الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

العلاقة بين مستوى حمض البول في المصل ومعدّل وفيات مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع ارتفاع القطعة ST خلال 30 يوم

Relationship between Uric Acid level and Mortality Rate in Patients with acute myocardial infarction with ST Segment elevation within 30 days

بحث علمي أُعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصيّة في الأمراض الباطنة

بإشراف
الأستاذ الدكتور
علي خدّام

برئاسة
الأستاذ الدكتور
رائد أبو حرب

إعداد طالبة الدراسات العليا
يمان أسامة سلوم

2020 م

فهرس المحتويات

العنوان : **رقم الصفحة :**

الملخّص 6

Abstract 7

الفصل الأول : المقدّمة النظريّة 8

1- تعريف احتشاء العضلة القلبية 9

2- الوبائيات 13

3- الفزيولوجيا المرضية 14

4- التقييم الأوّلي 19

5- تدبير STEMI 23

6- إنذار STEMI 26

7- حمض البول 32

8- حمض البول وعوامل خطر الأمراض القلبية الوعائية 35

9- حمض البول وإنذار احتشاء العضلة القلبية 37

الفصل الثاني : الدراسة العمليّة 38

خلفية البحث وأهميته 39

هدف البحث 39

عينة البحث 40

مواد وطرائق البحث 41

النتائج 47

المناقشة والمقارنة بالنتائج العالمية 70

الاستنتاجات 74

التوصيات 75

المراجع 76

فهرس الجداول

رقم الجدول : **رقم الصفحة :**

الجدول (1): تصنيف Killip للخطر عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد..... 28
الجدول (2): توزّع مرضى البحث حسب قيم حمض البول عند القبول..... 48
الجدول (3): توزّع مرضى البحث حسب الفئات العمرية..... 49
الجدول (4): مقارنة متوسّط العمر بين مجموعتي البحث..... 50
الجدول (5): توزّع مرضى البحث حسب الجنس 51
الجدول (6): توزّع مرضى البحث حسب السوابق المرضية..... 52
الجدول (7): توزّع مرضى البحث حسب السوابق المرضية وقيم حمض البول في الدم 53
الجدول (8): توزّع مرضى البحث حسب التدخين 54
الجدول (9): توزّع مرضى البحث حسب تصنيف Killip 55
الجدول (10): توزّع مرضى البحث حسب تصنيف Killip وقيم حمض البول في الدم..... 56
الجدول (11): توزّع مرضى البحث حسب موقع الاحتشاء 57
الجدول (12): توزّع مرضى البحث حسب موقع الاحتشاء وقيم حمض البول في الدم 58
الجدول (13): مقارنة متوسّط التحاليل المخبرية بين مجموعتي البحث..... 59
الجدول (14): مقارنة متوسّط نتائج إيكو القلب بين مجموعتي البحث..... 60
الجدول (15): توزّع مرضى البحث حسب وظيفة البطين الأيسر..... 60
الجدول (16): توزّع مرضى البحث حسب إجراءات تدبير STEMI 61
الجدول (17): مقارنة متوسّط فترة الاستشفاء بين مجموعتي البحث..... 62
الجدول (18): توزّع مرضى البحث حسب نتائج STEMI 63
الجدول (19): تأثير ارتفاع حمص البول عند القبول على الوفيات خلال الاستشفاء 64
الجدول (20): تأثير ارتفاع حمص البول عند القبول على الوفيات خلال 30 يوماً 65
الجدول (21): تأثير العوامل الديموغرافية على الوفاة خلال 30 يوماً..... 66
الجدول (22): تأثير السوابق المرضية على الوفاة خلال 30 يوماً..... 67
الجدول (23): تأثير تصنيف عند القبول على الوفيات خلال 30 يوماً 68
الجدول (24): تأثير LVEF على الوفيات خلال 30 يوماً..... 69

فهرس الأشكال

رقم الشكل : **رقم الصفحة :**

الشكل (1): شكل ترسيمي يوضّح تشكّل الخثرة بعد تمزّق عصيدة ليفية رقيقة الغطاء..... 14

الشكل (2): رسم تخطيطي لمراحل تطور STEMI على ECG..... 21

الشكل (3): ECG يُظهر حصار فرع غصن أيسر(LBBB) 21

الشكل (4): تحرّر وذروة الواسمات الحيوية القلبية المختلفة بعد بدء الاحتشاء القلبي 22

الشكل (5): شكل ترسيمي لبنية حمض البول 32

الشكل (6): مخطط لسبيل إنتاج حمض البول 32

الشكل (7): نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث 45

الشكل (8): نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث..... 46

الشكل (9): توزّع مرضى البحث حسب قيم حمض البول عند القبول..... 48

الشكل (10): توزّع مرضى البحث حسب الفئات العمرية 49

الشكل (11): توزّع مرضى البحث حسب الجنس 51

الشكل (12): توزّع مرضى البحث حسب السوابق المرضية 52

الشكل (13): توزّع مرضى البحث حسب التدخين 54

الشكل (14): توزّع مرضى البحث حسب تصنيف Killip 55

الشكل (15): العلاقة بين تصنيف Killip وتركيز حمض البول 56

الشكل (16): توزّع مرضى البحث حسب موقع الاحتشاء 57

الشكل (17): العلاقة بين موقع الاحتشاء وتركيز حمض البول 58

الشكل (18): توزّع مرضى البحث حسب إجراءات تدبير STEMI 61

الشكل (19): نسبة وفيات مرضى STEMI خلال 30 يوم حسب قيم حمض البول 64

الشكل (20): نسبة وفيات مرضى STEMI خلال 30 يوم حسب قيم حمض البول 65

قائمة الإختصارات

AMI	Acute myocardial infarction
ECG	Electrocardiography
ACS	Acute coronary syndrome
STEMI	ST-elevation myocardial infarction
NSTEMI	Non ST-elevation myocardial infarction
UA	Unstable angina
CK-MB	Creatine kinase-MB
ESC	European Society of Cardiology
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
WHF	World Heart Federation
cTn	Cardiac troponin
URL	Upper reference limit
LBBB	Left bundle branch block
CAD	Coronary artery disease
PCI	Percutaneous coronary intervention
CABG	Coronary artery bypass grafting
WHO	World Health Organization
HDL	High-density lipoprotein
ATP	Adenosine triphosphate
UH	Unfractionated heparin
LMWH	Low molecular weight heparin
Hit	Heparin inducer thrombocytopenia
CHD	Coronary heart disease
BMI	Body mass index
LVEF	Left ventricular ejection fraction
AF	Atrial fibrillation
BNP	Brain natriuretic peptide
AMP	Adenosine monophosphate
GMP	Guanosine monophosphate
IMP	Inosine monophosphate
ROS	Reactive oxygen species
TG	Triglycerides
VLDL	Very low-density lipoprotein
LDL	Low-density lipoprotein
LVEDd	Left ventricular end diastolic diameter

الملخّص

الخلفية: ما يزال دور حمض البول كعامل إنذاري في احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST مثارَ جدلٍ.

الهدف: كان هدف هذه الدراسة هو توضيح العلاقة بين المستوى المصلي لحمض البول عند القبول والوفيات خلال 30 يوماً من القبول.

المواد والطرق: قمنا بدراسة العلاقة بين المستوى المصلي لحمض البول والوفيات قصيرة الأمد (في المستشفى وخلال 30 يوم من القبول) لدى 150 مريض تم قبولهم بتشخيص STEMI في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين، دمشق، سوريا خلال الفترة بين 2019-2020. قمنا بتقسيم المرضى حسب مستوى حمض البول المقاس عند القبول إلى مجموعتين: المجموعة مع مستوى حمض بول مرتفع: الرجال والنساء مع مستوى حمض البول في المصل > 8 مغ/دل و > 7.5 مغ/دل, على التوالي.المجموعة مع مستوى حمض بول طبيعي: الرجال والنساء مع مستوى حمض البول في المصل ≤ 8 مغ/دل و ≤ 7.5 مغ/دل, على التوالي. تمت متابعة المرضى لمدة 30 يومًا بعد القبول.

النتائج: وُجِدَ ارتفاع في معدل سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر في المرضى مع حمض بول مرتفع (58.3% مقابل 31.4%، (P = 0.001). كان معدل الوفيات داخل المستشفى في مجموعة حمض البول المرتفع أعلى من مجموعة حمض البول الطبيعي (12.5% مقابل 2.9%)، (P = 0.0118). كان معدل الوفيات على المدى القصير (خلال 30 يومًا) أعلى بشكل هام إحصائياً في مجموعة حمض البول المرتفع (23% مقابل 9.8%)، (P = 0.035). أظهر تحليل الانحدار اللوجستي متعدد المتغيرات للبيانات نسبة أرجحية 2.73 (فاصل الثقة 95%: 1.07-6.9) للوفيات قصيرة الأمد (خلال 30 يوماً) في مرضى ارتفاع حمض البول في المصل.

الخلاصة: تقترح دراستنا أنّهُ في المرحلة الحادة من احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST، يلعب حمض البول دوراً تنبؤياً في الوفيات قصيرة المدى (خلال 30 يومًا).

كلمات مفتاحية: حمض البول، احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST, الإنذار، الوفيات قصيرة المدى

Abstract

Background: The role of uric acid as a prognostic factor in patients with acute ST elevation myocardial infarction is controversial.

Aim: The purpose of this study was to demonstrate the relationship between serum uric acid level at admission and mortality during a 30-day period after admission.

Materials and Methods: We assessed the relation between serum uric acid level and short-term mortality rates in 150 patients admitted with acute ST elevation myocardial infarction to Al-Assad and Al-Mouassat University Hospitals, Damascus, Syria during the period between 2019 - 2020. We divided the patients according to uric acid level measured on admission into two groups:
Hyperuricemia group: men and women with uric acid level > 8 mg/dl and > 7.5 mg/dl, respectively.
Non-hyperuricemia group: men and women with uric acid ≤ 8 mg/dl and ≤ 7.5 mg/dl, respectively.
The patients were followed for 30 days after admission.

Results: Higher rate of left systolic dysfunction was discovered in hyperuricemia patients (58.3% vs. 31.4%, P=0.001).
In-hospital mortality rate in hyperuricemia group was higher than non-hyperuricemia group (12.5% vs. 2.9%, P=0.0118).
Short-term mortality (30-day) was significantly higher in hyperuricemia group (23% vs. 9.8%, P=0.035). Multivariate logistic regression analysis of data showed an odds ratio of 2.73 (95% confidence interval: 1.07–6.9).for short-term mortality in hyperuricemic patients.

Conclusion: Our data suggest that in the acute phase of ST elevation myocardial infarction, uric acid has a prognostic role for short-term (30-day) mortality .

Keywords: Uric acid, ST elevation myocardial infarction, Prognosis, Short term Mortality

أولاً ـ المُقدّمة النظريّة

1-تعريف احتشاء العضلة القلبية (Myocardial infarction)

"يجب أن يُستخدَم مصطلح احتشاء العضلة القلبية الحاد (AMI) عند وجود دليلٍ على أذيةٍ أو نخرٍ في العضلة القلبية في سياقٍ سريريٍّ يتماشى مع إقفار العضلة القلبية" [1].

تتحقّق معايير التعريف عندما يوجد ارتفاع و/أو هبوط في الواسمات الحيوية القلبية, بالتزامن مع وجود أعراضٍ نموذجيةٍ, تغيراتٍ متوافقةٍ على تخطيط القلب الكهربائي (ECG), أو دليلٍ تصويريٍّ على فقدٍ حديثٍ في عيوشية العضلة القلبية أو شذوذٍ ناحيّ في حركية الجدار القلبي.

التعريف العالمي الثالث لاحتشاء العضلة القلبية

1-1- المتلازمة الإكليلية الحادة:

يُستخدم مصطلح المتلازمة الإكليلية الحادة (acute coronary syndrome) (ACS) عند المرضى المُشتَبَهِ لديهم بنقص تروية (ischemia) حادٍّ في العضلة القلبية. هنالك ثلاثةُ أنماطٍ من ACS:

1- احتشاء العضلة القلبية المترافق مع ارتفاع القطعة ST (STEMI)
2- احتشاء العضلة القلبية غير المترافق مع ارتفاع القطعة ST (NSTEMI)
3- خناق الصدر غير المستقر (UA)

يتميّزُ أوّلُ نمطين بارتفاعٍ و/أو انخفاضٍ للواسمات الحيوية لأذية الخلية العضلية القلبية. أشارت اثنتان من الدراسات متعدّدة المراكز الدولية في عام 2002 إلى أنّ نسب حدوث أنماط المتلازمة الإكليلية الحادة هي على الشكل التالي: STEMI ما بين 30 – 33%, NSTEMI 25%, و UA ما بين 38 – 42 % [2] [3].

يُعتَبَر خناق الصدر غير المستقر (UA) موجوداً لدى المرضى المراجعين بأعراض نقص تروية تدلُّ على وجود ACS بدونِ ارتفاعٍ في الواسمات الحيوية مع أو بدون تغييراتٍ على ECG تشيرُ إلى نقص التروية. نظراً لعدم حساسية الكرياتين كيناز-MB (CK-MB) مقارنةً بالتروبونين، فإن وجود CK-MB طبيعي لا يستبعد تماماً تشخيص AMI باستخدام التعريف الحالي. من المحتمل أن يستغرق ارتفاع التروبونين باستخدام المقايسات المعاصرة 2-3 ساعات، بينما يستغرق ارتفاع CK-MB وقتاً أطولَ.

لا يمكن تمييز UA و NSTEMI في كثيرٍ من الأحيان عند التقييم الأولي. غالباً ما تكون التغييرات في القطعة ST و/أو الموجة T ثابتةً في NSTEMI، بينما إذا حدثت في UA، فإنها عادة ما تكون عابرةً.

1-2- احتشاء العضلة القلبية الحاد (AMI):

لعدّة سنواتٍ, كان يعتمدُ تشخيص AMI على معايير منظمة الصحة العالمية لعام 1979 [4]. كانت هذه المعايير وبائيةً وتهدف إلى التحديد. اقترحت الجمعية الأوروبية لأمراض القلب (ESC) والكلية الأمريكية لأمراض القلب (ACC) تعريفًا لـ AMI في عام 2000 [1].

في عام 2007، قامت فرقة العمل المشتركة لـ ESC، ACC، جمعية القلب الأمريكية (AHA)، واتحاد القلب العالمي (WHF) بتحسين معايير عام 2000 وحُدِّدَ AMI باعتباره حدثاً سريرياً ناتجاً عن موت الخلايا العضلية القلبية (نخر عضلي قلبي) الناجم عن الإقفار (على عكس المسببات الأخرى مثل التهاب العضلة القلبية أو الرض) [5].

لم يتمّ تغيير هذا التعريف بشكلٍ كبيرٍ في التعريف العالمي الثالث لـ MI الذي صدر في 2012 بواسطة (ESC/ACC/AHA/WHF) [6]. وفقاً للتعريف العالمي الثالث, يتحقق تعريف MI بوجود واحدٍ من المعايير التالية:

1- الكشف عن زيادةٍ أو نقصانٍ في قيم الواسمات الحيوية القلبية, حيث يفضل استخدام التروبونين القلبي (cTn) مع قيمةٍ واحدةٍ على الأقل أعلى من الشريحة المئوية الـ 99 من الحد الأعلى المرجعي (URL) ومع واحدٍ على الأقل من الموجودات التالية:

   - أعراض نقص تروية
   - تغييرات هامّة جديدة أو مفترض أنّها جديدة للقطعة (ST) – الموجة T (ST-T) أو حصار فرع غصن أيسر (LBBB) جديد
   - تطوّر موجات Q مرضية على ECG
   - دليل تصويري على فقدانٍ جديدٍ لعيوشية العضلة القلبية أو خللٍ جديدٍ ناحيٍّ في حركية الجدار
   - تحديد خثرة داخل الشريان الإكليلي عن طريق تصوير الأوعية أو تشريح الجثة

2- الموت القلبي مع أعراضٍ تقترحُ نقص تروية العضلة القلبية وتغيراتٍ إقفاريةٍ جديدةٍ مفترضةٍ أو حصار حزمة غصن (BBB) جديد على ECG، ولكن حدثت الوفاة قبل الحصول على مستويات الواسمات الحيوية القلبية، أو قبل ارتفاع قيم هذه الواسمات الحيوية القلبية.

1-3- أنماط احتشاء العضلة القلبية

قامت لجنة العمل المشتركة لـ (ESC/ACC/AHA/WHF) بتصنيف احتشاء العضلة القلبية إلى خمسة أنواع وفقاً للسبب المستبطن [6]:

- **Type 1 (MI العفوي)**:

يُعزى إلى تمزّق (rupture)، تقرّح (ulceration)، تشقق (fissuring)، تآكل (erosion)، أو تسلّخ (dissection) لويحة تصلب عصيدي مع خثرةٍ داخل لمعةِ واحدٍ أو أكثر من الشرايين الإكليلية، مما يؤدّي إلى انخفاض الجريان الدموي القلبي أو صمةٍ بعيدةٍ للصفيحات الدموية وبالتالي يؤدّي إلى نخرٍ في الخلية العضلية. قد يعاني المريض أو لا يعاني من داء شريان إكليلي (CAD) انسدادي.

- **Type 2 (MI الثانوي لخلل التوازن الإقفاري):**

ناتجٌ عن زيادة الطلب على الأكسجين أو نقص الدعم الدوراني على سبيل المثال، سوء وظيفة بطانة الشرايين الإكليلية, تشنج الشريان الإكليلي، انصمام الشريان الإكليلي, اضطرابات النظم التسارعية/التباطؤية، فقر الدم، القصور التنفسي، ارتفاع أو انخفاض التوتر الشرياني.

- **Type 3 (MI الذي يسبب الوفاة عندما لا تتوفر قيم الواسمات الحيوية):**

الموت القلبي المفاجئ وغير المتوقع قبل سحب عينات الدم للواسمات الحيوية أو قبل أوان ظهورها في الدوران.

- **Type 4a (MI المتعلّق بالتداخل الإكليلي عبر الجلد) (PCI):**

ارتفاع قيم الواسمات الحيوية (يفضل cTn) إلى أكثر من 5 أضعاف الشريحة المئوية الـ 99 للحد الأعلى المرجعي (URL) في المرضى الذين لديهم قيم قاعدية طبيعية أو ارتفاع القيم بمقدار أكثر من 20% إذا كانت القيم القاعدية مرتفعة لكنها مستقرة أو هابطة. بالإضافة إلى ذلك، يكونُ أيٌّ مما يلي مطلوباً:

(1) أعراض تقترح نقص تروية العضلة القلبية.

(2) تغييرات ECG إقفارية جديدة أو حصار حزمة غصن (BBB) جديد.

(3) بتصوير الأوعية الدموية, هنالك فقد لسلوكية شريان إكليلي رئيسي أو فرع جانبي أو جريان بطيء مستمر أو عدم جريان أو انصمام.

(4) دليل على فقدانٍ جديدٍ لعيوشية العضلة القلبية أو خللٍ جديدٍ في الحركية الجدارية الناحية عن طريق التصوير القلبي.

