلت على دقة المعيار في التنبؤ- وبمجال ثقة 95% [0.660-0.914]، وأيضاً هذه القيمة ذات دلالة إحصائية حيث $(p.value=0.000<0.05)$ ، ومن ثم تشير النتائج إلى أن CRP مفيد بوصفه علامة حيوية تنبؤية لوفيات المرضى الذين يعانون من هجمة حادة من مرض COPD.
- إن مستويات NLR+ CRP زادت في المرضى الذين يعانون من هجمة حادة من مرض COPD وكانت مرتبطة ارتباطاً إيجابياً بمستويات CRP حيث $(R=0.519)$ ، وكانت مستويات NLR+ CRP أعلى في غير الناجين منها في المرضى الناجين من الهجمة الحادة من مرض COPD حيث $(77.61\pm73.6)$ مقابل $(16.57\pm13.68)$. وعند قيمة حدية قدرها 17.5 كانت حساسية NLR+ CRP ونوعيتهما في التنبؤ

بالوفيات 86.4٪ و 61.8٪ على التوالي مع AUC قدرها 0.818 -كلما اقتربت هذه القيمة من الواحد دلت على دقة المعيار في التنبؤ- وبمجال ثقة 95% [0.708-0.928]، وأيضاً هذه القيمة ذات دلالة إحصائية حيث $(p.value = 0.000 < 0.05)$ ، ومن ثم تشير النتائج إلى أن NLR+ CRP مفيد بوصفه علامة حيوية تنبؤية لوفيات المرضى الذين يعانون من هجمة حادة من مرض COPD.

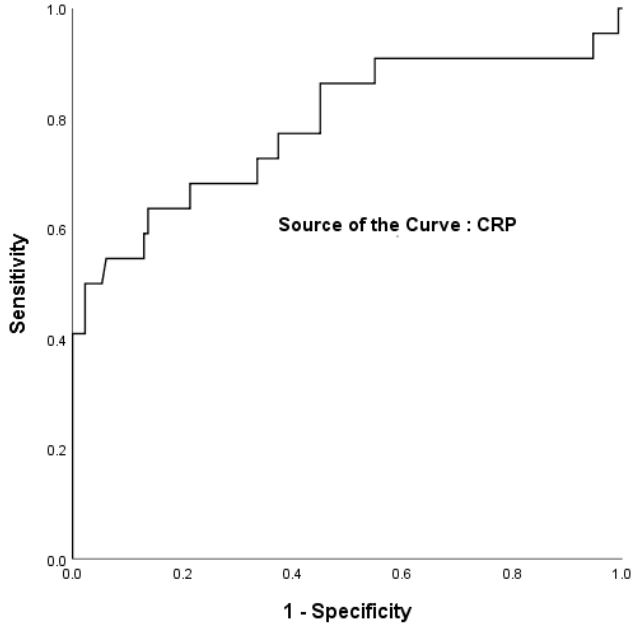
- إن مستويات PLR+ CRP زادت في المرضى الذين يعانون من هجمة حادة من مرض COPD وكانت مرتبطة ارتباطاً إيجابياً بمستويات CRP حيث $(R = 0.691)$ ، وكانت مستويات PLR+ CRP أعلى في غير الناجين منها في المرضى الناجين من الهجمة الحادة من مرض COPD حيث $(317.7 \pm 202)$ مقابل $(199.5 \pm 107.5)$ . وعند قيمة حدية قدرها 180.8 كانت حساسية PLR+ CRP ونوعيتهما في التنبؤ بالوفيات 72.7٪ و 58.8٪ على التوالي مع AUC قدرها 0.693 -كلما اقتربت هذه القيمة من الواحد دلت على دقة المعيار في التنبؤ- وبمجال ثقة 95% [0.560-0.825]، وأيضاً هذه القيمة ذات دلالة إحصائية حيث $(p.value = 0.004 < 0.05)$ ، ومن ثم تشير النتائج إلى أن PLR+ CRP مفيد كعلامة حيوية تنبؤية لوفيات المرضى الذين يعانون من هجمة حادة من مرض COPD.
- إن مستويات NLR+ PLR+CRP زادت في المرضى الذين يعانون من هجمة حادة من مرض COPD وكانت مرتبطة ارتباطاً إيجابياً بمستويات CRP حيث $(R = 0.697)$ ، وكانت مستويات NLR+ PLR+CRP أعلى في غير الناجين منها في المرضى الناجين من الهجمة الحادة من مرض COPD حيث $(327 \pm 204)$ مقابل $(204 \pm 108.7)$ . وعند قيمة حدية قدرها 158.4 كانت حساسية NLR+ PLR+CRP ونوعيتهما في التنبؤ بالوفيات 86.4٪ و 40.5٪ على التوالي مع AUC قدرها 0.697 -كلما اقتربت هذه القيمة من الواحد دلت على دقة المعيار في التنبؤ- وبمجال ثقة 95% [0.566-0.827]، وأيضاً هذه القيمة ذات دلالة إحصائية حيث $(p.value = 0.003 < 0.05)$ ، ومن ثم تشير النتائج إلى أن NLR+ PLR+CRP مفيد بوصفه علامة حيوية تنبؤية لوفيات المرضى الذين يعانون من هجمة حادة من مرض COPD.



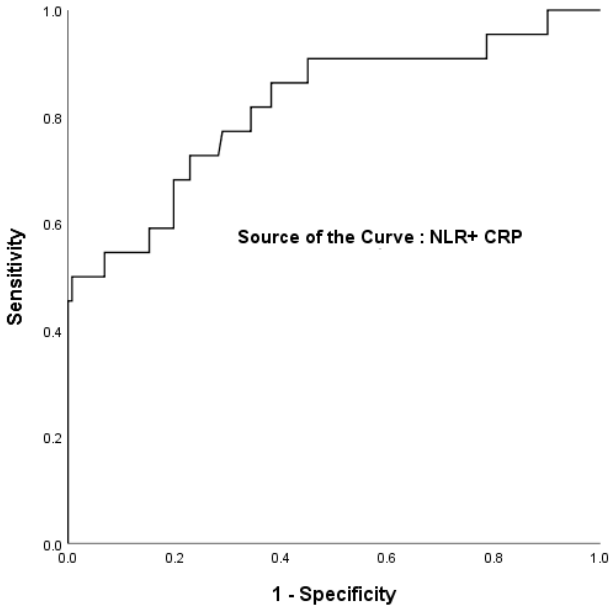

**الشكل 37 منحني روك للمعيار(PLR)**



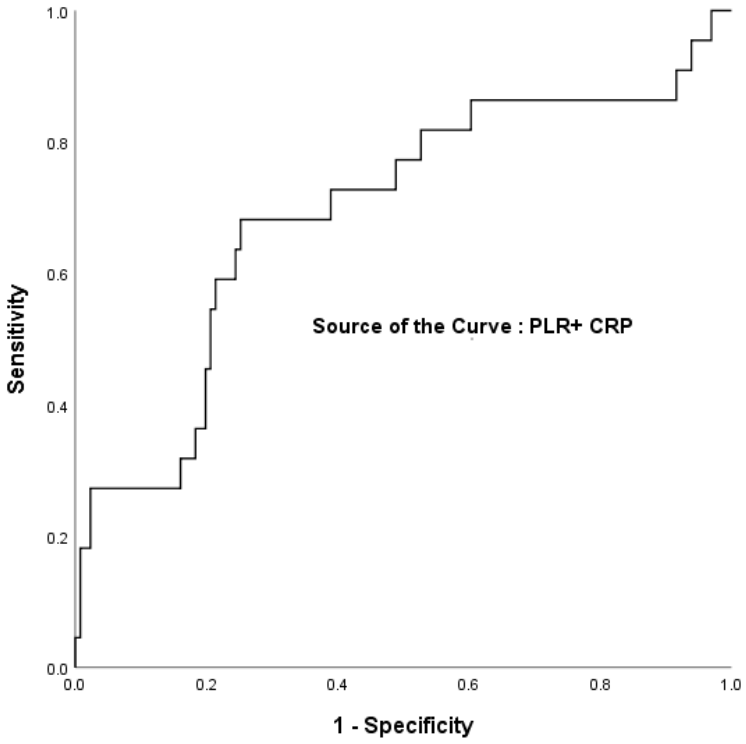

**الشكل 38 منحني روك للمعيار(NLR)**



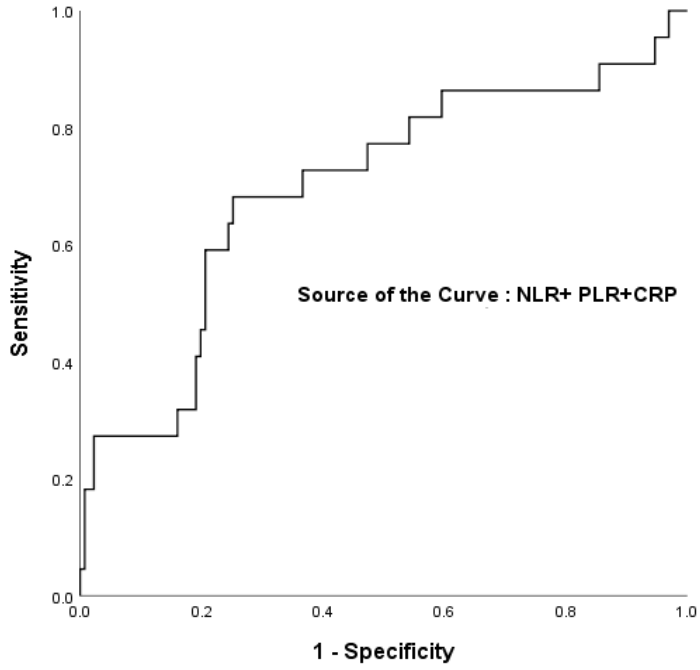

**الشكل - 39- منحني روك للمعيار(CRP)**



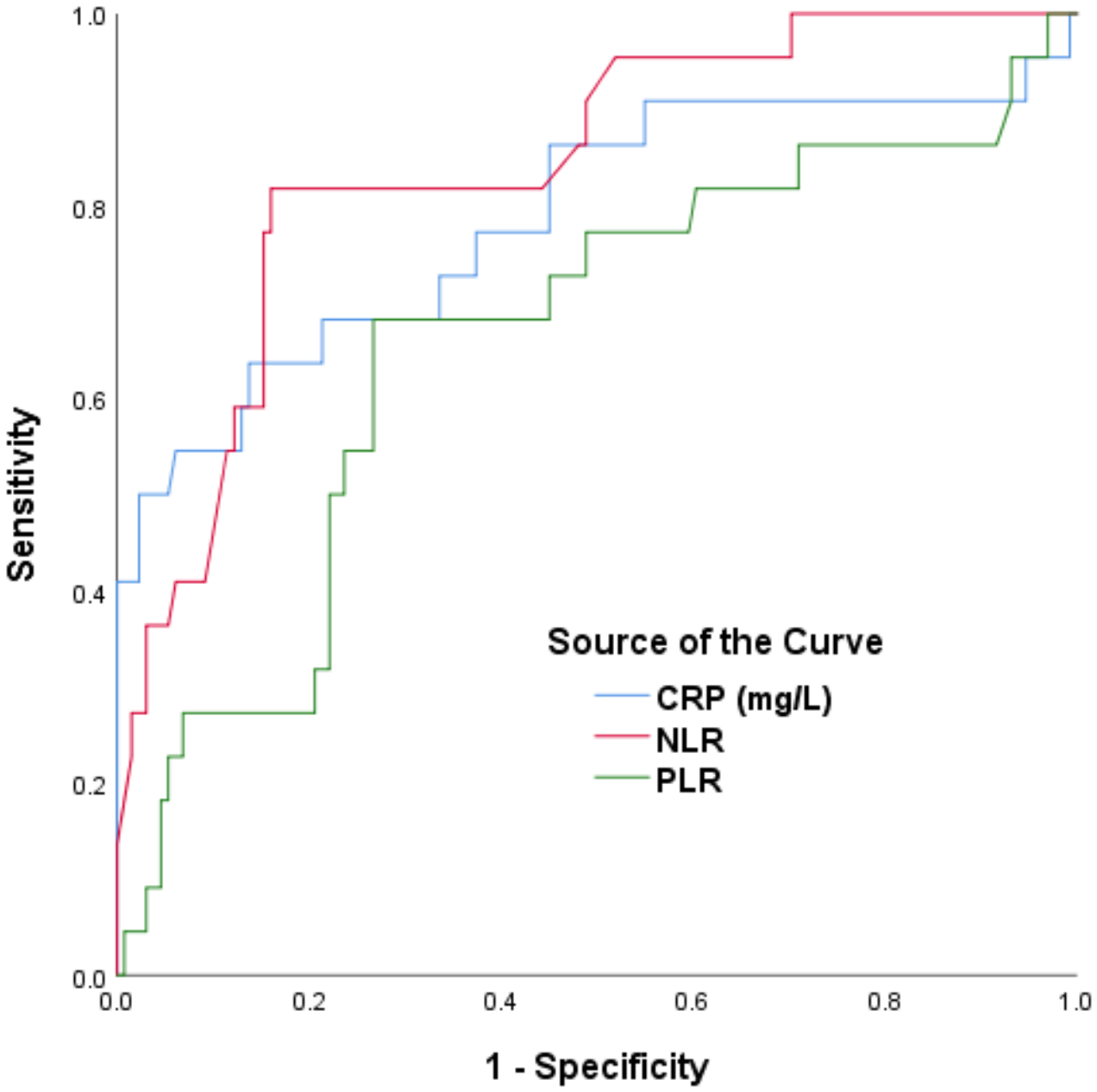

**الشكل - 40- منحني روك للمعيار(NLR+ CRP)**



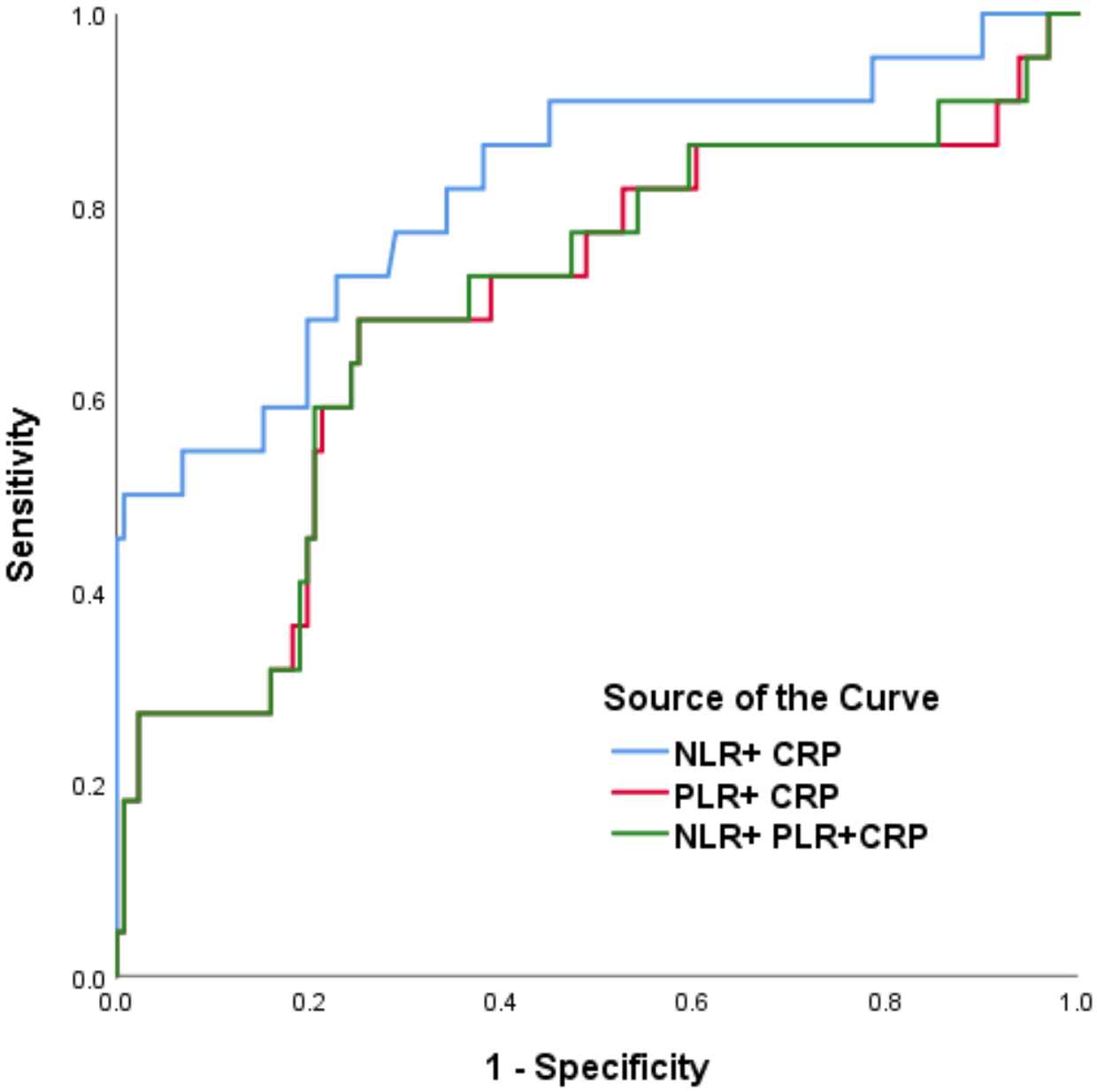

**الشكل – 41- منحني روك للمعيار(PLR+ CRP)**




**الشكل - 42- منحني روك للمعيار(NLR+ PLR+CRP)**




**الشكل - 43- منحني روك للمعاييرCRP ، NLR، PLR**




**الشكل – 44- منحني روك للمعايير NLR+ CRP ، PLR+ CRP، NLR+ PLR+CRP**

## 3-3 مناقشة النتائج:

يعد AECOPD (الهجمة الحادة لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن) حدثاً حاداً خلال المسار السريري لمرض الانسداد الرئوي المزمن، ويرتبط ارتباطاً كبيراً بالنتائج السريرية للمرضى المصابين بالداء الرئوي الانسدادي المزمن من خلال تفاقم الأعراض السريرية، وتدهور وظائف الرئة، وزيادة معدل الوفيات.