- **Type 4b (MI المتعلّق بخثار الشبكة):**

الاحتشاء القلبي المتعلّق بخثار الشبكة الذي يُكتشَف بتصوير الأوعية الإكليلية أو تشريح الجثة في سياق إقفار العضلة القلبية بالاشتراك مع ارتفاع و/أو انخفاض الواسمات الحيوية القلبية مع قيمة واحدة على الأقل فوق الشريحة المئوية الـ 99 للحد الأعلى المرجعي (URL) .

- **Type 5 (MI المتعلّق بتطعيم مجازة الشريان الإكليلي) (CABG):**

ارتفاع قيم الواسمات الحيوية القلبية أكثر من 10 أضعاف الشريحة المئوية الـ 99 للحد الأعلى المرجعي في المرضى مع قيم cTn قاعدية طبيعية. بالإضافة إلى ذلك، يُطلبُ وجودُ واحدٍ مما يلي:

(1) موجات Q مرضية جديدة أو حصار حزمة غصن (BBB) جديد.

(2) انسداد طعم جديد أو شريان إكليلي أصلي موثق بتصوير الأوعية الدموية.

(3) دليل على فقدانٍ جديدٍ لعيوشية العضلة القلبية أو خللٍ جديدٍ في الحركية الجدارية الناحية عن طريق التصوير القلبي.

2- الوبائيات

في الولايات المتحدّة الأمريكية, يعدُّ داء الشريان الإكليلي (CAD) السبب الرئيسي للوفاة. يحدث سنوياً ما يقارب 500 – 700 ألف حالة وفاة متعلّقة بـ CAD, ما يجعله السبب في ما يقدّر بثلث حالات الوفاة بين الأفراد الذين تزيدُ أعمارهم عن 35 عاماً.

يحدث ما يقرب من 1.5 مليون حالة احتشاء عضلة قلبية (MI) سنوياً في الولايات المتحدة, ويبلغ المعدّل السنوي للحدوث 600 حالة لكل 100 ألف شخص. ازدادت نسبة المرضى الذين يتمّ تشخيص إصابتهم بـ NSTEMI مقارنةً بـ STEMI. على الرغم من الانخفاض الكبير في معدلات الوفيات المعدّلة حسب العمر والتي تُعزى إلى MI الحاد منذ منتصف السبعينيات، إلاّ أنّ العدد الإجمالي للوفيات المرتبطة بـ MI في الولايات المتحدة لم ينخفض [7].

إنّ معدل الوفيات المرتبطة باحتشاء العضلة القلبية الحاد أعلى بثلاث مرات عند الرجال منه لدى النساء. يعتبر احتشاء العضلة القلبية الحاد أكثر شيوعاً لدى الأفراد من أصلٍ أفريقي مقارنةً بأفراد العرق الأبيض، ويختفي هذا الفرق بعد عمر 75 سنة [8].

في الاتحادّ الأوروبي, يعتبر CAD أيضاً السبب الأول للوفاة. انخفضت معدلات الوفيات المرتبطة بـ CAD بنسبة 30% تقريباً بين منتصف الستينيات وحتى منتصف وأواخر التسعينات ومع ذلك، في دول أوروبا الشرقية، كانت هناك زيادة في معدلات الوفيات المرتبطة بـ AMI في أوائل التسعينات، تلاها انخفاضٌ لاحقٌ. في روسيا الاتحادية, بقيت الوفيات القلبية الوعائية كما هي [9].

أظهر تحليل شهادات الوفاة من قاعدة بيانات منظمة الصحة العالمية (WHO) أن وفيات CAD في اليابان أقل بكثير مقارنةً بالولايات المتحدة وأوروبا، وقد انخفضت أيضاً بنحو 30% في منتصف التسعينات [7]. في الصين، كانت هناك زيادةٌ كبيرةٌ في الوفيات المرتبطة بـ CAD، ويرجع ذلك على الأرجح إلى زيادة عوامل خطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية, خاصةً التدخين واضطراب الشحوم [10].

من المتوقع أن يرتفع معدّل حدوث CAD والوفيات المصاحبة له بشكلٍ كبيرٍ في البلدان النامية الأخرى بما في ذلك الهند, أمريكا اللاتينية, الشرق الأوسط, وأفريقيا جنوب الصحراء الكبرى، مع زيادة تقدر بنسبة 80%، من حوالي 9 ملايين في عام 1990 إلى 20 مليون بحلول عام 2020 [11].

3- الفزيولوجيا المرضية (Pathophysiology)

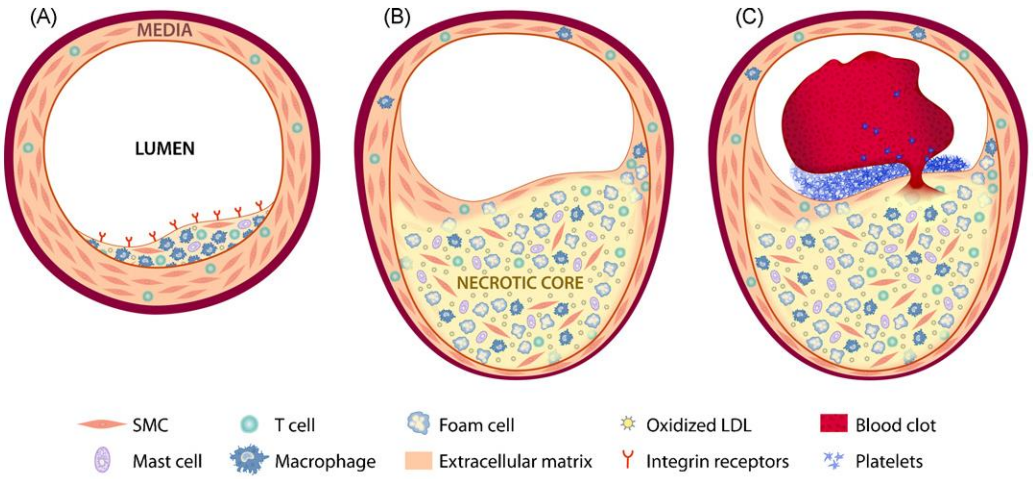
3-1- عوامل الخطر

إنّ التصلّب العصيدي (Atherosclerosis) هو المرضُ المسؤولُ في المقام الأول عن معظم حالات المتلازمة الإكليلية الحادة (ACS). ينتج حوالي 90% من حالات احتشاء العضلة القلبية عن خثرةٍ حادةٍ تسبب انسداداً في شريانٍ إكليلي عصيدي. يُعتَبَر تمزّق وتآكل اللويحات العصيدية المحرّضَ الرئيسي للخثار الإكليلي.

تتطوّر اللويحة العصيدية المسؤولة عن AMI في حدثيةٍ ديناميكيةٍ على عدّة مراحل. تبدأُ بتسمّك البطانة الشريانية، التي تتكوّن من عضلاتٍ ملساءَ وعائيةٍ بدون خلايا التهابية أو مع عددٍ ضئيلٍ جداً منها, يمكن ملاحظة هذه الحدثية بعد الولادة بوقتٍ قصيرٍ.

لاحقاً، يحدث تشكّل العصيدة (atheroma) مع غطاءٍ ليفي والتي تحتوي على لبّ نخري غني بالدهون محاطٍ بنسيجٍ ليفي. في نهاية المطاف، تتطور عصيدة ليفية (fibroatheroma) رقيقة الغطاء، وتُعرف أيضاً باسم اللويحة الهشّة التي تتكون بشكلٍ أساسي من لبٍ نخري كبيرٍ مفصولٍ عن لمعة الوعاء بواسطة غطاء ليفي رقيق ترتشح فيها خلايا التهابية مع قليلٍ من خلايا العضلات الملساء، مما يجعلها عرضةً للتمزق [12] [13].

تشملُ حدثيةُ الخثار الإكليلي الحاد المؤديةِ إلى ACS على الآلية المرضية لتمزق (rupture) اللويحة، وبشكلٍ أقل تواتراً تآكل (erosion) اللويحة (الشكل 1).



الشكل (1): شكل ترسيمي يوضّح تشكّل الخثرة بعد تمزّق عصيدة ليفية (fibroatheroma) رقيقة الغطاء

اقترحت Brasilia Heart Study Group أنّ التغيرات في البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL) أثناء MI قد تغير وظيفة HDL المضادة للتعصّد (antiatherogenic) في نقل الدهون من جدران الشرايين [14]. لاحظ الباحثون حدوثَ انخفاضٍ متزامنٍ في تحوّل الدهون إلى HDL وكذلك انخفاضٍ في قدرة HDL على تهريب الكوليسترول من الخلايا في الفترة الحادة بعد MI .

في دراسة حالة – شاهد قيّمت ترافق الواسمات الاستقلابية المصلية مع مخاطر حدوث MI, السكتة الإقفارية والنزف داخل الدماغ، وجدَ الباحثون ارتباطاتٍ إيجابيةٍ للبروتينات الدهنية والدهون مع MI والسكتة الإقفارية ولكن ليس مع النزف داخل الدماغ. كذلك, وُجدِت ارتباطاتٌ إيجابية بين تراكيز الشحوم الثلاثية وMI [15]. باستثناء HDL الصغيرة، كان هناك أيضاً ارتباط عكسي بين جزيئات HDL وMI، وكذلك ارتباط عكسي بين الكوليسترول في HDL الكبيرة و MI والسكتة الإقفارية. شملت الدراسة حشداً من 912 مريض احتشاء عضلة قلبية, 1146 مريض مع سكتة دماغية إقفارية، 1138 مريض نزف داخل الدماغ ، و 1466 شخص من الشواهد [15].

تشملُ عواملُ الخطر للتصلب العصيدي غير القابلة للتعديل: العمر, الجنس, القصة العائلية للداء القلبي الإكليلي المبكّر, والصلع بنمط ذكوري.

تشمل عواملُ الخطر للتصلب العصيدي القابلة للتعديل [16]:

- التدخين
- فرط كوليسترول الدم وفرط شحوم الدم الثلاثية، بما في ذلك اضطرابات البروتينات الدهنية الوراثية
- اضطراب شحوم الدم (dyslipidemia)
- الداء السكري
- ارتفاع التوتر الشرياني
- البدانة (البدانة الجذعية)
- الشدّة النفسية الاجتماعية
- نمط الحياة الخامل و/أو عدم ممارسة الرياضة
- قلّة استهلاك الفواكه والخضروات
- نظافة الفم السيئة
- الشخصية من النمط A
- ارتفاع مستويات الهوموسيستين
- وجود مرض وعائي محيطي

يمكن أن يحدث MI أيضاً لأسبابٍ أخرى غير التصلّب العصيدي. تشمل الأسباب الأخرى غير التصلب العصيدي ما يلي:

- الانسداد الإكليلي الثانوي لالتهاب الأوعية الدموية
- الضخامة البطينية (مثل ضخامة البطين الأيسر، اعتلال العضلة القلبية الضخامي)
- صمّة الشريان الإكليلي الثانوية للكوليسترول، الهواء، أو منتجات الخمج
- رضّ الشريان الإكليلي
- التشنج الوعائي الإكليلي البدئي (الخناق المتغاير)
- تعاطي المخدرات (مثل الكوكائين, الأمفيتامينات والإيفيدرين)
- التهاب الشرايين
- الشذوذات الإكليلية، بما في ذلك أم الدم في الشرايين الإكليلية
- العوامل التي تزيد من متطلبات الأكسجين، كالجهد الشديد, الحمى أو فرط نشاط الدرق
- العوامل التي تقلل من توصيل الأكسجين، مثل نقص الأكسجة بسبب فقر الدم الشديد
- تسلّخ الأبهر، مع إصابة راجعة للشرايين الإكليلية
- أخماج الجهاز التنفسي، خاصة الإنفلونزا

بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يذتج MI عن نقص الأكسجة الناجم عن الإنسمام بأول أكسيد الكربون أو الاضطرابات الرئوية الحادة.

على الرغم من أنه نادر، يمكن مشاهدة CAD عند الأطفال مع متلازمة مارفان، داء كاواساكي، التهاب الشرايين تاكاياسو، الشياخ (progeria)، والنخر الكيسي للغلالة الوسطانية.

يعدُّ MI الحاد نادرًا في مرحلة الطفولة والمراهقة. على الرغم من أن البالغين يصابون بداء الشريان الإكليلي بسبب الترسب مدى الحياة للعصيدة واللويحة، والذي يسبب تشنجاً وخثاراً في الشريان الإكليلي، عادةً ما يملك الأطفال الذين يعانون من احتشاء عضلة قلبية حاد إمّا حالةً التهابيةً حادةً في الشرايين الإكليلية أو أصلاً شاذاً للشريان الإكليلي الأيسر. يحدث MI داخل الرحم أيضاً، غالبًا بالترافق مع تضيق الشريان الإكليلي [17].

3-2- التأثيرات الخلوية لاحتشاء العضلة القلبية (MI)

3-2-1- أذية العضلة القلبية وموت خلايا العضلة القلبية:

لكي يستمر القلب الطبيعي في العمل وضخ الدم بشكلٍ ثابتٍ وبكفاءةٍ لتلبية متطلبات الجسم، يحتاج إلى إمداداتٍ مستمرةٍ من الأكسجين والعناصر الغذائية والتي يوفّرها بشكلٍ رئيسي الدوران الدموي الإكليلي. يحدث إقفار (ischemia) العضلة القلبية إذا كانت إمدادات الدم إلى العضلة القلبية لا تلبي المتطلبات. في حال استمرّ هذا الخلل، فإنه يحرّضُ شلالاً من الأحداث الخلوية, الالتهابية والكيميائية الحيوية، التي تقودُ في النهاية إلى موتٍ غير عكوسٍ لخلايا عضلة القلب، مما يؤدّي إلى احتشاء العضلة القلبية (MI).

3-2-2- تطوّر MI وإعادة تشكيل (remodeling) البطين:

لا يعتمدُ طيفُ أذية العضلة القلبية فقط على شدّة تأذّي التروية القلبية ولكن أيضاً على مدّة ومستوى المتطلبات الاستقلابية في وقت الحدث. يمكن ملاحظة فقدانٍ شديدٍ في القدرة التقلصية للخلية العضلية القلبية باكراً في غضون 60 ثانية. سيؤدّي استمرار حرمان العضلة القلبية من الأكسجين بسبب توقف جريان الدم إلى أذيةٍ عضليةٍ قلبيةٍ غيرِ عكوسةٍ في غضون 20 إلى 40 دقيقة وحتى عدة ساعات، اعتماداً على عدة عوامل بما في ذلك حالة الجسم الاستقلابية ووجود جريان دموي جانبي [18]. يتظاهر MI النموذجي في البداية على أنّهُ نخرٌ خثاريّ يتبعه في النهاية عملية شفاءٍ تتميزُ بتندب عضلة القلب، والمعروفة باسم تليف العضلة القلبية. تسمح هذه الآلية بتغييراتٍ هيكليةٍ هامةٍ في تكوين العضلة القلبية, شكلها ووظيفتها الانقباضية، خاصة في البطين الأيسر وهو المساهم الرئيسي في الوظيفة الانقباضية للقلب. في نهاية المطاف يتوسّع البطين الأيسر, ويتغير إلى شكلٍ أكثرَ كرويةً، في حدثيةٍ تعرف بإعادة تشكيل البطين (ventricular remodeling). على الرغم من كونها حدثيةً غيرَ عكوسةٍ، فإن إعادة تشكيل البطين هي حدثيةٌ منظمةٌ، لذلك يجب استخدام استراتيجيات وأدوية علاج نوعية في تدبير MI الحاد من أجل الحدّ من حدوث إعادة تشكيل البطين والتقليل من شدته [19].

3-2-3- أذية عودة التروية (Reperfusion injury):

في بعض الحالات، تُحرّضُ استعادة جريان الدم إلى العضلة القلبية التالفة مزيداً من الضرر الخلوي الإقفاري، ويُعرَف هذا التأثير المتناقض بأذية عودة التروية. تتضمن هذه الحدثية تفاعلاً معقداً بين الجذور الحرة للأكسجين والكالسيوم داخل الخلايا، مما يؤدّي إلى تسريع أذية وموت العضلة القلبية، سوء وظيفة الأوعية المجهرية واضطرابات النظم القاتلة.

تمّ إثبات دور أكسيد النيتريك (وهو عاملٌ مُرخٍ مشتقٍ من البطانة) كعاملٍ وقائي قلبي ضدّ أذية عودة التروية، حيث يعمل أكسيد النيتريك على تعطيل الجذور الحرة للأكسجين، وبالتالي التقليل من حدثية أذية عودة التروية [20]. على الرغم من تحسّن فهم حدثية أذية عودة التروية، لا توجد علاجات نوعية للوقايةِ منها.

3-2-4- العضلة القلبية المصعوقة (Stunned) والمسبوتة (hibernating):

إنّ العضلة القلبية المصعوقة (stunned myocardium) هي حالةٌ من سوءِ وظيفةٍ عابرٍ للبطين الأيسر بعد حدثٍ إقفاريّ للعضلة القلبية. تحدثُ هذه الحالة عندما يَضعفُ الجريان الدموي الإكليلي لفترةٍ وجيزةٍ من الوقت (5 إلى 15 دقيقة). عادةً، تستمرّ هذه الحالة لساعاتٍ أو أيامٍ بعد استعادة الجريان الدموي الإكليلي .ومع ذلك، ينتجُ عن تعرض العضلة القلبية لفتراتٍ طويلةٍ من نقص التروية ضعفٌ في وظيفتها الانقباضية، والذي قد يكون جزئياً أو كاملاً، وتُعرف هذه الحالة بالعضلة القلبية المسبوتة (hibernating myocardium)، ويمكن عكسها بإعادة التوعي (revascularization) .يحدث كلُّ من العضلة القلبية المصعوقة والمسبوتة بسبب فقدان المستقلبات الأساسية اللازمة للانقباض الطبيعي في العضلة القلبية، مثل الأدينوزين، وهو ضروري للانقباض المعتمد على الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) [21].

4- التقييم الأوّلي (Initial Evaluation)

بالنسبة للمريض الذي يتظاهرُ باحتشاءٍ قلبيٍّ حادٍّ مشتبهٍ، فإن خصائص الألم الصدري وموجودات ECG تتيحُ تحديدَ المخاطر الأولية. يجب الحصول على ECG, قصّةٍ مختصرةٍ, وفحصٍ سريري سريعٍ في غضون 10 دقائق من وصول المريض [22].

يجب أن تشمل القصّة المرضية مدّة الألم، خصائصه, التشابه مع نوبٍ سابقةٍ محتملَةٍ، العوامل المحرّضة، وسوابق عوامل الخطر للإصابة بداء الشريان الإكليلي.

يشمل الفحص السريري إصغاء القلب والرئتين، قياس ضغط الدم في كلي الذراعين، تقييم قصور القلب أو الوهط الدوراني, والتي ترتبط بارتفاع معدل الوفيات الباكرة.

ينبغي افتراضُ المرضى مع قصّةٍ سريريةٍ وصفيةٍ وارتفاع القطعة ST أو حصار فرع غصن أيسر (LBBB) حديث بأنّ لديهم AMI وأن يخضعوا لإجراءات إعادة التروية الفورية.