تعدُّ المخاطر في أثناء الاستشفاء في الهجمة الحادة لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن ذات أهمية كبيرة لإدارة المرضى وترشيد الموارد الطبية.

يؤدي NLR دوراً إنذارياً مهماً في التنبؤ بالوفيات المشفوية لمرضى الهجمة الحادة من مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن بحساسية ونوعية عاليتين إذ كانت القيمة الحدية= 7.16 مع حساسية 81.8% ونوعية 84% وكانت AUC 0,841

كذلك يؤدي PLR دوراً إنذارياً مهماً في التنبؤ بالوفيات المشفوية لمرضى الهجمة الحادة من مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن ، ولكن الحساسية والنوعية أقل مما هي عليه في NLR إذ كانت القيمة الحدية = 183.49 مع حساسية 68.2% ونوعية 67.9% وكانت AUC 0,661

بينما كانت الحساسية والنوعية لـ CRP 72.7%، 66.4% على التوالي .

وبالتالي يمكننا القول إن NLR هو المشعر الأفضل من حيث الحساسية والنوعية للتنبؤ بالوفيات المشفوية بمرضى الهجمة الحادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن يليه CRP من حيث الحساسية وPLR من حيث النوعية.

تشير دراستنا إلى أن NLR و PLRهو مؤشر بسيط ومفيد للتنبؤ بالوفيات داخل المستشفى في المرضى الذين يعانون من هجمة حادة لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن، إذ يتوفر اختبار الدم الروتيني CBC وبأسعار معقولة لكل مريض؛ وقد تكون فائدة معايرة NLR أفضل من تلك الخاصة بالمشعرات الأخرى مثل CRP أو Procalcitonin، التي قد تحتاج إلى معدات أو كاشف معين.

أدى الجمع بين PLR و CRP مع NLR إلى زيادة الحساسية التنبؤية للوفيات داخل المستشفى في المرضى الذين يعانون AECOPD.

نقترح أنه يجب شرح نتائج NLR و PLR مع بروتين التهابي تقليدي مثل CRP لضمان دقة تنبؤ أفضل.

ومع ذلك، يجب التحقق من هذه النتائج في دراسات أكبر مع مراكز متعددة ومع مجموعات عرقية مختلفة. هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لبناء استنتاج أكثر تحديداً حول دقة الدور الإنذاري لـ NLR وPLR في المرضى الذين يعانون من هجمة حادة لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن للوفيات قصيرة الأجل وطويلته. كما يجب أن يدرس العمل المستقبلي كيفية ارتباط القوة التنبؤية لـ NLR و PLR بالعدوى، لتحديد قدرتها على تمييز الهجمات البكتيرية من غير البكتيرية.

إذن فالمطلوب هو مزيد من الدراسات مع سلسلة أكبر من المرضى لتسليط الضوء على الأهمية السريرية لـ NLR و PLR في استجابة المرضى للعلاج بالصادات الحيوية، وتوقع الهجمات المستقبلية لدى المرضى الذين يعانون من هجمة حادة لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن.

## 3-4 المقارنة مع الدراسات العالمية:

أُجريت العديد من الدراسات لمعرفة علاقة نسبة العدلات على اللمفاويات ونسبة الصفيحات على اللمفاويات بالعديد من الإمراضيات (الأمراض المناعية كالذئبة الحمامية[87]، الإنتانات مثل كورونا مؤخراً[88]، السرطان كسرطان الكولون[89]) وجميعها أظهر تناسباً طردياً بين شدة المرض وبين زيادة هاتين النسبتين، وفي دراستنا هذه تمت دراسة علاقة هذه النسب مع احتمالية الوفاة لدى مرضى الهجمة الحادة لمرض COPD مقارنةً ب CRP، وذلك بسبب وجود علاقة مثبتة علميا بالدراسات بين ارتفاع نسبة الوفيات وارتفاع نسبة مشعر CRP[90,91].

ويظهر الجدول 16 الفروق بين دراستنا هذه وبين رسالة عالمية أُجريت في مشفى Yongchuan في جامعة Chongqing الطبية في الصين، وذلك في شهر آذار عام 2014وحتى كانون الثاني عام 2016[92]

جدول 16- مقارنة بين دارستنا والدراسة العالمية

| | دراستنا | الدراسة الصينية |
|---|---|---|
| عدد المراكز | مركزين | مركز واحد |
| عدد المرضى | 153 | 303 |
| متوسط العمر | 59 سنة | 61 سنة |
| حالة التدخين | 118مدخن (77%) | 202 مدخن (67%) |
| متوسط FEV1 (L) | 1.3 | 1.33 |

| | | |
|---|---|---|
| متوسط FEV1% Pred | 51.1 | 56.12 |
| متوسط FVC (L) | 2.2 | 2.32 |
| متوسط FEV1/FVC% | 53.8 | 53.54 |
| التصنيف المرحلي GOLD | 15/54/58/23 | 25/102/132/44 |
| متوسط SPO2% | 89.7 | 94.67 |
| متوسط Pao2 | 82.8 | 86.62 |
| متوسط Paco2 | 46 | 46.47 |
| متوسط Ph | 7.40 | 7.40 |
| متوسط الكريات البيض $*10^9$ | 8 | 8.35 |
| متوسط الصفيحات $*10^9$ | 185.2 | 194.95 |
| متوسط فترة الإقامة في المشفى | 14.7 | 15 |
| متوسط CRP | 19.9 | 44.29 |
| متوسط NLR | 5.4 | 7.92 |
| متوسط PLR | 196.5 | 207.21 |

**محددات الدراسة:**

- بعض المرضى في أثناء مراقبتهم تدهورت الحالة السريرية بشدة ونقلوا إلى وحدة العناية المركزة وخرجوا من الدراسة.

## 3-5 التوصيات:

احتساب نسبتي NLR وPLR لدى جميع مرضى الهجمة الحادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن واعتمادهما كمشعرين للتنبؤ بالوفيات المشفوية لدى هؤلاء المرضى ومراقبة تطورهما من أجل القيام باكراً بالإجراءات المناسبة للوقاية من خطر الوفيات ما أمكن.

## ثالثاً: المراجع:


1- Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet 2007; 370:741.

2- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017 Report www.goldcopd.org (Accessed on February 10, 2017).

3- Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, et al. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. Lancet 2011; 378:991.

4- McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2011; 365:1567.

5- Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue
repair and destruction. Eur Respir J. 2008;31(6): 1334–1356

6- Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet.
2004;364(9435):709–821.

7- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004;350(26): 2645–2653.

8- Harkness LM, Kanabar V, Sharma HS, et al. Pulmonary vascular changes in asthma and COPD. Pulm Pharmacol Ther 2014; 29:144.

9- PIERCE JA, HOCOTT JB, EBERT RV. The collagen and elastin content of the lung in emphysema. Ann Intern Med 1961; 55:210

10- Vlahovic G, Russell ML, Mercer RR, Crapo JD. Cellular and connective tissue changes in alveolar septal walls in emphysema. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:2086.

11- Aoshiba K, Nagai A. Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Clin Rev Allergy Immunol 2004; 27:35.

12- She J, Yang P, Wang Y, et al. Chinese water-pipe smoking and the risk of COPD. Chest 2014; 146:924.

13- Korn RJ, Dockery DW, Speizer FE, et al. Occupational exposures and chronic respiratory symptoms. A population-based study. Am Rev Respir Dis 1987; 136:298.

14- Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R, et al. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. Proc Am Thorac Soc 2008; 5:577.

15- Guoping H, Yumin Zhou Y, Yao W, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a
metaanalysis. Chest. 2010;138(1):20–31

16- McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. N Engl J Med 2016; 374:1842.

17- Kurmi OP, Semple S, Simkhada P, et al. COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis. Thorax 2010; 65:221.

18- Hubbard RC, Crystal RG. Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. Am J Med 1988; 84:52.

19- American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168:818.