5-1- الألم الصدري:

بالرغم من أنّ الألم الصدري غيرُ مطلوبٍ لتشخيص AMI, فإن وجوده، خاصةً إذا كان وصفياً لنقص تروية العضلة القلبية، قد يؤثر على عملية صنع القرار حول احتمال وجود AMI.

من بين المرضى الذين يعانون من ألم صدريّ وصفيّ لإقفار العضلة القلبية (خناق صدر)، هناك ثلاثة تظاهراتٍ أولية تشيرُ إلى تغييرٍ في النمط الخناقي كالمتلازمة الإكليلية الحادة على عكس الخناق المستقر أو الجهدي:

- خناق الصدر على الراحة، الذي يدومُ عادةً أكثر من 20 دقيقة
- خناق الصدر الحديث الذي يُحدِّدُ بشكلٍ ملحوظٍ من الفعالية البدنية
- خناق الصدر الأكثر تواتراً, الأطول مدةً, أو الذي يحدثُ بجهدٍ أقل من الخناق السابق

إن غياب الألم الصدري له آثارٌ مهمةٌ على العلاج والإنذار. في إحدى الدراسات كان المرضى بدونِ ألمٍ صدريٍّ أقلُّ احتمالاً للتشخيص بـ AMI مؤكّدٍ عند القبول (22% مقابل 50% من الذين تظاهروا بألمٍ صدريّ) وكانوا أقل احتمالاً لتلقي العلاج الدوائي المناسب وتلقي العلاج الحالّ للخثرة أو رأب الأوعية الدموية الأوّلي (25% مقابل 74 %) [23].

من غير المستغرب أن هذه الاختلافات قد ترافقت بزيادة معدّل الوفيات داخل المستشفى (23.3% مقابل 9.3 %، بنسبة أرجحية معدّلة 2.21 ، فاصل الثقة 95 %: 2.17 إلى 2.26).

5-2- تخطيط القلب الكهربائي (ECG)

هو حجرُ الأساس في التشخيص الأولي للمرضى المشتبه لديهم بمتلازمة إكليلية حادة (ACS). يسمح بالتصنيف الأوّلي للمرضى المشتبهين باحتشاء عضلة قلبية إلى واحدةٍ من ثلاث مجموعات:

- **احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST (STEMI)**: إما ارتفاع في القطعة ST أو حصار فرع غصن أيسر (LBBB) حديث.
- **المتلازمة الإكليلية الحادة بدون ارتفاع القطعة ST**: إمّا احتشاء عضلة قلبية بدون ارتفاع القطعة ST (NSTEMI) أو خناق صدر غير مستقر (تزحل القطعة ST للأسفل, انقلابات الموجة T, أو ارتفاع عابر في القطعة ST).
- **متلازمة الألم الصدري غير المحدّد** (ECG غير مشخّص).

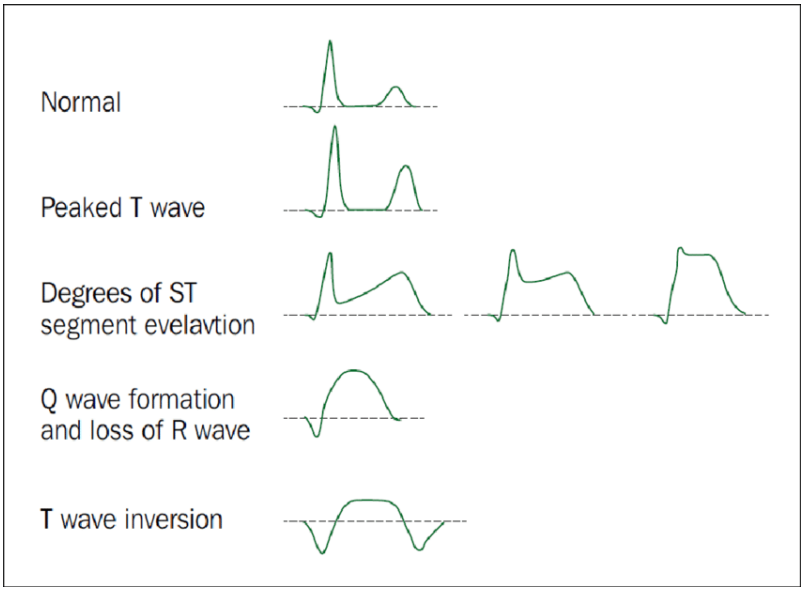
في المرضى مع STEMI حاد، يتطور ECG من خلال تسلسل نموذجي. على الرغم من عدم رؤيته بشكلٍ متكررٍ، فإن أوّل تغيّر في STEMI هو تطوير موجة T المؤنفة التي تعكس فرط بوتاسيوم الدم الموضعي. بعد ذلك، ترتفع القطعة ST في الاتجاهات التي تسجل النشاط الكهربائي للمنطقة المصابة من عضلة القلب. وتبدي المظهر التالي:

- في البداية، هناك ارتفاع للنقطة J وتبقى القطعة ST بشكلها المقعر
- بمرور الوقت، يصبح ارتفاع القطعة ST أكثر وضوحاً وتصبح القطعة ST أكثر تحدّباً للأعلى.
- في النهاية, قد يتعذّر تمييز القطعة ST عن الموجة T, يمكن لمركب QRS-T أن يشبه في الواقع جهد عمل أحادي الطور.

وضعت لجنة (ESC/ACCF/AHA /WHF) [6] معايير تخطيطية محددة لتشخيص STEMI :

- ارتفاع حديث في القطعة ST عند النقطة J في اتجاهين متجاورين بمقدار > 0.1 ميلي فولت في جميع الاتجاهات ما عدا الاتجاهين V2-V3.
- بالنسبة للاتجاهين V2-V3، تُطبق الارتفاعات التالية: ≥ 0.2 ميلي فولت (عند الرجال بعمر ≤ 40 سنة)، ≥ 0.25 ميلي فولت (عند الرجال بعمر > 40 سنة)، أو ≥ 0.15 ميلي فولت (عند النساء).

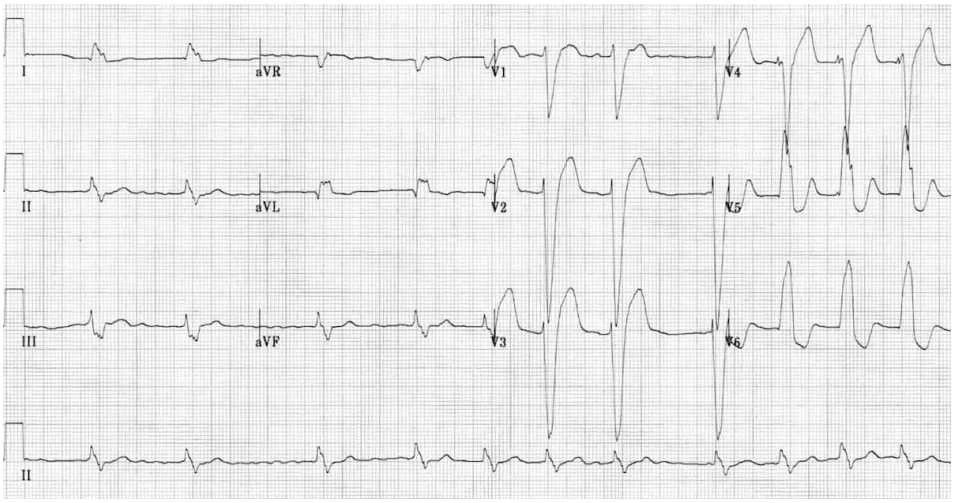
بمرور الوقت، هناك المزيد من التطور في تغييرات ECG هذه, حيثُ تعود القطعة ST تدريجياً إلى الخط القاعدي، يقلّ اتساع موجة R بشكلٍ ملحوظٍ، وتتعمق الموجة Q. بالإضافة إلى ذلك، تصبح الموجة T مقلوبة. تحدث هذه التغييرات بشكلٍ عامٍ خلال الأسبوعين الأولين بعد الحدث، ولكنها قد تترقّى بسرعةٍ أكبر خلال عدة ساعات من التظاهر (الشكل 2).



الشكل (2): رسم تخطيطي لمراحل تطور STEMI على ECG

بالإضافة إلى المرضى مع ارتفاع الوصلة ST على ECG، هنالك مجموعتان أخرتان من مرضى ACS تصنفان على أنهما STEMI:

- المرضى مع حصار فرع غصن أيسر (LBBB) حديث أو مفترض أنّه حديث (الشكل3)
- المرضى مع احتشاء عضلة قلبية خلفي حقيقي



الشكل (3): ECG يُظهر حصار فرع غصن أيسر(LBBB)

3-5- الواسمات الحيوية القلبية [24]

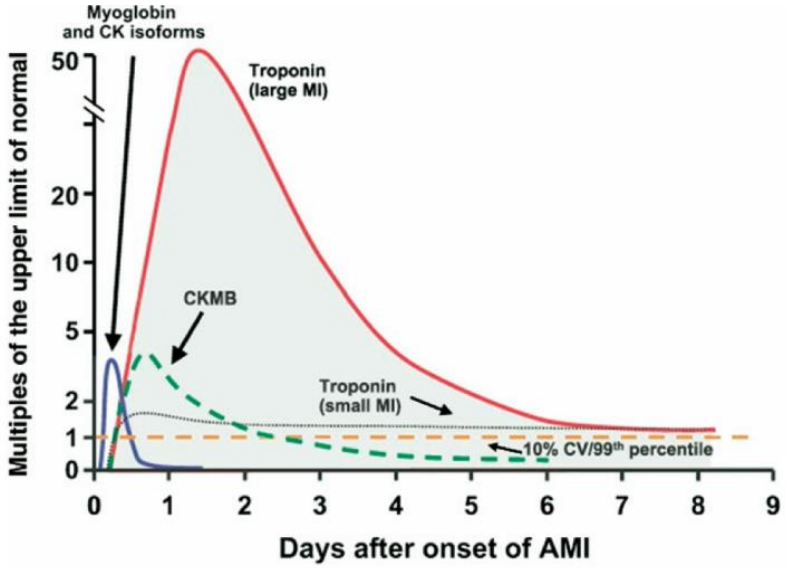
في الماضي، تم استخدام واسمات حيوية قلبية مختلفة لتقييم المرضى الذين يشتبه لديهم بـ AMI, ACS, وSTEMI. تمّ استخدام التروبونين النوعي للقلب I وT، كرياتين كيناز (CK)، النظير الإنزيمي MB للكرياتين كيناز (CK-MB), والميوغلوبين كدلائل على نخر العضلة القلبية.

التروبونين القلبي هو بروتين قلوص لا يوجد عادةً في المصل, يتم تحريره فقط عندما يحدث نخر في العضلة القلبية. هنالك ثلاث وحدات فرعية للتروبونين، تشتق اثنتان منها من العضلة القلبية (تروبونين I وتروبونين T).

يمكن الآن للمقايسات عالية الحساسة الكشف عن التروبونين القلبي في مرضى MI الحاد بدرجةٍ عاليةٍ من اليقين. قاد ذلك إلى تغيير في إرشادات الممارسة السريرية للتوصية بالاعتماد فقط على نتائج فحوصات التروبونين I أو التروبونين T الحساسة أو عالية الحساسية لأغراض التشخيص والإنذار في المرضى الذين يراجعون بأعراضٍ توحي بـ MI حاد.

تزداد المستويات المصلية في غضون 3-12 ساعة من بداية الألم الصدري، وتصل إلى الذروة عند 24-48 ساعة، وتعود إلى الخط القاعدي خلال 5-14 يوم (الشكل 4).

بعد القياس الأوّلي للتروبونين القلبي عند التظاهر, يوصى بالحصول على القياسات المتسلسلة بعد 3 إلى 6 ساعات من التظاهر. إذا كانت المستويات الأوّلية سلبيةً، فيجب عندئذٍ الحصول على قياسات إضافية بعد أكثر من 6 ساعات.



الشكل (4): تحرّر وذروة الواسمات الحيوية القلبية المختلفة بعد بدء الاحتشاء القلبي

6-تدبير STEMI

يعتمد تدبير STEMIعلى مكونين رئيسيين: التعرّف السريع وإعادة التروية في الوقت المناسب. لذلك، يجب وضع وتنفيذ خططٍ لمنع تأخير تدبير هؤلاء المرضى. يترافق الحدّ من التأخير مع تحسّن النتائج الإجمالية وكذلك انخفاض معدل الوفيات والمراضة على المدى الطويل [25].

6-1- إعادة التروية (Reperfusion):

يجب إجراء التداخل الإكليلي عبر الجلد (PCI) المبكّرأو إعادة التروية الدوائية في أقرب وقتٍ ممكنٍ لمرضى STEMI في غضون 12 ساعة من ظهور الأعراض والذين لديهم ارتفاع مستمر في القطعة ST أو حصار فرع غصن أيسر (LBBB) حديث. بالإضافة إلى ذلك، من المعقول التفكير في استراتيجية إعادة التروية الباكرة للمرضى الذين يراجعون بعد أكثر من 12 ساعة، شريطة أن يكون هناك دليل سريري و/أو على ECG على نقص تروية مستمر،

واعتبار PCI هي الطريقة المفضلة في هذه الفئة من المرضى. بالنسبة للمرضى الذين يراجعون مستشفى قادر على إجراء PCI إسعافية، ينبغي إجراء تصوير الأوعية الإكليلية الإسعافي و PCI في غضون 90 دقيقة. بالنسبة للمرضى الذين يراجعون مستشفى غير قادر على إجراء PCI إسعافية، إذا لم يكن بالإمكان نقلهم إلى مستشفى مجهّز بـ PCI في غضون 120 دقيقة، فمن المهم جدًا إجراء تقييم سريع للتوصل إلى قرار بشأن إعطاء حالّات الخثرة.

6-1-1- التداخل عبر الجلد (PCI)

يتم تعريف PCI على أنه تداخل إكليلي عن طريق الجلد طارئ في سياق STEMI، بدون معالجة سابقة بحالّات الفيبرين. إنه استراتيجية إعادة التروية المفضّلة في مرضى STEMI، شريطة أن تُجرى على وجه السرعة ضمن إرشادات الممارسة السريرية وفي المراكز الكبيرة المجهّزة بفرق أمراض القلب التداخلية ذات الخبرة وموظفي دعمٍ مهرةٍ. يحقق PCI نتائج فائقة لإعادة التروية ويترافق مع معدّلٍ أقل للاختلاطات الحادّة, الوفاة, والاختلاطات طويلة الأمد لـ STEMI عند مقارنته بالعلاج بحالّات الخثرة [26].

توصي المبادئ التوجيهية الحالية بشدةٍ بإجراء PCI لدى المرضى مع أعراضٍ تقلُّ مدتها عن 12 ساعة، أو الذين يتظاهرون بصدمة قلبية أو الذين يطوّرون قصور قلب حاد، بغضّ النظر عن الوقت من ظهور الأعراض. توصي المبادئ التوجيهية أيضاً بالتفكير بـ PCI للمرضى الذين يتظاهرون ما بين 12 و 24 ساعة بعد بدء الأعراض، بشرط وجود دليل سريري أو بتخطيط القلب الكهربائي على نقص تروية قلبية. تنطوي طريقة إعادة التروية هذه على إجراء تصوير للأوعية الإكليلية بعد الوصول إلى الشرايين، والذي يمكن تحقيقه عبر الشريان الكعبري أو الفخذي.

بعد تحديد تشريح الدوران الإكليلي وتحديد الوعاء المصاب، يتم وضع الشبكات الإكليلية لتحقيق عودة التروية. يتم استخدام الشبكات الدوائية أو المعدنية. ومع ذلك، إذا كانت هناك حواجز مالية أو اجتماعية قد تحد من مطاوعة المريض، زيادة خطر النزف، أو إجراء جراحي غازي متوقع، فلا يوصى باستخدام الشبكات الدوائية [27]. يتطلب وضع الشبكات الإكليلية علاجاً مزدوجاً مضاداً للصفيحات لفترة زمنية طويلةٍ. تعتمد مدّة العلاج على نوع الشبكة المستخدمة.

6-1-2- حلّ الفيبرين (Fibrinolysis)

إنّ حلّ الخثرة هو استراتيجية إعادة تروية مهمة، خاصة في الأماكن التي لا يمكن فيها تقديم PCI لمرضى STEMI ضمن الحدود الزمنية الموصى بها. إنّ فائدة حلّ الخثرة في مرضى STEMI راسخة، وتشاهد الفائدة الكبرى عند إعطائها مبكراً (في غضون 12 ساعة بعد ظهور الأعراض) وفي المرضى مع مخاطر قلبية وعائية أعلى، بما في ذلك المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 75 عاماً [28]. قد لا يكون العلاج الحالّ للخثرة مفيداً في المرضى الذين يتظاهرون بعد أكثر من 12 ساعة من بدء الأعراض, على الرغم من أن المبادئ التوجيهية الحالية للممارسة توصي بالتفكير بحالّات الخثرة في المرضى العرضيين مع منطقة كبيرة من أذية العضلة القلبية (بناءً على ECG أو التصوير القلبي الوعائي) أو عدم الاستقرار

الهيموديناميكي إذا كانت PCI غير متوفر. يرتبط العلاج بحالّات الخثرة بزيادة السكتات الدماغية، ويرجع ذلك أساساً إلى النزف الدماغي، والذي أكثر ما يشاهد لدى المتقدمين في العمر، انخفاض الوزن، الجنس الأنثوي، أمراض الأوعية الدموية السابقة، وارتفاع ضغط الدم عند القبول [29] .

6-1-3- تطعيم مجازة الشريان الإكليلي (CABG)

يملك CABG دوراً محدوداً في التدبير الحاد لـ STEMI . ومع ذلك، يبقى CABG مستطباً في الصدمة القلبية، فشل PCI ، تشريح عالي الخطورة، إصلاح جراحي لاختلاطات ميكانيكية لـ STEMI (مثل، تمزق الحاجز البطيني، تمزق الجدار الحر، قصور التاجي الحاد الناجم عن سوء وظيفة أو تمزّق العضلات الحليمية).

6-2- التمييع (Anticoagulation):

إنّ المميعات هي عوامل علاجية مساعدة هامّة لعودة التروية بغض النظر عن الإستراتيجية المختارة (أي، سواء كانت PCI أو حالّات الخثرة). تتوفر العديد من المميعات المختلفة, تعتمد فائدة كل مميّع على السياق السريري، مع مراعاة طريقة إعادة التروية .بالنسبة لـ PCI ، فإن الهيبارين غير المجزأ (UFH) , bivalirudin والهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (LMWH) مثل إينوكسابارين هي الخيارات المتاحة [27]. لا يستخدم Fondaparinux في هذا السياق بسبب زيادة خطر خثار القثطرة [30]. في المرضى الذين يتلقون حالّات الخثرة، يجب إعطاء المميعات حتى يتم إعادة التوعية. إذا لم تكن إعادة التروية ممكنةً، يجب إعطاء المميعات لمدة 48 ساعة على الأقل أو طول مدة الإقامة في المستشفى حتى 8 أيام [31].