20- Sandhaus RA. alpha1-Antitrypsin deficiency . 6: new and emerging treatments for alpha1-antitrypsin deficiency. Thorax 2004; 59:904.

21- Rennard S, Decramer M, Calverley PM, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. Eur Respir J 2002; 20:799.

22- Kessler R, Partridge MR, Miravitlles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. Eur Respir J 2011; 37:264.

23- Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? Am J Med 1993; 94:188.

24- Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I. Frequency of Hoover's sign in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Clin Pract 2006; 60:514.

25- Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, et al. Phenotype of Spirometric Impairment in an Aging Population. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193:727.

26- Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23:932.

27- Matthay RA, Niederman MS, Wiedemann HP. Cardiovascular-pulmonary interaction in chronic obstructive pulmonary disease with special reference to the pathogenesis and management of cor pulmonale. Med Clin North Am 1990; 74:571

28- Lynch DA, Austin JH, Hogg JC, et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. Radiology 2015; 277:192.

29- https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/02/WMS-GOLD-2018-Feb-Final-to-print-v2.pdf

30- Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186:975.

31- Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. Ann Intern Med 2011; 155:179.

32- COPD Assessment Test (CAT). http://www.catestonline.org (Accessed on February 10, 2017).

33- https://uptodatefree.ir/image.htm?imageKey=PULM%2F54300

34- Koutsokera A, Stolz D, Loukides S, Kostikas K. Systemic biomarkers in exacerbations of COPD:
the evolving clinical challenge. Chest. 2012;141(2): 396–405

35- Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue
repair and destruction. Eur Respir J. 2008;31(6): 1334–1356

36- Leuchte HH, Baumgartner RA, El Nounou M, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(7):744–750

37- Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc Am Thorac Soc 2005; 2:8.

38- ATS Board Review 2015 P.189 Chapter3

39- Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOwards a Revolution in COPD Health study. Chest 2009; 136:1456.

40- Light RW, Merrill EJ, Despars JA, et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with COPD. Relationship to functional capacity. Chest 1985; 87:35.

41- Reprinted with permission from ACCP Pulmonary Medicine Board Review. 25th ed. Northbrook, IL: American College of Chest Physicians; 2009.

42- Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. Eur Respir J 2005; 26:234.

43- ATS Board Review 2015 P.179 Chapter3

44- ATS Board Review 2015 P.180 Chapter3

45- Miniño AM, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: final data for 2008. Natl Vital Stat Rep 2011; 59:1.

46- ATS Board Review 2015 P.181 Chapter3

47- Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM, et al. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. Eur Respir J 2008; 32:1269.

48- ACCP Board Review 26 P103-104

49- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. http://www.goldcopd.org (Accessed on April 03, 2017).

50- Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force.
Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS
position paper. Eur Respir J. 2004;23(6):932–946

51- Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008; 359:2355.

52- ACCP Board Review 26 P103-104

53- ATS Board Review 2015 P.203 Chapter3

54- https://uptodatefree.ir/image.htm?imageKey=ID%2F70203

55- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010;363(12):1128–1138.

56- Garcia-Aymerich J, Monso E, Marrades RM, et al.
Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. Am
J Respir Crit Care Med. 2001;164(6):1002–1007.

57- ATS Board Review 2015 P.203-204 Chapter3

58- ACCP Board Review 26 P.105

59- ATS Board Review 2015 P.204 Chapter3

60- Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. Chest. 2008; 133(3):756–766

61- Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. Chest 2009; 135:975.

62- Wouters EF, Groenewegen KH, Dentener MA, Vernooy JH. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations. Proc Am Thorac Soc. 2007;4(8):626–634

63- ACCP Board Review 26 P.106

64- Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C, Joint Expert Panel on Chronic Obstructive Pulmonary Disease of the American College of Chest Physicians and the American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Evidence base for management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 2001; 134:595.

65- McCrory DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2002; :CD003900.

66- ACCP Board Review 26 P.106

67- Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2003; 348:2618.

68- ACCP Board Review 26 P.107

69- Puhan MA, Vollenweider D, Latshang T, Steurer J, Steurer-Stey C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. Respir Res. 2007; 8:30

70- Stoller JK. Clinical practice. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2002; 346:988.

71- ACCP Board Review 26 P.107

72- Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomized controlled trial. Lancet. 2000;355(9219): 1931–1935.

73- ATS Board Review 2015 P.204 Chapter3

74- Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation?: A systematic review of the literature. Ann Intern Med. 2003;138(11):861–870

75- ACCP Board Review 26 P.108

76- Slenter RH, Sprooten RT, Kotz D, et al. Predictors of 1-year mortality at hospital admission for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 2013; 85:15.