يمكن استخدام UFH أو LMWH ، مع تفضيل LMWH إينوكسابارين [32]. ينبغي توخّي الحذر مع إعطاء إينوكسابارين في المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 75 عامًا وكذلك المرضى مع سوء وظيفة كلوية، بسبب ترافق استخدام إينوكسابارين مع خطرٍ أعلى للنزف داخل القحف. يمكن استخدام Bivalirudin للمرضى اللذين يطورون أو لديهم سوابق نقص صفيحات محدث بالهيبارين (HIT) [33].

6-3- مضادات الصفيحات (Antiplatelet agents) :

يجب أن يتلقى جميع مرضى STEMI جرعة تحميل تجريبية من الأسبرين (150.5 إلى 325 مغ) في أقرب وقت ممكن وقبل إعادة التروية، بغض النظر عن طريقة إعادة التروية. يجب وصف جرعة صيانة مدى الحياة (75-81 مغ) يومياً لجميع المرضى بعد STEMI . إنّ مضادات الصفيحات الأخرى المستخدمة في العلاج المزدوج هي مثبطات مستقبلات $P2Y_{12}$ (مثل كلوبيدوغريل، تيكاغريلور, برازوغريل), يتمّ إعطاء جرعة تحميل من هذه العوامل قبل أو في وقت إعادة التروية ويتم إعطاء جرعة صيانة طويلة الأمد بعد ذلك، اعتمادًا على طريقة إعادة التروية. بالنسبة للمرضى الخاضعين لـ PCI، يجب إعطاء جرعة تحميل 600 مغ من

كلوبيدوغريل, أو 180 مغ من تيكاغريلور في أقرب وقت ممكن أو في وقت PCI. يجب أن تستمر جرعة الصيانة من مثبطات مستقبلات $P2Y_{12}$ لمدة عام واحد على الأقل للمرضى في حال وضع شبكات معدنية أو دوائية. يوصى بجرعة يومية من كلوبيدوغريل (75 مغ)، تيكاجريلور (90 مع مرتين يوميًا) ، أو برازوغريل (10 مغ). من المعقول التوقف عن استخدام مثبطات مستقبلات $P2Y_{12}$ قبل عام واحد للمرضى مع شبكة معدنية إذا كان هناك دليل على زيادة النزف .يترافق إدخال تيكاجريلور بعد احتشاء العضلة القلبية في المرضى مع سوابق سكتة دماغية مع معدّلاتٍ أقل من نكس السكتة الدماغية، دون زيادة في النزف داخل القحف [34]. لا يوصى باستخدام برازوغريل للمرضى الذين لديهم سوابق سكتة دماغية أو نشبة دماغية عابرة [35]. بالنسبة للمرضى الذين يتلقون حالّات الخثرة، يجب إعطاء جرعة تحميل من كلوبيدوغريل 300 مغ تليها جرعة صيانة يومية 75 مغ، ويفضل لمدة عام واحد أو 14 يومًا على الأقل. لم يتم دراسة استخدام مثبطات مستقبلات $P2Y_{12}$ الأخرى في المرضى الذين يتلقون حالّات الخثرة [27].

العوامل الأخرى المضادة للصفيحات التي يمكن استخدامها في تدبير STEMI هي مضادات مستقبلات الغليكوبروتين الوريدية IIb / IIIa. يمكن التفكير بالاستخدام المساعد لأدوية IIb / IIIa في وقت PCI على أساسٍ فرديٍّ في حل وجود خثرة كبيرة أو تحميل غير كافي لمضادات مستقبلات $P2Y_{12}$.

بالنسبة للمرضى الذين يتلقون bivalirudin كمميّع أوّلي, لا يوصى بالاستخدام الروتيني لمثبطات IIb / IIIa ولكن يمكن اعتباره في حالات مختارة [27].

7-إنذار STEMI

يواجهُ الناجون من أوّل احتشاءٍ حادٍّ للعضلة القلبية (AMI) خطراً كبيراً لحدوث المزيد من الأحداث القلبية الوعائية، بما في ذلك الوفاة، نكس MI, قصور القلب، اللانظميات القلبية، خناق الصدر، والسكتة الدماغية. غالباً ما يسأل المرضى (وأفراد الأسرة) عما يخبئه مستقبلهم, وبالتالي، فإن المعلومات المتعلّقة بالإنذار بعد احتشاء العضلة القلبية ضروريةٌ لرعاية المرضى.

7-1- النتائج على المدى القصير

تختلف النتائج المُبلَغ عنها، ولا سيما الوفيات، بناءً على الأفراد المدروسين. ففي حين أن العديد من التقارير تأتي من التجارب العشوائية، فإنّ النتائج المُبلَغ عنها من السجلات تُعتبرُ مقياساً أفضل. عادةً ما تتضمّن السجلات عدداً كبيراً من الأفراد، بينما غالباً ما تكون المشاركة في التجربة محدودةً بمعايير الدخول ومعايير الاستبعاد.

معدل الوفيات: انخفضت الوفيات قصيرة الأمد (في المستشفى أو خلال 30 يوماً) على مدار الثلاثين عاماً الماضية، بالتزامن مع الاستخدام المتزايد لاستراتيجيات إعادة التروية والعلاجات الوقائية المثبتة مثل حاصرات بيتا, الأسبرين, والستاتينات [36] [37].

إنّ معدّل الوفيات الحالي خلال 30 يوماً لجميع مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة (STEMI, NSTEMI, وUA) هو ما بين 2 – 3 %، ولكن من المُحتمَل أن يكون حوالي 5% إذا لم يتم تضمين مرضى خناق الصدر غير المستقر (UA) [38]. في تقريرٍ قيّم الفترة الزمنية ما بين 1987 و 2002، انخفض معدّل الوفيات خلال 28 يوماً من 5.3% إلى 3.8% [39]. لوحظ ميلٌ مماثلٌ في تحليل بيانات 2.5 مليون مريض من السجل الوطني الأمريكي لاحتشاء العضلة القلبية حيث انخفض معدل الوفيات في المستشفى بعد AMI من 10.4% في عام 1994 إلى 6.3% في عام 2006 [40].

معدّل وفيات STEMI: يتراوح معدل الوفيات خلال 30 يوماً لمرضى STEMI ما بين 2.5% و 10% في التقارير [38] [41] [42]. كانت معدلات كلٌّ من الوفيات داخل المستشفى والوفيات خلال 30 يوماً بعد STEMI أقلّ في التجارب السريرية مقارنةً بالسجلات والتقارير في المرضى الذين لم يخضعوا للتجارب السريرية. وقد تمّ تفسير ذلك بأنّ التجارب السريرية تشتملُ مجموعة المرضى منخفضي المخاطر والأكثر التزاماً بالعلاجات المثبتة. من بين مرضى STEMI المسجلين في التجارب، كانت معدلات الوفيات في المستشفى أو خلال 30 يوماً حوالي 3% مع العلاج المحافظ لوحده، ما بين 6 إلى 7% مع العلاج الأمثل لحل الخثرة [43] [44], ومن 3 إلى 5% مع PCI عندما يتم إجراؤها في غضون ساعتين من ظهور ألم الصدر [41].

النتائج السلبية غير المميتة: إلى جانب الوفاة، تشمل النتائج الأخرى المهمّة السكتة الدماغية, نكس MI, قصور القلب, والنزف الشديد [45].

تمّ الإبلاغ عن معدل إعادة الاستشفاء في غضون 30 يوماً بعد AMI ما بين 17 و 25%. في دراسة شملت 3010 مرضى تم إدخالهم إلى المستشفى لأول مرة بسبب AMI (31% منهم STEMI) بين عامي 1987 و2010، كان معدّل إعادة الاستشفاء في غضون 30 يوماً حوالي 19% [46].

ترافق كلٌّ من الداء السكري، الداء الرئوي الانسدادي المزمن، فقر الدم، تصنيف Killip الأعلى، مدة الإقامة الطويلة أثناء الاستشفاء الأوّلي، واختلاطات تصوير الأوعية الدموية أو إعادةالتروية أو إعادة التوعية بزيادة خطر عودة الدخول للمستشفى. بالإضافة إلى ذلك، يبدو أنّ معدل إعادة دخول المستشفى بعد 30 يوماً أعلى لدى النساء.

7-2- النتائج على المدى الطويل

معدل الوفيات: على غرار النتائج قصيرة المدى، انخفضت معدلات الوفيات طويلة الأمد التالية لـ AMI بشكلٍ ملحوظٍ خلال الثلاثين عاماً الماضية بسبب استراتيجيات إعادة التروية والاستراتيجيات الوقائية.

في تحليل تلوي لـ 23 دراسة منشورة اكتملت فيها المتابعة قبل عام 1980، كان معدل الوفيات خلال خمس سنوات حوالي 28% [47]. في حين أشار تقرير آخر للمرضى الذين عولجوا بين عامي 1989 و 1993 إلى أنّ معدّل الوفيات خلال خمس سنوات كان ما يقرب من 21% [48].

على النقيض من النتائج قصيرة المدى، والتي تكون أسوأ في STEMI، كانت النتائج طويلة المدى مماثلةً أو أسوأ في NSTEMI [49] [50]. يُعزى الإنذار على المدى الطويل المماثل أو الأسوأ في NSTEMI جزئياً إلى انتشار المرض متعدد الأوعية بنسبة تزيد عن 50% في المرضى المصابين وإلى زيادة احتمالية الإصابة بنقص التروية المتبقية [51]، مما يشير إلى أنه في هؤلاء المرضى، غالبًا ما تظل كمية كبيرة من العضلة القلبية معرضة للخطر.

7-3- العوامل المؤثرة في إنذار STEMI

7-3-1- العوامل الموجودة قبل MI:

عدد عوامل الخطر للإصابة بالداء القلبي الإكليلي: تتنبأ عوامل الخطر الأربعة للداء القلبي الإكليلي (CHD) القابلة للتعديل (ارتفاع التوتر الشرياني، التدخين، اضطراب شحوم الدم، والداء السكري)، بالإضافة إلى القصة العائلية لـ CHD باكر، بتطور التصلب العصيدي وعواقبه السريرية (بما في ذلك STEMI) فى نسبةٍ عاليةٍ من المرضى. تمّ تقييم العلاقة بين عدد عوامل الخطر هذه والوفيات داخل المستشفى في دراسة أجريت على 542008 مريض AMI وبدون أمراض قلبية وعائية سابقة من السجل الوطني الأمريكي لاحتشاء عضلة القلب [52]. امتلك أكثر من 85% من المرضى عامل خطر واحد على الأقل لـ CHD. بعد التعديل حسب العمر وعوامل الخطر السريرية الأخرى، كانت هناك تناسب عكسي ذو دلالة إحصائية في الخطر بين عدد عوامل خطر الإصابة بـ CHD والوفيات داخل المستشفى. إنّ تفسير هذه النتيجة المفاجئة غيرُ معروفٍ.

المرض الكلوي المزمن: يكون مرضى القصور الكلوي المزمن وكذلك مرضى الداء الكلوي الانتهائي أكثر عرضةً للإصابة باحتشاء العضلة القلبية والنتائج الأسوأ بعده [53].

المرض الشرياني المحيطي: يبدو أن وجود العرج المتقطع يتنبأ بنتائج أسوأ لدى مرضى STEMI [54].

انخفاض مشعر كتلة الجسم (BMI): حددت دراساتٌ متعددةٌ انخفاضَ BMI كمؤشر على النتائج السيئة بعد AMI. على سبيل المثال، وجدت دراسة حشدية لأكثر من 57000 مريضMI

أن المرضى الذين يعانون من نقص الوزن يملكون خطراً أعلى بنسبة 13% للوفاة خلال 30 يومًا [55]. استمر هذا الخطر المتزايد لمدة 17 عاماً.

7-3-2- قصور القلب:

تُشير دلائل قصور القلب بالفحص السريري أو التصوير الشعاعي للصدر عند الوصول إلى المستشفى إلى سوء وظيفة انقباضية و/أو انبساطية شديد في البطين الأيسر ويترافقُ بإنذارٍ أسوأ مقارنة بأولئك الذين لا يعانون من احتقان رئوي [56].

تصنيف Killip: يصنف مرضى AMI بناءً على وجود أو غياب موجودات الفحص السريري البسيط التي تقترح سوء وظيفة البطين الأيسر (الجدول 1) [57]. كلما ارتفع تصنيف Killip عند التظاهر، زاد معدل الوفيات اللاحق. يعتبر تصنيف Killip هامّاً من الناحية الإنذارية في المرضى الذين يخضعون لحل الفيبرين أو PCI.

الجدول (1): تصنيف Killip للخطر عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد [57]

Killip class	التوصيف
I	يشمل الأفراد الذين ليس لديهم علامات سريرية لقصور القلب
II	يشمل الأفراد مع خراخر في الرئتين, خبب صوت ثالث, وضغط وريدي وداجي مرتفع.
III	يشمل الأفراد الذين يعانون من وذمة رئة حادة صريحة.
IV	يشمل الأفراد الذين يعانون من صدمة قلبية أو هبوط ضغط الدم (ضغط شرياني انقباضي < 90 مم زئبقي)، ودليل على انخفاض النتاج القلبي (شحّ بول، زرقة، أو اضطراب الحالة العقلية)

هبوط الضغط الشرياني: يترافق هبوط الضغط الشرياني (الضغط الانقباضي < 100 مم زئبقي) أو الصدمة الصريحة بسوء الإنذار. إنّ هذا صحيحٌ خاصةً في مرضى الاحتشاء الأمامي حيث يكون هبوط الضغط نتيجةً لتلفٍ شديدٍ في عضلة القلب وانخفاضٍ ملحوظٍ في الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) [56]. في المقابل، قد يكون هبوط الضغط في الاحتشاء السفلي نتيجةً لزيادة الفعالية المبهمية. يميل هذا إلى أن يكون ظاهرةً عابرةً غالباً ما يتم عكسها باستخدام الأتروبين و/أو زيادة الحجم وريدياً. عادة ما يكون إنذار هؤلاء المرضى جيداً.

تسرّع القلب: على الرغم من أنّ معدل ضربات القلب قد يرتفع بعد وقتٍ قصيرٍ من وصول المريض إلى وحدة العناية المركزة، فإن معدل ضربات القلب ينخفض عادةً بعد ذلك إلى المستوى الذي يعكس درجة تنشيط الجهاز العصبي الودي. عادةً ما يملك المرضى مع معدلات ضربات قلب مستمرة > 90 نبضة/دقيقة احتشاءات أمامية أكبر ، سوء وظيفة ملحوظ في البطين الأيسر، وبالتالي إنذاراً أسوأ [56].

7-3-3- تخطيط القلب الكهربائي (ECG):

تظهر النتائج الأسوأ مع موجودات ECG التالية، والتي تشير عادةً إلى احتشاءٍ أكبر:

- احتشاء أمامي مقارنة بالاحتشاءات السفلية
- وجود موجات Q
- عدد أكبر من الاتجاهات التي تظهر ارتفاع ST
- عدم دقة ارتفاع ST عند 90 إلى 180 دقيقة بعد حل الفيبرين أو تزحل ST للأسفل في اتجاهاتٍ بدون ارتفاعST

7-3-4- الرجفان الأذيني (AF):

هو أكثر اضطرابات النظم فوق البطينية شيوعاً بعد MI ويرتبط تطوره في أي وقتٍ بزيادة معدل الوفيات. تمّ الإبلاغ عن معدّل حدوث AF حديث البدء (بدون سوابق AF) خلال 48 ساعة من MI ما بين 6.7 إلى 7.8 % في الدراسات الكبيرة [58].

7-3-5- اللانظميات البطينية:

يُفترض أن حدوث التسرع البطيني خلال الـ 48 ساعة الأولى بعد MI يرجع إلى نقص التروية العابر.

7-3-6- الإقفار الناكس:

يؤدي الإقفار الناكس سواء كان مصحوباً بأعراض (أي خناق صدر على الراحة أو مع الحد الأدنى من المجهود) أو الصامت، إلى تفاقم الإنذار بشكلٍ ملحوظٍ [59].

7-3-7- الواسمات الحيوية:

تم ربط عدد من الواسمات الحيوية بالمخاطر في مرضى STEMI. الواسمان الأكثر استخدامًا هما التروبونين و CK-MB

CK-MB: توجد علاقة مباشرة بين حجم الاحتشاء، الذي يعكسهُ مستوى CK-MB، والإنذار. ومع ذلك، لا يوصى بقياس CK-MB لأغراض التشخيص أو الإنذار.

التروبونين: هو بروتين تنظيمي يوجد في خلايا عضلة القلب, وهو واسم حساس ونوعي لنخر العضلة القلبية وتملك المستويات المرتفعة أهميةً إنذارية. تمّ إثبات القيمة الإنذارية القوية للتروبونين المرتفع، الذي تم الحصول عليه في غضون 24 ساعة من القبول أو حتى بعد ثلاثة أو أربعة أيام من MI، في مرضى STEMI، حتى عند إجراء PCI [60].

الببتيد الدماغي المدر للصوديوم (BNP): يُعد تركيز BNP مفيداً في تشخيص وتحديد إنذار قصور القلب. يبدو أيضاً أن BNP له قيمة تنبؤية في ارتفاع ST. ترتبط القيم المرتفعة بزيادة معدل الوفيات، حتى في المرضى بدون قصور قلب سريري وبعد التعديل حسب العمر وLVEF [61]. لا يزال يتعين تحديد الدور السريري لـ BNP في التقسيم الطبقي للمخاطر في مرضى STEMI.

7-3-8- بوتاسيوم المصل:

أظهرت الدراسات التي أجريت قبل الاستخدام الروتيني لحاصرات بيتا, الستاتين, والعلاج التمييعي، بالإضافة إلى إعادة التروية الإسعافية في العديد من المرضى، وجودَ علاقة بين انخفاض مستويات البوتاسيوم في الدم وخطر اللانظميات البطينية. أدت هذه الدراسات المبكرة إلى توصيات محددة لمستوى البوتاسيوم في الدم في مرضى AMI [62].

7-3-9- الضبط السكري:

هناك أدلة متزايدة على أن الضبط السكري دون المستوى الأمثل في المرضى السكريين ومرضى ارتفاع سكر الدم الناتج عن الشدة من غير السكريين يرتبط بنتائج أسوأ داخل المستشفى بعد MI وأنّ الضبط الصارم فلنسبة السكر في الدم قد يكون مفيدًا. يعاني مرضى السكري من نتائج أسوأ على المدى الطويل بعد احتشاء عضلة القلب الحاد من أولئك الذين لا يعانون من مرض السكري، ويجب الحفاظ على الضبط الصارم في نسبة سكر الدم بعد الخروج من المستشفى.

7-3-10- عدد كريات الدم البيضاء (WBC):

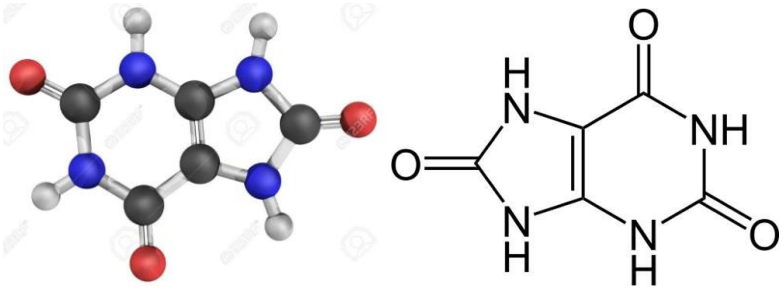
يملك المرضى مع ارتفاع في WBC، والتي تعد واسماً التهابياً, خطراً متزايداً لحدوث أحداث سلبية ومعدل وفيات قصيرة وطويلة الأجل بعد STEMI [63].

7-3-11- فقر الدم:

يبدو أن وجود فقر الدم هو مؤشر سلبي للإنذار في مرضى STEMI. في مراجعة للتجارب السريرية التي شملت أكثر من 25000 مريض STEMI، كانت نسبة الأرجحية المعدلة للوفيات القلبية الوعائية خلال 30 يومًا هي 1.21 لكل 1غ/دل انخفاض في الخضاب تحت 14 غ/دل [64]. كما زاد الخطر بشكل كبير (نسبة أرجحية 1.79) في المرضى الذين تزيد قيم الخضاب لديهم عن 17 غ/دل. قد تكون هناك أيضًا زيادة متدرجة في الوفيات المتأخرة (حتى 24 شهرًا) في المرضى الذين يعانون من فقر الدم عند الدخول أو عند التخريج.

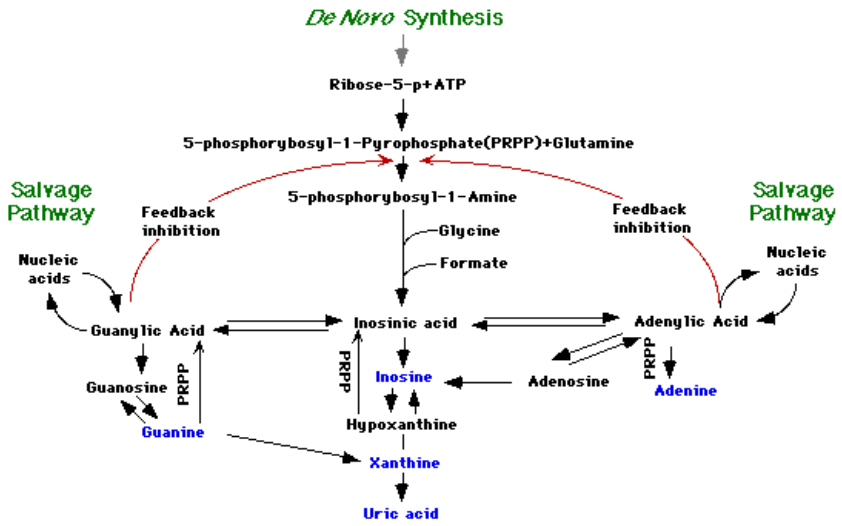
7- حمض البول (Uric Acid)

عندما يحدث الموت الخلوي، يتمّ إطلاق البيورين (purine) من الأحماض النووية واستقلابه لتشكيل حمض البول، وهو كيميائياً $C_5H_4N_4O_3$. يتواجد حمض البول على نطاق واسع في الطبيعة ضمن الحمية الغذائية على شكل أملاحه الموجودة في النباتات وكذلك في الحيواناتو كذلك يتمّ اصطناعه في الجسم. إنه مركب حلقي غير متجانس (الشكل 5).



الشكل (5): شكل ترسيمي لبنية حمض البول

يتواجد حمض البول في الدوران على شكل شاردة يورات (urate) عند PH شرياني طبيعي. لا يتحوّل حمض البول إلى آلانتوين (allantoin) لذلك يتم طرح اليورات بانتظام في البول. يقوم إنزيم xanthine oxidase بإنتاج حمض البول من xanthine و hypoxanthine الناتجة عن البورينات [65]. يتم إنتاج حمض البول في الكبد، إلى جانب المساهمة الغذائية. يتمّ تحويل GMP, IMP, AMP إلى guanine hypoxanthine والذي يتحوّل إلى xanthine. في النهاية يتأكسد xanthine بشكل غير عكوس لإنتاج حمض البول (الشكل 6).



الشكل (6): مخطط لسبيل إنتاج حمض البول

إطراح حمض البول:

يساهم البيروكسيداز والكاتالاز مساهمةً طفيفةً في هضم حمض البول, وبالتالي فإنّ الأنسجة البشرية لا تمتلك القدرة على استقلاب اليورات. لذلك تبعاً لقوانين استتباب الجسم فإنّه يتمّ التخلص من حمض البول بشكل رئيسي من خلال الجهاز الهضمي والكلية. يتمّ هضم ثلث حمض البول الكلّي عن طريق التحلل المعوي (uricolysis) [66]. يتم طرح الثلثين المتبقيين عن طريق الكليتين.

الإطراح الهضمي: إن عملية دخول اليورات إلى الأمعاء هي عملية منفعلة تختلف حسب التركيز المصلي لليورات وتملكُ الجراثيم المعوية القدرة على تفكيك حمض البول. هذه العملية مسؤولةٌ عن انتاج حوالي ثلث كمية اليورات الاجمالية وهي معظم اليورات التي تنظم بوسائل خارج كلوية. ويتم تدرك حمض البول بشكل كامل في الأمعاء ولا نجد إلا كمياتٍ ضئيلةً منه في البراز [67].

الاطراح البولي: إن الافراز البولي لحمض البول مسؤولٌ عن عملية التنظيم اليومي للثلثين المتبقين من كمية اليورات الاجمالية. تمّ التعرف على أربع آلياتٍ كلويةٍ لإفراز حمض البول بواسطة الكلية وهي الرشح الكبي, إعادة الامتصاص قبل الإفراز, الإفراز, إعادة الامتصاص بعد الإفراز وتحدث الآليات الثلاثة الأخيرة في الأنبوب القريب. حدّدت الدراسات الفيزيولوجية والجينية العديد من النواقل الكلوية المسؤولة عن عملية نقل اليورات في الأنبوب الكلوي القريب وتم تحديد عديد من المواقع الجينية المسؤولة عن ترميز هذه النواقل بالإضافة إلى تحديد العديد من الأدوية التي تؤثرعلى عمل هذه النواقل والتي تتضمن: المدرات, لوزارتان, بروبنسيد, فينيل بوتازون, وسولفين بيرازون [67].

فرط حمض البول:

تتباين المستويات الطبيعية لحمض البول حسب الجنس وتظهر أيضاً تغايريةً يوميةً وموسميةً. القيم الطبيعية للرجال البالغين: 2 - 7.5 مغ/دل, للنساء البالغات: 2 - 6.5 مغ/دل. في الأشهر الأولى من الحمل، ينخفض حمض البول بمقدار الثلث, ولكن بتمام الحمل يعودُ إلى مستوياته قبل الحمل. إنّ المستوى الطبيعي لحمض البول في بول 24 ساعة هو 250-750 مغ. يجب التحقق من القيم المرجعية عند إجراء اختبار حمض البول [68].

إن نقص فعالية الإفراز الكلوي لحمض البول مسؤول عن 85 - 90% من أسباب ارتفاع حمض البول البدئية والثانوية, ولا يحدث هذا الأمر فجأة بل يعتمد على اجتماع عدة أمور مثل المعالجة الكلوية لحمض البول, حساسية الكلية تجاه عوامل داخلية, التبدلات في الحالة الحجمية, والأدوية وكمثال فإن نقص الحجم الناتج عن المدرات يعتبر من أسباب ارتفاع حمض البول [69]. ارتفاع حمض البول اللاعرضي هي الحالات التي يكون فيها التركيز المصلي لليورات مرتفعاً بدون أعراض أوعلامات لتوضع بلورات اليورات (النقرس), ومع أن النقرس يمكن أن يتطور في أي وقتٍ عند هؤلاء المرضى إلا أن ثلثي حالات ارتفاع حمض البول تبقى لاعرضية [70].

إن مقتضيات ارتفاع حمض البول قد تكون أوسع مع مراعاة المرضى الذين يحدث لديهم توضعات لبلورات اليورات (النقرس) أو يسعفون بهجمات حادة من توضع بلورات اليورات وذلك من خلال علاقته المنفصلة عما سبقب أمراض هامة مثلاً: ارتفاع التوتر الشرياني, القصور الكلوي المزمن, المرض القلبي الوعائي, المتلازمة الاستقلابية. إن التعريف الإحصائي لارتفاع حمض البول من الصعب أن يكون مقبولاً بسبب التوزع غير الطبيعي للتراكيز المصلية لليورات بين الشعوب. وللأغراض المتعلقة بتوضع بلورات اليورات يعتمد تعريف ارتفاع حمض البول على حد انحلال اليورات في سوائل البدن أي التركيز الذي نصل فيه إلى حالة فرط الإشباع باليورات في المصل وهذا التعريف الفيزيوكيميائي ويتوافق مع مستويات مصلية لليورات تتجاوز 7 مغ/دل. يترسب الفائض من حمض البول على شكل بلورات في الأنسجة الأقل تروية (سائل مفصلي, غضاريف, أربطة). تعتبر البالعات هذه البلورات أجساماً غريبة فتفعل حدثاً التهابياً ضدها [71].

التصنيف: ارتفاع حمض البول المستمر هو اضطراب كيميائي حيوي شائع ينتج عن فرط انتاج اليورات أو نقص الاطراح الكلوي لحمض البول [72], ويصنف ارتفاع حمض البول إلى:

بدئي: حيث يرتفع تركيز حمض البول دون وجود أمراض أو أدوية تبدل من إنتاج حمض البول أو إطراحه الكلوي.

ثانوي: يشير إلى فرط إنتاج اليورات أو نقص إطراحها الكلوي كنتيجة لأمراض أخرى أو زيادة الوارد الغذائي أوالانسمام وقد يكون فرط حمض البول دوائي المنشأ تسببه العديد من الأدوية على رأسها : الكحول, المعالجة الكيميائية للسرطان , السلسيلات كالأسبرين بجرعة أقل من 2 مغ, ليفودوبا, حمض النيكوتين أكثرمن 3 مغ, أدوية التدرن مثل ايتامبيتول وبيرازيناميد, المدرات مثل الفورسمايد والتيازيدات.

بينما تشمل الأدوية التي تخفض حمض البول ألوبيرينول, بروبنسيدو مانيتول, سلسيلات أكثر من 3 مغ باليوم [69].

اذا كان ارتفاع حمض البول مستمراً فيجب أخذ القصة المرضية, الفحص السريري, وإجراء التقييم المخبري وتوجيه هذه الاجراءات لاكتشاف الأسباب القابلة للعلاج مثل الآفات التكاثرية النقوية, الصداف, عوزالفيتامين B12, ماقبل الإرجاج, اعتلال الكلية بالرصاص أو الانسمام بالرصاص واذا كانت نتائج هذه الاجراءات طبيعية فيجب اجراء معايرة لحمض البول في بول 24 ساعة خاصة عندما يحضر رجل بارتفاع حمض البول بعمر أقل من 30 سنة أو تحضر امرأة قبل انقطاع الطمث, ويجب أن تجرى هذه المعايرة مع تناول حمية غذائية طبيعية وتجنب الكحول والأدوية المعروفة بتأثيرها على استقلاب حمض البول وإن قياس تركيز حمض البول والكرياتينين في هذه العينة سوف يميز في الأشخاص مع وظيفة كلوية طبيعية ومستقرة بين فرط انتاج حمض البول وبين نقص تصفيته كلوياً.

8- حمض البول وعوامل خطر الأمراض القلبية الوعائية

8-1- حمض البول والشدّة التأكسدية: عندما يتم اصطناع حمض البول، هنالك إنتاج لأنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) والتي تقود إلى زيادة الشدّة التأكسدية الوعائية [73]. إنّ Xanthine oxido reductase هو إنزيم كبدي يحفز حمض البول، ينتج ROS ويتلف الأحماض النووية. يمكن لهذا الإنزيم أن يكون بشكلين مختلفين: Xanthine oxidase و Xanthine dehydrogenase. إنّ أللوبيورينول (Allopurinol) هو مثبط Xanthine oxidase ، يقلل من مستويات حمض البول وهو كذلك مفيد في: التقليل من ROS, تعزيز قلوصية العضلة القلبية بسبب استعادة الحساسية للكالسيوم واستجابته لمستقبلات β الأدرينالية , ومنع سوء الوظيفة الوعائية المحرّض بنقص الأكسجة المتقطع المتواسط بـ Xanthine oxidase.

8-2- حمض البول كمضاد للأكسدة حمض البول هو كاسح فعّال لجميع الجذور الحرة المُنتَجة، وهو أيضاً خالب لأيونات العديد من المعادن الانتقالية. والتي بدورها يتم تحويلها إلى أشكال غير نشطة أو أقل نشاطًا. تدعم هذه الأفكار كل من الدراسات المختبرية وغير الحية. تعمل اليورات بمثابة مضادات أكسدة من خلال:

- الحد من فوق أكسدة الدهون ومنع شيخوخة كريات الدم الحمراء
- كاسح للأكسجين الواحدي وجذور الهيدروكسيل
- كاسح لمؤكسدات الهيم الأوكسي (Oxo-Heme) [74]

8-3- حمض البول والمتلازمة الاستقلابية: المتلازمة الاستقلابية هي مجموعة من الأمراض أو عوامل الخطر المرضية، مثل مقاومة الإنسولين، ارتفاع التوتر الشرياني، عدم تحمل الغلوكوز، ارتفاع مستويات الشحوم الثلاثية ومستوياتHDL. تشير الدلائل الحديثة إلى

أن حمض البول قد يكون له دور في إمراضية المتلازمة الاستقلابية [75]، ويمكن أن يؤدي خفض مستويات حمض البول إلى معاكسة مظاهر المتلازمة الاستقلابية. يترافق فرط حمض البول المصلي بالبدانة من النمط الذكري, وليس النمط الأنثوي. التفسير الجزيئي للارتباط بين فرط حمض البول وهذه المتلازمة هو تناول كميات كبيرة من الكربوهيدرات الغذائية. في المراحل الأولى من البدانة، تكون الأحماض الدهنية المرتفعة في المصل مسؤولةً عن زيادة مستويات حمض البول. يدخل الفركتوز إلى خلايا الكبد، ويتم استقلابه بواسطة الفركتوكيناز، ويولد حمض البول في نفس الوقت يزيد من الاصطناع الحيوي لـ TG، إفراز VLDL , وفرط إنتاج LDL.

4-8- حمض البول وارتفاع التوتر الشرياني: يرتبط حمض البول بـ 5% من بروتينات البلازما، ويتم ترشيحه بحرية في الكبب الكلوية، ويتم امتصاص 99% في الأنابيب القريبة. وهكذا يوجد ترافق مباشر بين حمض البول المصلي ومقاومة الأوعية الدموية الكلوية، وربما يربط ذلك بين ارتفاع التوتر الشرياني الجهازي وفرط حمض البول [76]. تشير النماذج الحيوانية إلى سوء الوظيفة البطانية, انخفاض في مستويات أكسيد النيتريك، وتكاثر العضلات الملساء الوعائية كأسباب لارتفاع التوتر الشرياني في سياق فرط حمض البول في الدم.

5-8- حمض البول والداء السكري: وجد أنّ المستويات المصلية لحمض البول منخفضة لدى السكريين, ومرتفعة في مرضى ما قبل السكري مقارنة مع غير السكريين [77]. لا يعتمد هذا الارتباط على مشعر كتلة الجسم، تناول الكحول، النقرس، أو العلاج بمدرات البول لارتفاع التوتر الشرياني، وربما يعكس التفاعل بين استقلاب الغلوكوز والبيورين، عن طريق فسفرة الغلوكوز إلى غلوكوز- 6- فوسفات [78].

6-8- حمض البول لدى المدخنين: يقود التعرض المزمن لدخان السجائر, وهو مصدر للشدة التأكسدية, إلى انخفاض مستويات حمض البول لدى المدخنين مع استبعاد عوامل الخطر الأخرى. نظرًا لأن الانخفاض في مستويات حمض البول يتناسب مع حالة التدخين ويؤدي إلى الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، توصي الدراسات بالإقلاع عن التدخين وإدخال تقدير حمض البول كاختبار روتيني.

7-8- حمض البول وقصور القلب: ترتفع مستويات حمض البول في الدم لدى مرضى قصور القلب الاحتقاني بسبب التدهور الموازي في وظائف الكلية, زيادة حماية حمض البول, وتقييد تناول الصوديوم واستخدام مدرات البول. وبالتالي فإن استخدام مدرات البول في مرضى قصور القلب سيزيد من حمض البول المصلي، وبالتالي يزيد من القدرة المضادة للأكسدة المتواسطة بحمض البول المصلي, مما يجعل المدرات مفيدة في إنذار قصور القلب الاحتقاني [79].

8-8- حمض البول وأمراض الكلية: يمكن أن تؤدي المستويات العالية جدًا من حمض البول إلى قصور كلوي سريع الترقي. يؤدي الشكل المطوَّل من فرط حمض البول إلى اضطراب خلالي أنبوبي مزمن - اعتلال كلية نقرسي. يمكن أن يؤدي فرط حمض

البول إلى تحصّي الكلية (nephrolethiasis) أيضاً [80]. تشمل المظاهر المتعلقة بفرط حمض البول وأمراض الكلية ما يلي:

- ترسب البلورات داخل الكلية
- تأثيرات فعالة وعائياً وما قبل التهابية
- ترقي المرض الكلوي
- يتأثر الذكور أكثر من الإناث
- ارتفاع التوتر الشرياني، البيلة البروتينية، القصور الكلوي، أمراض الأوعية الدموية و التندب الكلوي المترقي

اعتلال الكلية بحمض البول: يمكن أن يكون على شكل قلة بول أو انقطاع بول، بسبب فرط الإنتاج أو نقص إطراح حمض البول بمستويات مصلية > 15 مغ/دل. تكون نسبة حمض البول المصلي إلى كرياتينين المصل > 1. تشمل المظاهر المرافقة فرط بوتاسيوم الدم, نقص كالسيوم الدم, وفرط فوسفات الدم. يتم علاج اعتلال الكلية الحاد بالإماهة الوريدية وألوبيورينول. في اعتلال الكلية المزمن, يؤدّي ترسب بلورات حمض البول في النسيج الخلالي اللبي إلى التهاب مزمن, تليف خلالي, ومرض كلوي مزمن.

9- حمض البول وإنذار احتشاء العضلة القلبية

بات دور المستوى المصلي لحمض البول في الأمراض القلبية الوعائية والكلوية ملحوظاً. كما أن لحمض البول تأثيرات على المستويات الجزيئية والخلوية المهمة, فهو من أهم المواد المضادة للأكسدة في البلازما, لكن عند وصوله لتراكيز عالية قد يعزز الشدّة التأكسدية في الجسم [73].

قد يؤدي ارتفاع مستوى حمض البول في المصل إلى خلل وظيفي في بطانة الأوعية الدموية, ويحث على التكاثر الخلوي للعضلات الملساء الوعائية في الزجاج, والتي تعتبر مهمة في الفيزيولوجيا المرضية للأمراض القلبية الوعائية, بالإضافة لذلك فهو يزيد من التكدس الصفيحي ومن التبدلات الالتهابية ويسبب التهابات خلالية أنبوبية, تغييرات شكلية وتبدلات في وظيفة الكبب والشرايين الكلوية, ويزيدالحساسية للملح.