77- Wedzicha JA Ers Co-Chair, Miravitlles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J 2017; 49.

78- Katajisto M, Koskela J, Lindqvist A, et al. Physical activity in COPD patients decreases short-acting bronchodilator use and the number of exacerbations. Respir Med 2015; 109:1320.

79- Pinner NA, Hamilton LA, Hughes A. Roflumilast: a phosphodiesterase-4 inhibitor for the treatment of severe chronic obstructive pulmonary disease.
Clin Ther. 2012;34(1):56–66.

80- Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera
WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(11):1139–1147.

81- Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. NEngl J Med. 2011;365(8):689–698.

82- ACCP Board Review 26 P.109

83- The prognostic values of neutrophil to lymphocyte ratio for outcomes in chronic obstructive pulmonary disease, Medicine July 2019 - Volume 98 - Issue 28 - p e16371

84- Sørensen AK, Holmgaard DB, Mygind LH, Johansen J, Pedersen C.
Neutrophil-to-lymphocyte ratio, calprotectin and YKL-40 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: correlations and 5-year mortality – a cohort study. J Inflamm (Lond). 2015;12:20.

85- Xiong W, Xu M, Zhao Y, Wu X, Pudasaini B, Liu JM. Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:615–625

86- Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease European Respiratory Journal 2018 52: PA1072;

87- Burtin C, Decramer M, Gosselink R, Janssens W,Troosters T. Rehabilitation and acute exacerbations. Eur Respir J. 2011;38(3):702–712.

88- Connors AF Jr., Dawson NV, Thomas C, et al.Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154(4 Pt 1):959–967.

89- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J. 2009;34(3):648–654

90- Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-- mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004;350(10): 1005–1012.

91- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26403379/

92- https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7152924/

93- https://www.hindawi.com/journals/dm/2019/6036979/

94- Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. Chest 2007; 131:1058.

95- Dahl M, Vestbo J, Lange P, et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175:250.

96- Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD PMCID: PMC5546734

# Abstract

**Background:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attacks are one of the most common and most important hospitalization diseases in the world and are associated with increased mortality rates.

In addition, the patient may need mechanical ventilation, which exposes him to its complications and long-term complications of lying down, which increases the mortality rate significantly. Therefore, it is necessary to search for warning signals that help us in predicting the severity of the attack to take the necessary precautions.

**Aim:** Study of the prognostic role of NLR and PLR in hospital mortality in patients admitted to acute attack of COPD.

**Materials and Methods:** A cohort cohort study was conducted on (153) patients with an acute attack of COPD at Al-Assad and Al-Muwasat University Hospitals in Damascus during the period between 2019-2020.

The CBC analysis was withdrawn and the NLR and PLR ratios were calculated upon admission, then the patient's development was monitored until discharge from the hospital or death, and then a statistical study was conducted to find out whether or not there was a relationship between these two ratios and the risk of death.

**Results:**The NLR plays an important prognostic role in predicting the hospitalized mortality of acute-attack COPD patients with high sensitivity and specificity where the cut-off value = 7.16 with a sensitivity of 81.8% and a specificity of 84% and the AUC was 0.841

The PLR also plays an important prognostic role in predicting nosocomial mortality in acute-onset COPD patients, but the sensitivity and specificity are lower than in the NLR

where the cut-off value = 183.49 with a sensitivity of 68.2% and a specificity of 67.9% and the AUC was 0.661

While the sensitivity and specificity for CRP were 72.7% and 66.4%, respectively.

Thus, we can say that the NLR is the best indicator in terms of sensitivity and specificity for predicting hospitalized mortality in COPD patients, followed by CRP in terms of sensitivity and PLR in terms of specificity.

**Conclusion:** The NLR and PLR is a simple and useful predictor of in-hospital mortality in patients with AECOPD. A routine CBC blood test is available and affordable for every patient with AECOPD; The utility of the NLR calibration may be better than that of other sensors, which may require specific equipment or a detector.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, acute attack, NLR, PLR.

Syrian Arab Republic

Ministry Of High Education

Damascus University

Faculty Of Medicine

Department Of Internal Medicine

# Prognostic role of neutrophil - lymphocyte ratio and platelet - lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD

**A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in internal medicine.**

**By:**

**Dr. Marwa Mohammad Nadeem Alhalabi**

**Supervisor:**

**M.D. Hussam AL-Bardan**

Faculty of Medicine

Damascus University

**2022**