وبالتالي، تمّ تقييم المستويات المصلية المرتفعة من حمض البول كعامل إنذاري لمختلف الأمراض القلبية الوعائية. تمّ الربط بين زيادة حمض البول والحالات المختلفة التي تعتبر بحدّ ذاتها عوامل خطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية كارتفاع التوتر الشرياني، اضطراب شحوم الدم, الداء السكري, المتلازمة الاستقلابية، والقصور الكلوي, ولم يكن من الممكن دائمًا التمييز إذا ما كان ارتفاع حمض البول هو سبب أو نتيجة لتلك الحالات [81].

إن احتشاء العضلة القلبية الحاد هو التظاهر الأكثر خطراً للأمراض الوعائية الاكليلية [82]. تمّ التحقّق من الارتباط المستقل بين حمض البول وشدة اللويحات العصيدية في الشرايين الإكليلية في العديد من الدراسات. دعمت الدراسات الكورية باستخدام تصوير الأوعية هذا الارتباط بين حمض البول وعوامل الخطر غير القابلة للتعديل للتصلب العصيدي [83].

في دراسة بأثر رجعي أجريت في كرواتيا شملت مرضى AMI الذين راجعوا المستشفى في غضون 48 ساعة من ظهور الأعراض، لوحظ أنّ معدل الوفيات في المستشفى وكذلك خلال 30 يوماً كانت أعلى في المرضى مع مستويات مصلية مرتفعة من حمض البول. كانت البقيا على المدى الطويل أسوأ أيضاً في هذه المجموعة. وجد أيضاً في تلك الدراسة أنّ قيمة الكرياتينين هي مؤشر جيد للوفيات بعد AMI [84].

أوضحت دراسة يابانية حديثة أنه يوجد علاقة مباشرة بين ارتفاع مستويات حمض البول في الدم عند القبول (خلال 48 ساعة من بدء الأعراض) ومعدل الوفيات خلال شهر لدى مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد [85].

ثانياً ـ الدراسة العمليّة

خلفيّة البحث وأهميّته :

يعتبر احتشاء العضلة القلبية الحاد السبب الرئيسي للإعاقة القلبية والوفاة على المستوى العالمي. يحدث ما يقرب من 1.5 مليون حالة AMI سنوياً في الولايات المتحدة. يتراوح معدل الوفيات خلال 30 يوماً لمرضى STEMI ما بين 2.5% و10%.

هدفت معظم الدارسات التي أجريت إلى تحديد الإنذار القريب والبعيد لـ- STEMI, بالاعتماد على عددٍ من المشعرات السريرية أو المخبرية التي تُستقصَى منذ الساعات الأولى للدخول إلى المستشفى. لقد أدرك الباحثون أنّ مشعرات المراقبة الباكرة تساهمُ بشكلٍ كبيرٍ بوضع استراتيجيات المعالجة واختيار التداخلات العلاجية الملائمة في الوقت المناسب, كما تستطيع أن تخدم كموجّهٍ علاجي على المدى الطويل. إنّ المشعرات الإنذارية المقترحة في هذا المجال كثيرة جداً, وقد حددت بالاعتماد على الآلية المرضية للإحتشاء وعلى الملاحظات السريرية.

بات دور المستوى المصلي لحمض البول في الأمراض القلبية الوعائية والكلوية ملحوظاً. كما أن لحمض البول تأثيراتٍ على المستويات الجزيئية والخلوية المهمة, فهو من أهم المواد المضادة للأكسدة في البلازما, لكن عند وصوله لتراكيز عالية قد يعزز الشدّة التأكسدية في الجسم. وفقاً لكثيرٍ من الدراسات، يمكن أن يكون حمض البول واسماً للإنذار السيء في مرضى AMI, ولكن هناك دراسات أظهرت عدم وجود علاقة بين مستوى حمض البول في الدم ومعدل الوفيات. من ناحيةٍ أخرى، فقد اختلفت هذه الدراسات في نوع إعادة التروية وحجم العينة.

لذلك، يأتي هذا البحث لتحديد الأهمية الإنذارية لقيم حمض البول في المصل وعلاقتها بمعدّل وفيات مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع ارتفاع القطعة ST خلال 30 يوم.

هدف البحث :

- تحديد مستوى حمض البول عند مرضى STEMI
- تحديد نسبة الوفيات خلال 30 يوم عند مرضى STEMI
- تقييم الدور الإنذاري لمستوى حمض البول في التنبؤ بالوفيات خلال 30 يوم
- تقييم العلاقة بين مستوى حمض البول وعددٍ من المتغيرات: (العمر, الجنس, السوابق المرضية, العادات الشخصية, موقع الاحتشاء, تصنيف Killip, التحاليل المخبرية, طريقة علاج STEMI, مدّة البقاء في المستشفى, الاختلاطات أثناء الاستشفاء)

عينة البحث:

شملت الدراسة المرضى المشخص لهم STEMI المقبولين في العناية القلبية في مستشفيات وزارة التعليم العالي بدمشق خلال الفترة ما بين تشرين الأول 2018 وتشرين الأوّل 2019.

معايير الإدخال في الدراسة:

- المرضى بعمر أكثر من 18 سنة, والمقبولين في المستشفى خلال 48 ساعة من بدء أعراض احتشاء عضلة قلبية حاد مع ارتفاع القطعة ST للأعلى وقد ثبت لديهم ذلك بالأعراض السريرية, تخطيط القلب الكهربائي, والتحاليل المخبرية وفقاً للتعريف العالمي الثالث لاحتشاء العضلة القلبية [2]
- موافقة المريض على الدخول في الدراسة

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- رفض المريض
- المرضى الذين توفوا عند القبول أو خلال 24 ساعة من القبول
- المرضى الذين لا يمكن متابعتهم بسبب السكن أو بسبب صعوبة التواصل معهم
- المرضى الذين لديهم ارتفاع بالقطعة ST على تخطيط القلب الكهربائي لأسباب أخرى غير الاحتشاء الحاد مع خمائر قلبية طبيعية
- المرضى الذين تأخروا بالقبول أكثر من 48 ساعة
- المرضى مع سوابق معروفة لخباثات, قصور درق, نقرس, أو قصور كلوي مزمن
- المرضى مع سوابق زرع بطارية, استخدام الستيروئيدات القشرية أو الأدوية المثبطة للمناعة
- المرضى بحالة صدمة قلبية

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 150 مريض بتشخيص STEMI

مواد وطرائق البحث :

- **تصميم البحث**: دراسة حشدية مستقبلية (prospective cohort study).
- **مكان البحث**: الشعبة القلبية وشعبة العناية القلبية في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق.
- **مدة البحث**: تشرين الأوّل 2018 – تشرين الأوّل 2019.

كان جميع المرضى في هذه الدراسة على درايةٍ تامةٍ بالإجراء وقد تمّ أخذ موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية (الشكل 7).

خضع المرضى لتقييم سريري ومختبري أثناء وضع تشخيص STEMI.

التقييم السريري:

شمل أخذ قصة سريرية مفصلة وتوثيق المعلومات التالية:

- الجنس
- العمر
- الشكاية الرئيسية
- السوابق المرضية
- السوابق الدوائية
- السوابق الجراحية
- العادات الشخصية

إجراء فحص سريري دقيق وتوثيق المعلومات التالية:

- الموجودات السريرية التي تتماشى مع قصور القلب
- موجودات الفحص السريري
- الضغط الشرياني عند القبول
- معدّل النبض القلبي عند القبول

قمنا بتصنيف المخاطر لدى مرضى STEMI في البحث بعد توثيق موجودات الفحص السريري وفقاً لتصنيف Killip [57] الموضّح سابقاً في الجدول (1).

التقييم المختبري:

تخطيط قلب كهربائي (ECG) بـ 12 مسرى, تم تسجيل ECG بسرعة 25 مم/ثا ومقياس 10 مم/ميلي فولت, تمّ وضع تشخيص STEMI بناءً على معايير التعريف العالمي الثالث [2]:
ارتفاع حديث في القطعة ST عند النقطة J على الأقلّ في اتجاهين متجاورين بمقدار > 0.1 ميلي فولت (1 مم) في جميع الاتجاهات ما عدا الاتجاهين V2-V3. بالنسبة للاتجاهين V2-V3، تُطبق الارتفاعات التالية: ≤ 0.2 ميلي فولت (2 مم) عند الرجال أو ≤ 0.15 ميلي فولت (1.5 مم) عند النساء. تمّ اعتبار حصار فرع الغصن الأيسر الحديث مكافئاً لـ- STEMI. وتمّ تحديد موقع الاحتشاء:

- أمامي
- سفلي
- خلفي
- جانبي

تصوير صدوي للعضلة القلبية وتوثيق:

- قطر البطين الأيسر بنهاية الإنبساط (LVEDd) (مم)
- الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) (%)

تحاليل مخبرية (خلال 24 ساعة من القبول), حيث أجري سحب الدم الوريدي الصيامي وتوثيق نتائج التحاليل المخبرية التالية:

- الكرياتينين
- الشحوم الثلاثية
- الكوليسترول الكلي
- CK-MB
- حمض البول: أجري قياس تركيز حمض البول بطريقة المقايسة الضوئية, وتمّ التعبير عن تركيزه بـ مغ/دل.

تم تحديد المستويات الطبيعية لحمض البول من 2.5 إلى 7.5 مغ/دل عند النساء و من 3.1 إلى 8 مغ/دل عند الرجال وفقًا لمختبرنا المرجعي. قسمنا المرضى إلى مجموعين وفقًا لمستوى حمض البول في الدم. تألفت المجموعة الأولى من المرضى الإناث والذكور مع ارتفاع في المستوى المصلي لحمض البول (> 7.5 مغ/دل عند النساء, و > 8 مغ/دل عند الرجال). تألفت المجموعة الثانية من المرضى الإناث والذكور مع قيم طبيعية لمستوى حمض البول في الدم (≤ 7.5 مغ/دل عند النساء, و ≤ 8 مغ/دل عند الرجال).

تمّ تعريف ارتفاع التوتر الشرياني على أنّه تناول الأدوية الخافضة لضغط الدم أو ضغط الدم القاعدي ≤ 90/140 مم زئبق. تم تعريف الداء السكري (DM) على أنه تناول الأدوية الخافضة لسكر الدم أو مستوى سكر الدم الصيامي ≤ 126 مغ/دل، أو تركيز سكر الدم العشوائي ≤ 200 مغ/دل في حالة وجود الأعراض. تم تعريف فرط شحوم الدم على أنه مستوى الكوليسترول الكلي ≤ 220 مغ/دل أو مستوى الشحوم الثلاثية ≤ 150 مغ/دل.

تمّ توثيق طريقة تدبير STEMI :

- حلّ خثرة
- علاج محافظ
- PCI

تمّ تعريف مدّة الاستشفاء بالفترة الزمنية الممتدة ما بين قبول المريض في المستشفى وتخريجه أو حدوث الوفاة أثناء الاستشفاء.

كانت نقطة النهاية في البحث هي بعد 30 يوماً من بداية STEMI أو الوفاة ضمن المستشفى. جرت متابعة مرضى STEMI لمعرفة نسبة الوفيات مع ربطها مع مستوى حمض البول عند القبول لمعرفة أهميته في الإنذار.

الطرق الإحصائية المتبعة :

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) و كذلك برنامج Excel 2010. تم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 (P value < 0.05) هامّةً إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical):

- للمتغيرات الفئوية : قمنا بالاعتماد على التكرار, النسب المئوية والأشكال البيانية (Pie chart) و (Bar chart).
- للمتغيرات المتواصلة: تم استخدام مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري, المجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical) :

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية :

- اختبار ت ستودنت (t – student test) و التعبير عنه ب " t " لمقارنة المتغيرات المتواصلة
- اختبار كاي مربع (chi-square) و التعبير عنه ب " X^2 " لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزع الطبيعي.

- تمّ إجراء تحليل الانحدار اللوجستي متعدد المتغيرات (multivariate) لتحديد العلاقة بين مستوى حمض البول والوفيات خلال 30 يوماً. تمّ التعبير عن قوّة الترافق بين مستوى حمض البول وحدوث الوفيات خلال 30 يوم كنسبة أرجحية (OR) مع فواصل ثقة (CI) 95%.

الاعتبارات الأخلاقية: تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي الإعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث وفي بحثنا هذا سيتم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية والثقة والالتزام بسرية المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على النتائج المخبرية دون إلحاق الأذى بهم.

ونعرض فيما يلي نموذجاً للموافقة المستنيرة وللاستمارة التي استُخدمت في البحث.

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن العلاقة بين مستوى حمض البول في المصل ومعدّل وفيات مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع ارتفاع القطعة ST خلال 30 يوم, و ندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك, لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعنايةٍ المعلومات التالية :

- في حال الموافقة على الاشتراك, سيتم أخذ عينات دموية لإجراء التحاليل المخبرية كجزءٍ من الاستقصاءات المخبرية المطلوبة لتشخيص حالتك المرضية.
- تُجرى هذه الاستقصاءات بشكلٍ روتينيّ لدى جميع المرضى المراجعين باحتشاء عضلة قلبية مع ارتفاع القطعة ST.
- سوف يساعد ذلك على اتخاذ القرار المناسب لعلاجك.
- سيتمّ الاطلاع على المعلومات من ملفك الطبي من قبل الباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى.
- لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي.
- أخيراً يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة لن يؤثر على تدبير مرضك.
- في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة .

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكان لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة لذا أعلن موافقتي على الاشتراك في الدراسة.

اسم المشارك أو من ينوب عنه: .....

توقيع المشارك أو من ينوب عنه: .....

اسم الباحث: د. يمان سلوم

توقيع الباحث: .....

الشكل (7): نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث

جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة
استمارة بحث علمي

العلاقة بين مستوى حمض البول في المصل ومعدّل وفيات مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع ارتفاع قطعة ST خلال 30 يوم

د.يمان سلوم

<table>
<tr><td>الاسم :</td><td>العمر :</td><td>المهنة :</td></tr>
<tr><td>الجنس :</td><td>رقم الإضبارة :</td><td>التدخين:</td></tr>
<tr><td colspan="3">السوابق المرضية:</td></tr>
<tr><td colspan="3">تصنيف Killip :</td></tr>
<tr><td colspan="3">موقع الاحتشاء:</td></tr>
<tr><td colspan="3">التحاليل المخبرية عند القبول:

حمض البول:
كرياتينين:
كوليسترول كلي:
شحوم ثلاثية:
CK-MB</td></tr>
<tr><td colspan="3">نتائج إيكو القلب:
LVEDd:
LVEF:</td></tr>
<tr><td colspan="3">طريقة تدبير STEMI:</td></tr>
<tr><td colspan="3">مدّة الاستشفاء:</td></tr>
<tr><td colspan="3">مستوى حمض البول</td></tr>
<tr><td colspan="2">مرتفع
(> 7.5 مغ/دل نساء, و > 8 مغ/دل رجال)</td><td>طبيعي
(≤ 7.5 مغ/دل نساء, و ≤ 8 مغ/دل رجال)</td></tr>
<tr><td colspan="3">نتائج STEMI
وفاة ضمن المستشفى:
وفاة خلال 30 يوم:
لا وفاة خلال 30 يوم:</td></tr>
</table>

الشكل (8): نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث

النتائج

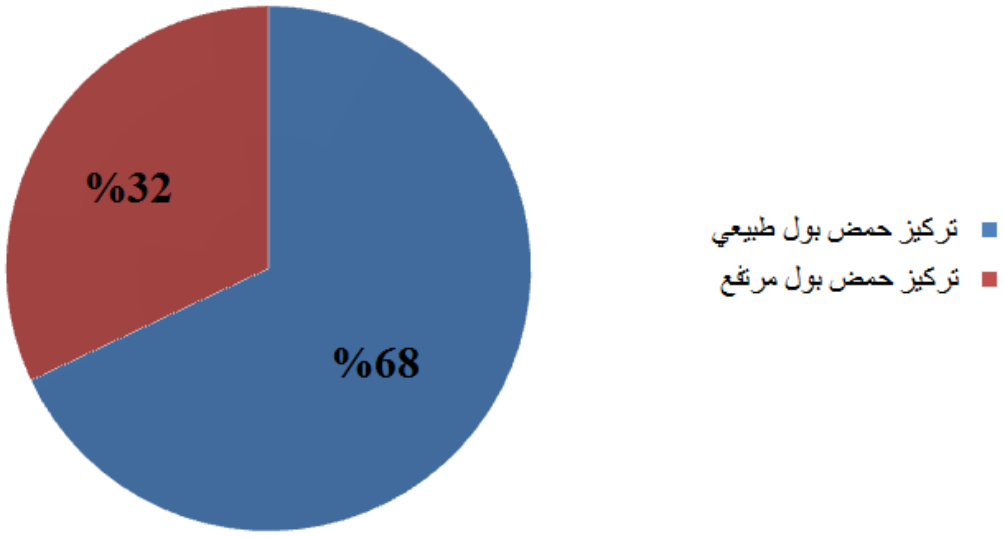
❖ توزّع المرضى حسب قيم حمض البول

شملت الدراسة 150 مريض STEMI, بلغ متوسّط تركيز حمض البول في الدم لدى جميع أفراد البحث 5.6 مغ/دل بمجال تراوح ما بين 2 – 17.5 مغ/دل

وُجِد الارتفاع في تراكيز حمض البول في الدم لدى 48 مريض (32%) من عينة البحث, يوضّح الجدول (2) والشكل (9) توزّع مرضى البحث حسب قيم حمض البول عند القبول.

الجدول (2): توزّع مرضى البحث حسب قيم حمض البول عند القبول

المجموعة	العدد	النسبة المئوية
تركيز حمض بول طبيعي	102	%68
تركيز حمض بول مرتفع	48	%32



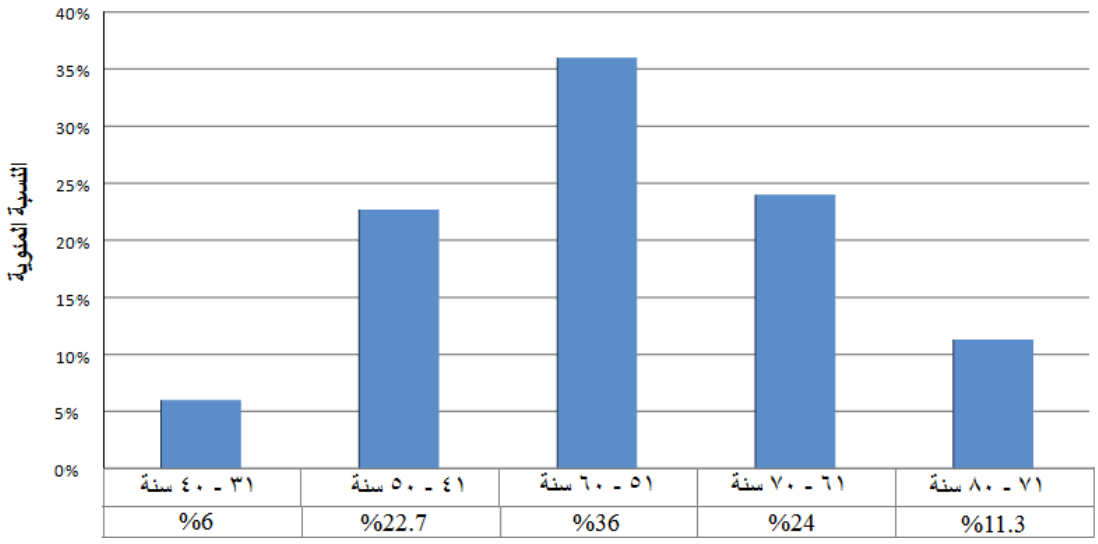
الشكل (9): توزّع مرضى البحث حسب قيم حمض البول عند القبول

❖ توزّع المرضى حسب العمر

بلغ متوسّط عمر مرضى STEMI في البحث 59.3 ± 10.2 سنة بمجال تراوح ما بين 31 – 79 سنة, كانت النسبة الأكبر من مرضى البحث (36%) ضمن الفئة العمرية ما بين 51 – 60 سنة. يوضّح الجدول (3) والشكل (10) توزّع مرضى البحث حسب الفئات العمرية.

الجدول (3): توزّع مرضى البحث حسب الفئات العمرية

الفئة العمرية	العدد	النسبة المئوية
31 – 40 سنة	9	%6
41 – 50 سنة	34	%22.7
51 – 60 سنة	54	%36
61 – 70 سنة	36	%24
71 – 80 سنة	17	%11.3



الشكل (10): توزّع مرضى البحث حسب الفئات العمرية

بلغ متوسّط عمر المرضى مع تركيز حمض بول طبيعي: 58.4 ± 12.2 سنة, بلغ متوسّط عمر المرضى مع تركيز حمض بول مرتفع: 61.1 ± 11.5 سنة.

يوضّح الجدول (4) مقارنةً لمتوسّط العمر بين مجموعتي البحث.

الجدول (4): مقارنة متوسّط العمر بين مجموعتي البحث

الجموعة	متوسّط العمر (سنة)	الانحراف المعياري	t-test	P-value
تركيز حمض بول طبيعي	58.4	112.2	2.241	0.0265
تركيز حمض بول مرتفع	61.1	11.5		

تمّت مقارنة المتوسطين الحسابيين باستخدام اختبار ت – ستودنت وكانت نتيجة الاختبار t=2.241 ودلالته الإحصائية (P=0.0652), أي يمكن القول أنّ متوسّط عمر مرضى STEMI مع تركيز حمض بول مرتفع أكبر من متوسط عمر مرضى STEMI مع تركيز حمض بول طبيعي بفارق هام من الناحية الإحصائية (P <0.05).

❖ توزّع المرضى حسب الجنس

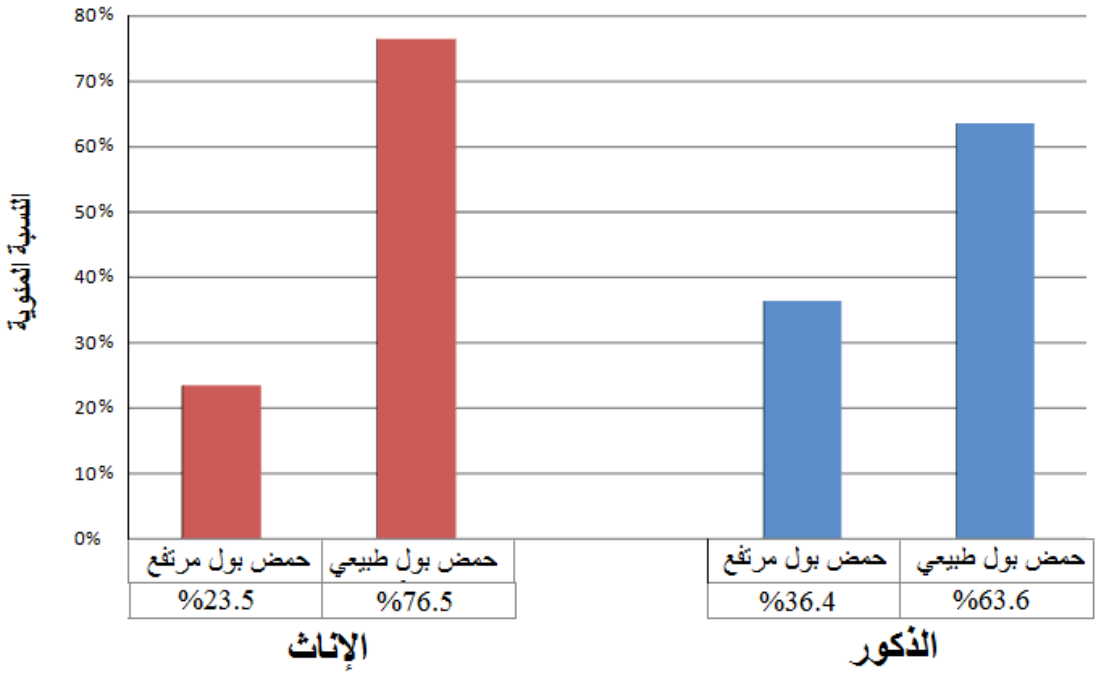
بلغ عدد الذكور في عينة البحث 99 مريض (66%), وعدد الإناث 51 مريضة (34%).

وجد الارتفاع في تركيز حمض البول لدى 36.4% من الذكور (36 مريض) ولدى 23.5% من الإناث (12 مريضة). يوضّح الجدول (5) والشكل (11) توزّع مرضى البحث حسب الجنس وقيم حمض البول في الدم.

الجدول (5): توزّع مرضى البحث حسب الجنس

المجموعة	الجنس		X^2-test	p-value
	ذكور (99 مريض)	إناث (51 مريضة)		
تركيز حمض بول طبيعي	(%63.6) 63	(76.5) 39	2.548	0.11
تركيز حمض بول مرتفع	(%36.4) 36	(%23.5) 12		

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في توزّع الذكور والإناث بين مجموعتي البحث (P>0.05)



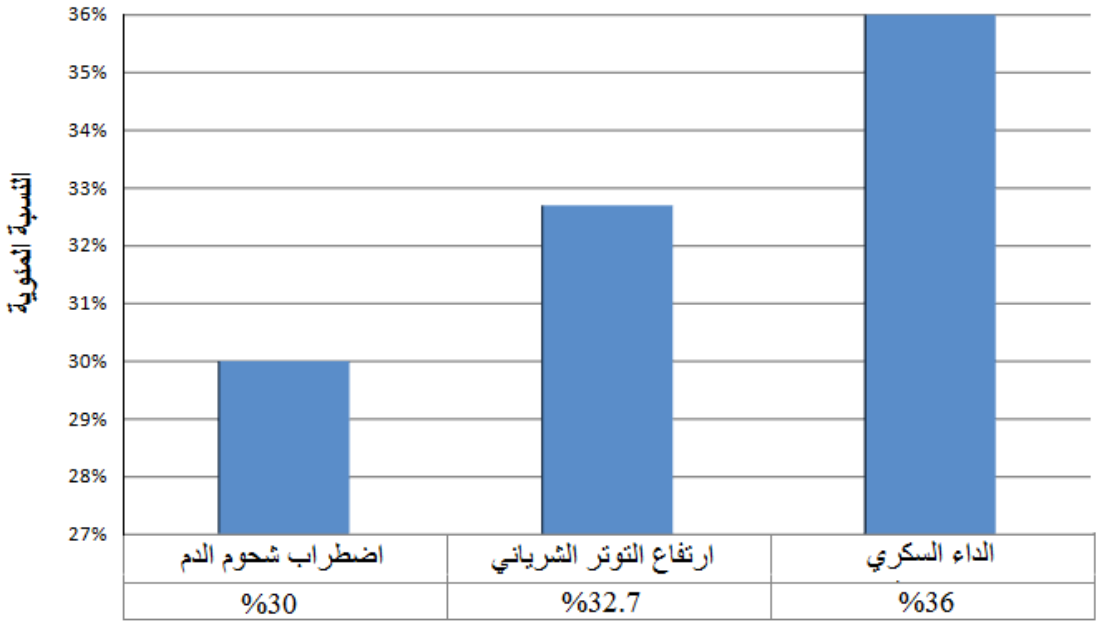
الشكل (11): توزّع مرضى البحث حسب الجنس

❖ توزّع المرضى حسب السوابق المرضية

يوضّح الجدول (6) والشكل (12) توزّع مرضى البحث حسب السوابق المرضية.

الجدول (6): توزّع مرضى البحث حسب السوابق المرضية

السوابق المرضية	العدد	النسبة المئوية
الداء السكري	54	%36
ارتفاع التوتر الشرياني	49	%32.7
اضطراب شحوم الدم	45	%30



الشكل (12): توزّع مرضى البحث حسب السوابق المرضية

يوضّح الجدول (7) توزّع مرضى البحث حسب السوابق المرضية وقيم حمض البول في الدم.

الجدول (7): توزّع مرضى البحث حسب السوابق المرضية وقيم حمض البول في الدم

السوابق المرضية	المجموعة		X^2-test	p-value
	تركيز حمض بول طبيعي (102 مريض)	تركيز حمض بول مرتفع (48 مريض)		
الداء السكري	38 (%37.3)	16 (%33.3)	0.218	0.64
ارتفاع التوتر الشرياني	29 (%28.4)	20 (%41.7)	2.599	0.106
اضطراب شحوم الدم	22 (%21.6)	23 (%47.9)	10.79	0.001

وجد الداء السكري لدى 37.3% من مرضى STEMI مع تركيز حمض بول طبيعي ولدى 33.3% من مرضى STEMI مع تركيز حمض بول مرتفع, دون فرق هام من الناحية الإحصائية (P=0.64).

وجد ارتفاع التوتر الشرياني لدى 28.4% من مرضى STEMI مع تركيز حمض بول طبيعي ولدى 41.7% من مرضى STEMI مع تركيز حمض بول مرتفع, دون فرق هام من الناحية الإحصائية (P=0.106).

امتلك مرضى STEMI مع تركيز حمض بول مرتفع اضطراباً في شحوم الدم بنسبة 47.9% أكثر من مرضى STEMI مع تركيز حمض بول طبيعي (21.6%) وبفرقٍ ذي دلالة إحصائية (P=0.001)

❖ توزّع المرضى حسب التدخين

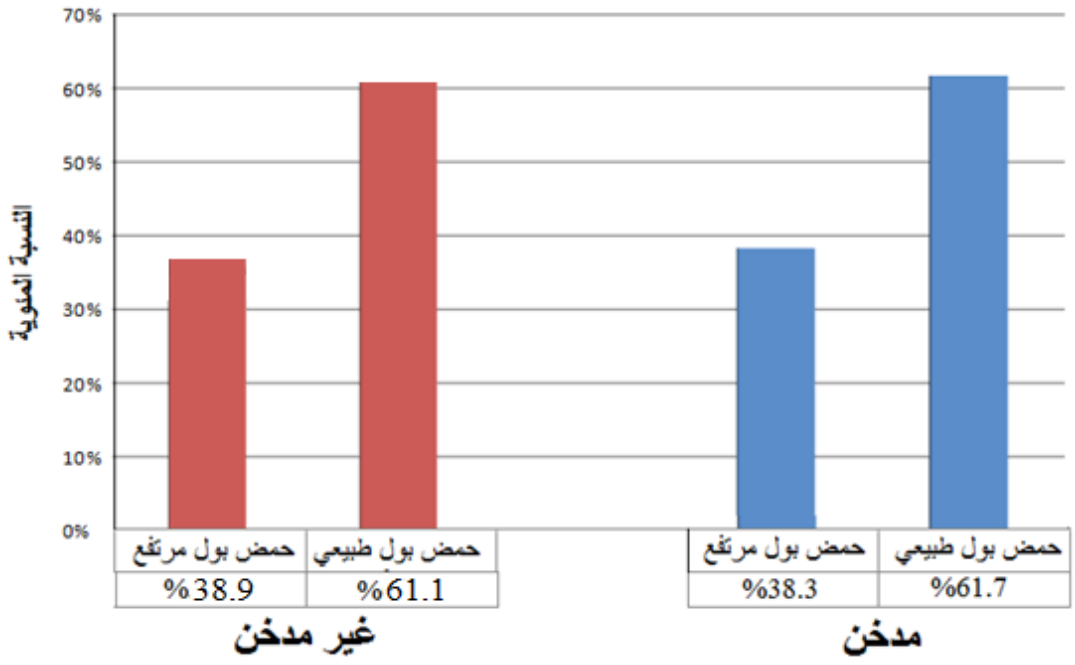
بلغ عدد المدخنين في عينة البحث 60 مريض (40%), وعدد غير المدخنين 80 مريض (60%).

وجد الارتفاع في تركيز حمض البول لدى 38.3% من المدخنين (23 مريض) ولدى 31.2% من غير المدخنين (25 مريض). يوضّح الجدول (8) والشكل (13) توزّع مرضى البحث حسب التدخين وقيم حمض البول في الدم.

الجدول (8): توزّع مرضى البحث حسب التدخين

المجموعة	قصة التدخين		X^2-test	p-value
	مدخن (60 مريض)	غير مدخن (90 مريض)		
تركيز حمض بول طبيعي	(%61.7) 37	(%61.1) 55	0.005	0.94
تركيز حمض بول مرتفع	(%38.3) 23	(%38.8) 35		

لم يكن هنالك علاقة هامة إحصائياً بين حالة التدخين وتركيز حمض البول في الدم (P>0.05)



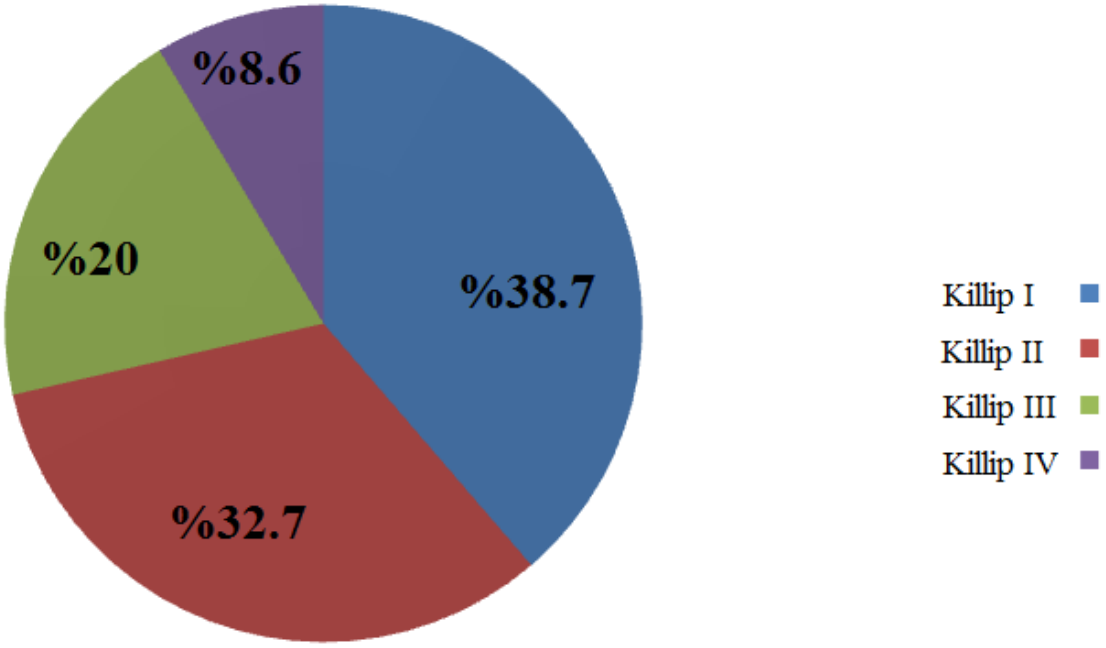
الشكل (13): توزّع مرضى البحث حسب التدخين

❖ توزّع المرضى حسب تصنيف Killip

يوضّح الجدول (9) والشكل (14) توزّع مرضى البحث حسب تصنيف Killip بعد STEMI.

الجدول (9): توزّع مرضى البحث حسب تصنيف Killip

تصنيف Killip	العدد	النسبة المئوية
Class I	58	%38.7
Class II	49	%32.7
Class III	30	%20
Class IV	13	%8.6



الشكل (14): توزّع مرضى البحث حسب تصنيف Killip

يوضّح الجدول (10) والشكل (15) توزّع مرضى البحث حسب تصنيف Killip وقيم حمض البول في الدم.

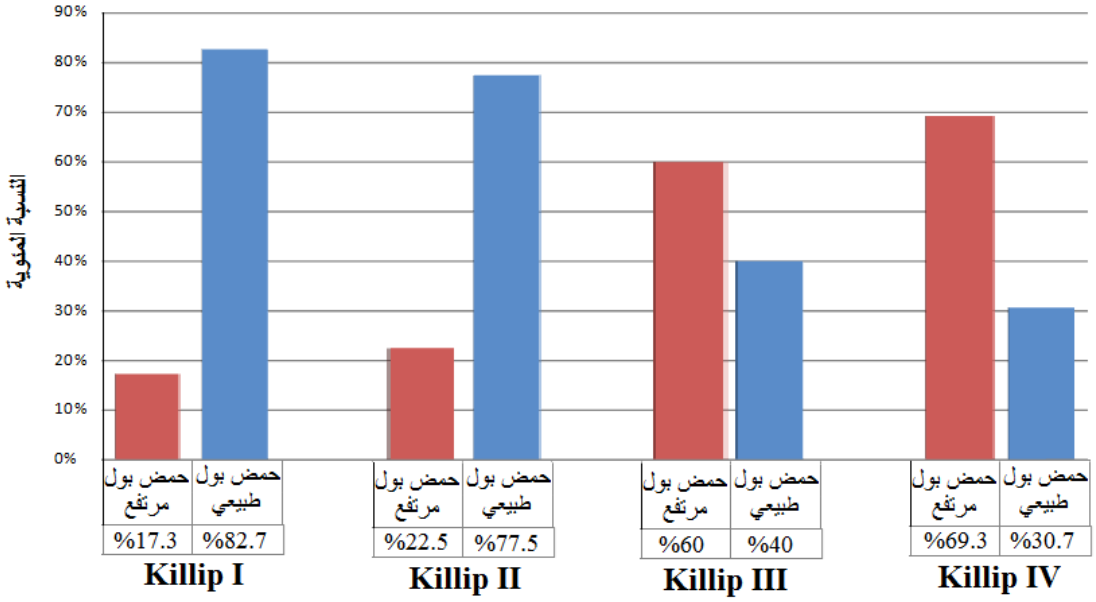
الجدول (10): توزّع مرضى البحث حسب تصنيف Killip وقيم حمض البول في الدم

تصنيف Killip	المجموعة		X^2-test	p-value
	تركيز حمض بول طبيعي (102 مريض)	تركيز حمض بول مرتفع (48 مريض)		
Class I (58 مريض)	(%82.7) 48	(%17.3) 10	9.466	0.0023
Class II (49 مريض)	(%77.5) 38	(%22.5) 11	3.051	0.08
Class III (30 مريض)	(%40) 12	(%60) 18	13.51	0.00023
Class IV (13 مريض)	(%30.7) 4	(%69.3) 9	9.067	0.002

في فئة Killip (class I), كانت نسبة المرضى مع تركيز حمض بول طبيعي أعلى بفارق هام إحصائياً مقارنةً ببقية الفئات (P =0.0023).

في فئة Killip (class II), لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في توزع المرضى مع تركيز حمض بول طبيعي والمرضى مع تركيز حمض بول مرتفع مقارنةً ببقية الفئات (P =0.08).

في كل من فئة Killip (class III) و Killip (class IV), كانت نسبة المرضى مع تركيز حمض بول مرتفع أعلى بفارق هام إحصائياً مقارنةً ببقية الفئات (P =0.00023) (P=0.002) على الترتيب.



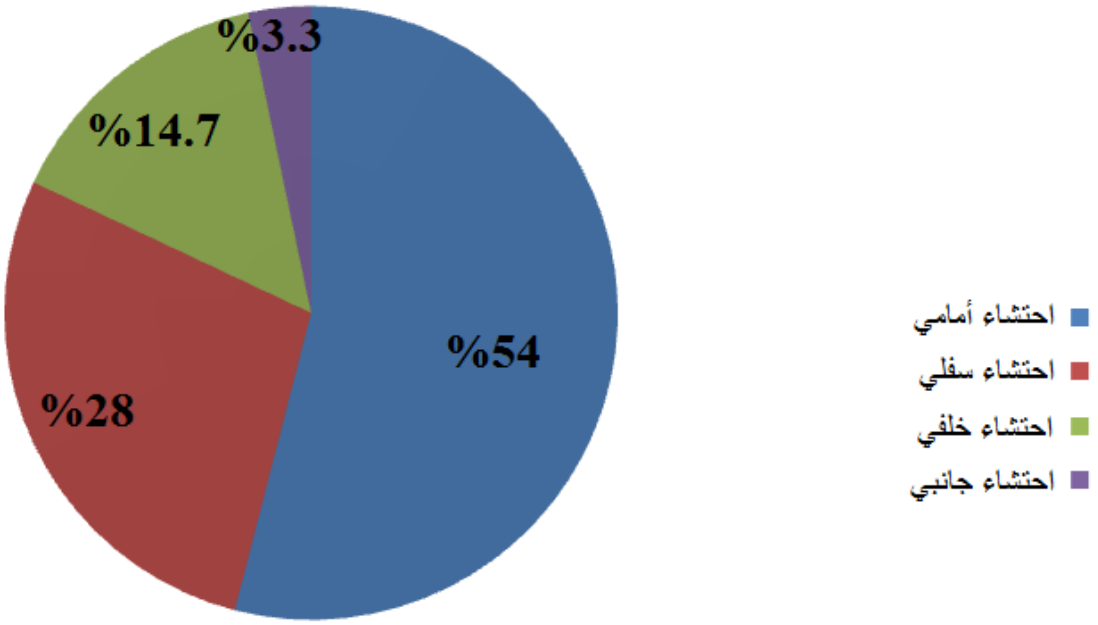
الشكل (15): العلاقة بين تصنيف Killip وتركيز حمض البول

❖ توزّع المرضى حسب موقع الاحتشاء

يوضّح الجدول (11) والشكل (16) توزّع مرضى البحث حسب موقع الاحتشاء.

الجدول (11): توزّع مرضى البحث حسب موقع الاحتشاء

موقع الاحتشاء	العدد	النسبة المئوية
أمامي	81	%54
سفلي	42	%28
خلفي	22	%14.7
جانبي	5	%3.3



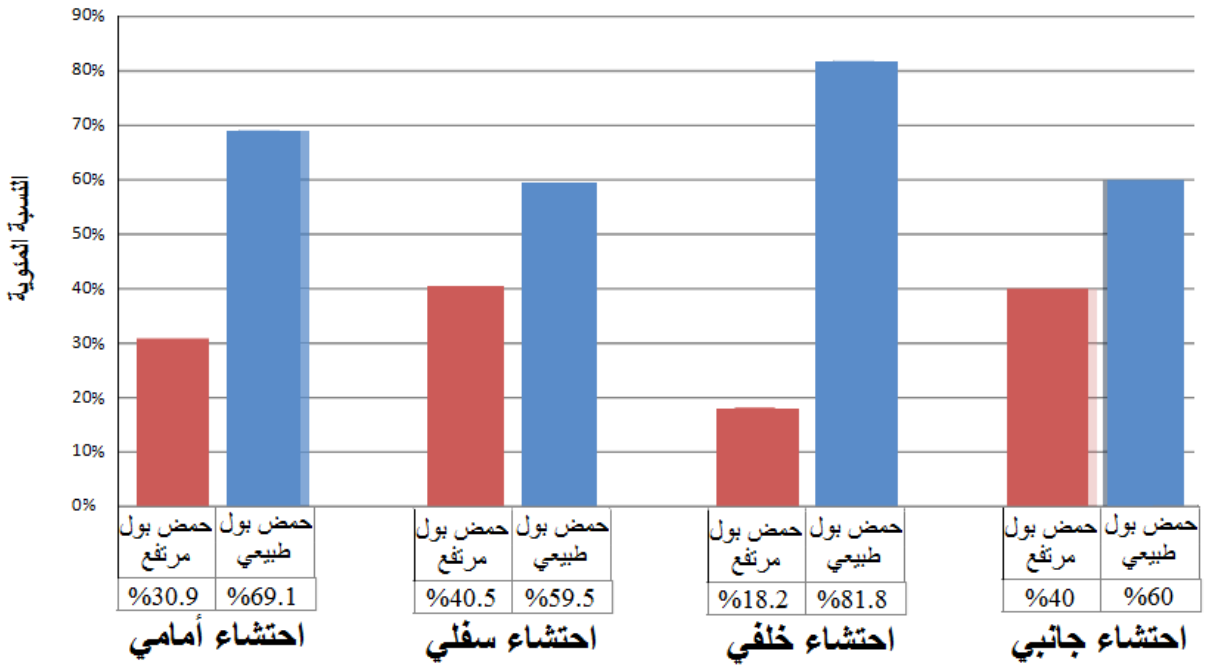
الشكل (16): توزّع مرضى البحث حسب موقع الاحتشاء

يوضّح الجدول (12) والشكل (17) توزّع مرضى البحث حسب موقع الاحتشاء وقيم حمض البول في الدم.

الجدول (12): توزّع مرضى البحث حسب موقع الاحتشاء وقيم حمض البول في الدم

موقع الاحتشاء	تركيز حمض بول طبيعي (102 مريض)	تركيز حمض بول مرتفع (48 مريض)	المجموعة X^2-test	p-value
أمامي (81 مريض)	(%69.1) 56	(%30.9) 25	0.104	0.747
سفلي (42 مريض)	(%59.5) 25	(%40.5) 17	1.926	0.165
خلفي (22 مريض)	(%81.8) 18	(%18.2) 4	2.262	0.132
جانبي (5 مرضى)	(%60) 3	(%405) 2	0.152	0.696

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في توزع المرضى مع تركيز حمض بول طبيعي والمرضى مع تركيز حمض بول مرتفع وفقاً لموقع الاحتشاء القلبي ($P > 0.05$).



الشكل (17): العلاقة بين موقع الاحتشاء وتركيز حمض البول

❖ نتائج التحاليل المخبرية

يوضّح الجدول (13) مقارنةً لمتوسّط نتائج التحاليل المخبرية بين مجموعتي البحث

الجدول (13): مقارنة متوسّط التحاليل المخبرية بين مجموعتي البحث

التحليل	الجموعة	المتوسّط	الانحراف المعياري	t-test	P-value
حمض البول (مغ/دل)	تركيز حمض بول طبيعي تركيز حمض بول مرتفع	4.83 8.52	0.81 1.32	21.07	<0.0001
الكرياتينين (مغ/دل)	تركيز حمض بول طبيعي تركيز حمض بول مرتفع	0.78 0.91	0.2 0.15	4	<0.0001
الشحوم الثلاثية (مغ/دل)	تركيز حمض بول طبيعي تركيز حمض بول مرتفع	366 423.6	112 138	2.72	0.007
الكوليسترول الكلي (مغ/دل)	تركيز حمض بول طبيعي تركيز حمض بول مرتفع	237.3 234.5	30.1 32.3	0.519	0.604
CK-MB (وحدة/ل)	تركيز حمض بول طبيعي تركيز حمض بول مرتفع	185.6 243.1	40 36.7	8.427	<0.0001

امتلك مرضى STEMI مع تركيز حمض بول مرتفع متوسط تركيز كرياتينين, متوسط تركيز شحوم ثلاثية, ومتوسط تركيز CK-MB أعلى بالمقارنة مع مرضى STEMI مع تركيز حمض بول طبيعي ($P<0.05$).

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسّط تركيز الكوليسترول الكلي بين مرضى STEMI مع تركيز حمض بول مرتفع أو طبيعي ($P>0.05$).

❖ نتائج إيكو القلب

يوضّح الجدول (14) مقارنةً لمتوسّط نتائج إيكو القلب بين مجموعتي البحث

الجدول (14): مقارنة متوسّط نتائج إيكو القلب بين مجموعتي البحث

النتائج	الجموعة	المتوسّط	الانحراف المعياري	t-test	P-value
LVEDd (مم)	تركيز حمض بول طبيعي تركيز حمض بول مرتفع	52.1 53.9	4.9 5.1	2.07	0.04
LVEF (%)	تركيز حمض بول طبيعي تركيز حمض بول مرتفع	58.7 55.4	9.3 10	1.79	0.049

امتلك مرضى STEMI مع تركيز حمض بول مرتفع متوسط قطر بطين أيسر بنهاية الانبساط (LVEDd) أكبر, ومتوسط كسر قذفي للبطين الأيسر (LVEF) أخفض بفارق هام إحصائياً بالمقارنة مع مرضى STEMI مع تركيز حمض بول طبيعي (P= 0.04) (P=0.049) على التوالي.

يوضّح الجدول (15) توزّع مرضى البحث حسب قيمة الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF).

الجدول (15): توزّع مرضى البحث حسب وظيفة البطين الأيسر

المجموعة	LVEF		X^2-test	p-value
	> 50% (60 مريض)	≤ 50% (90 مريض)		
تركيز حمض بول طبيعي	(%31.4) 32	(68.6) 70	9.88	0.001
تركيز حمض بول مرتفع	(%58.3) 28	(41.7) 20		

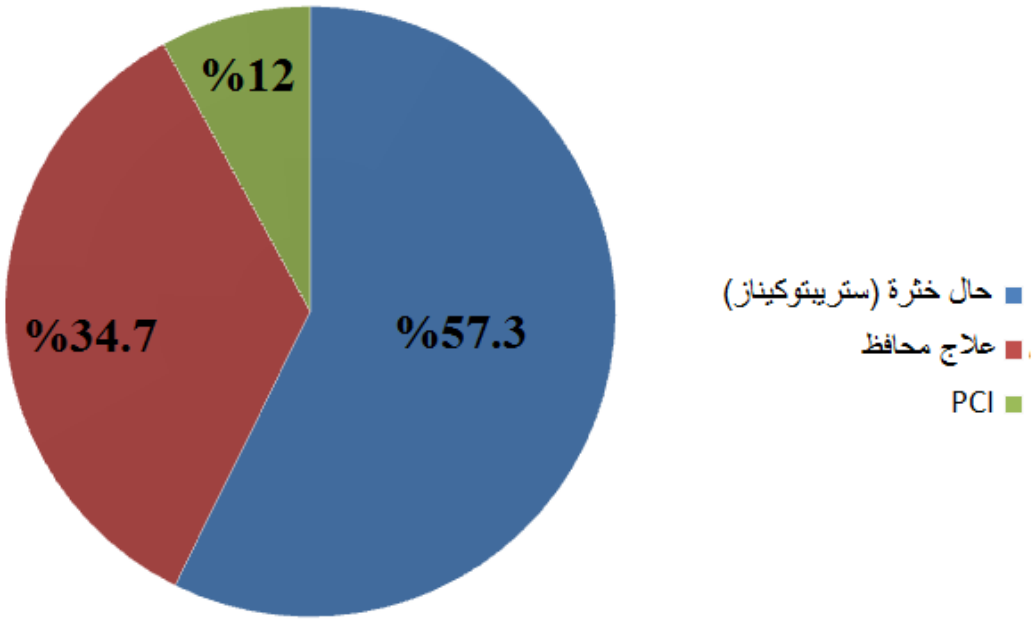
امتلك مرضى STEMI مع تركيز حمض بول مرتفع نسبة مرضى مع LVEF منخفض (LVEF < 50%) أكثر بفارق هام إحصائياً بالمقارنة مع مرضى STEMI مع تركيز حمض بول طبيعي (P= 0.001).

❖ توزّع المرضى حسب إجراءات تدبير STEMI

يوضّح الجدول (16) والشكل (18) توزّع مرضى البحث حسب إجراءات تدبير STEMI.

الجدول (16): توزّع مرضى البحث حسب إجراءات تدبير STEMI

الإجراء	العدد	النسبة المئوية
حال خثرة (ستريبتوكيناز)	86	%57.3
علاج محافظ	52	%34.7
PCI	12	%8



الشكل (18): توزّع مرضى البحث حسب إجراءات تدبير STEMI

❖ فترة الاستشفاء

بلغ متوسّط مدّة الاستشفاء لجميع مرضى البحث 7.1 ± 3 يوم . يوضّح الجدول (17) مقارنةً لمتوسّط مدّة الاستشفاء بين مجموعتي البحث.

الجدول (17): مقارنة متوسّط فترة الاستشفاء بين مجموعتي البحث

الجموعة	متوسّط فترة الاستشفاء (يوم)	الانحراف المعياري	t-test	P-value
تركيز حمض بول طبيعي	6.8	2.7	1.02	0.309
تركيز حمض بول مرتفع	7.3	3		

تمّت مقارنة المتوسطين الحسابيين باستخدام اختبار ت – ستودنت وكانت نتيجة الاختبار t=1.02 ودلالته الإحصائية (P=0.309), أي يمكن القول لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسّط مدّة الاستشفاء بين مرضى STEMI مع تركيز حمض بول مرتفع ومرضى STEMI مع تركيز حمض بول طبيعي (P >0.05).

❖ توزّع المرضى حسب نتائج STEMI

حدثت الوفاة خلال 30 يوم من STEMI لدى 21 مريض (14%), توفي 9 مرضى (6%) خلال الاستشفاء الأولي وتوفي 12 مريض (8%) خلال 30 يوم من STEMI بعد التخريج من المستشفى.

يوضّح الجدول (18) توزّع مرضى البحث حسب نتائج STEMI.

الجدول (18): توزّع مرضى البحث حسب نتائج STEMI

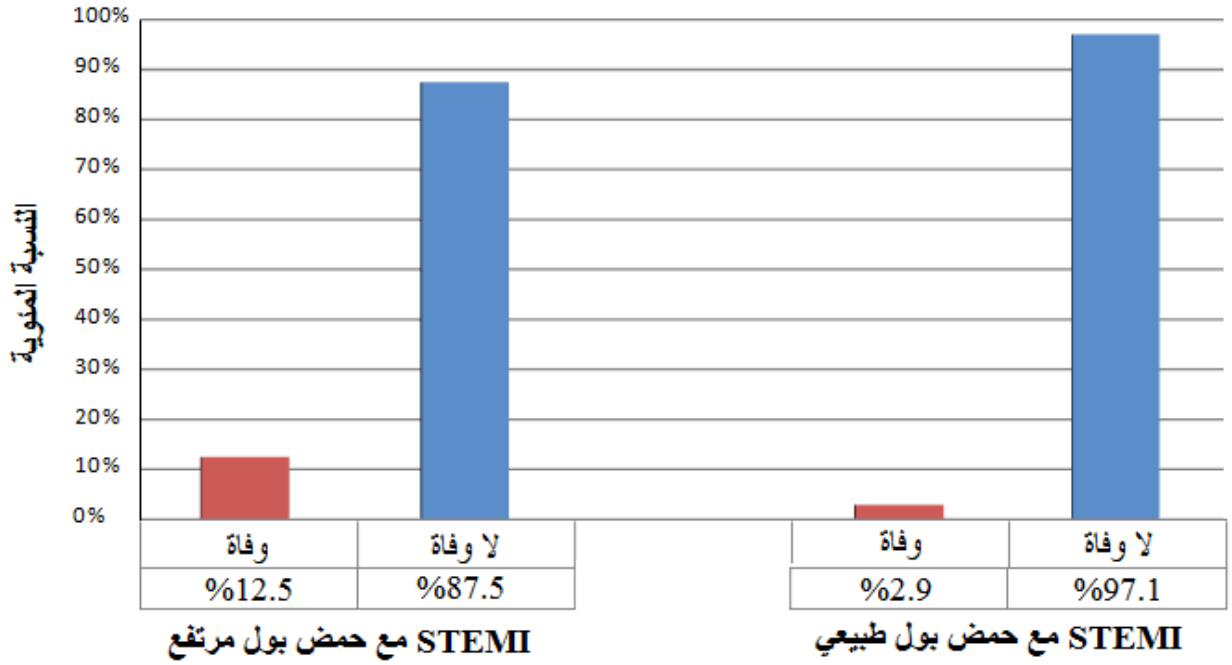
نتائج STEMI	المجموعة		X^2-test	p-value
	تركيز حمض بول طبيعي (102 مريض)	تركيز حمض بول مرتفع (48 مريض)		
وفاة ضمن المستشفى (9 مرضى)	(%2.9) 3	(%12.5) 6	5.288	0.021
وفاة خلال 30 يوم (21 مريض)	(%9.8) 10	(%23) 11	4.661	0.03

أظهر التحليل الإحصائي حدوث الوفاة خلال الاستشفاء الأوّلي لدى 6 مرضى STEMI مع تركيز حمض بول مرتفع (12.5%) أكثر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمرضى STEMI مع تركيز حمض بول طبيعي (2.9%) (P =0.021) (الشكل 19). يوضّح الجدول (19) تأثير ارتفاع حمص البول عند القبول على الوفيات خلال الاستشفاء.

الجدول (19): تأثير ارتفاع حمص البول عند القبول على الوفيات خلال الاستشفاء

المتغير	وفيات (9 مرضى)	لا وفيات (141 مريض)	نسبة الأرجحية (Odds ratio)	CI 95%	P-value
تركيز حمض بول طبيعي (102 مريض)	3 (2.9%)	99 (97.1%)	-	-	-
تركيز حمض بول مرتفع (48 مريض)	6 (12.5%)	31 (87.5%)	6.38	1.5 – 27	0.0118

يزيد ارتفاع حمض البول عند القبول من خطر حدوث الوفاة خلال الاستشفاء لدى مرضى STEMI بنسبة أرجحية 6.38, فاصل ثقة 95%: (1.5 - 27) (P=0.0118).



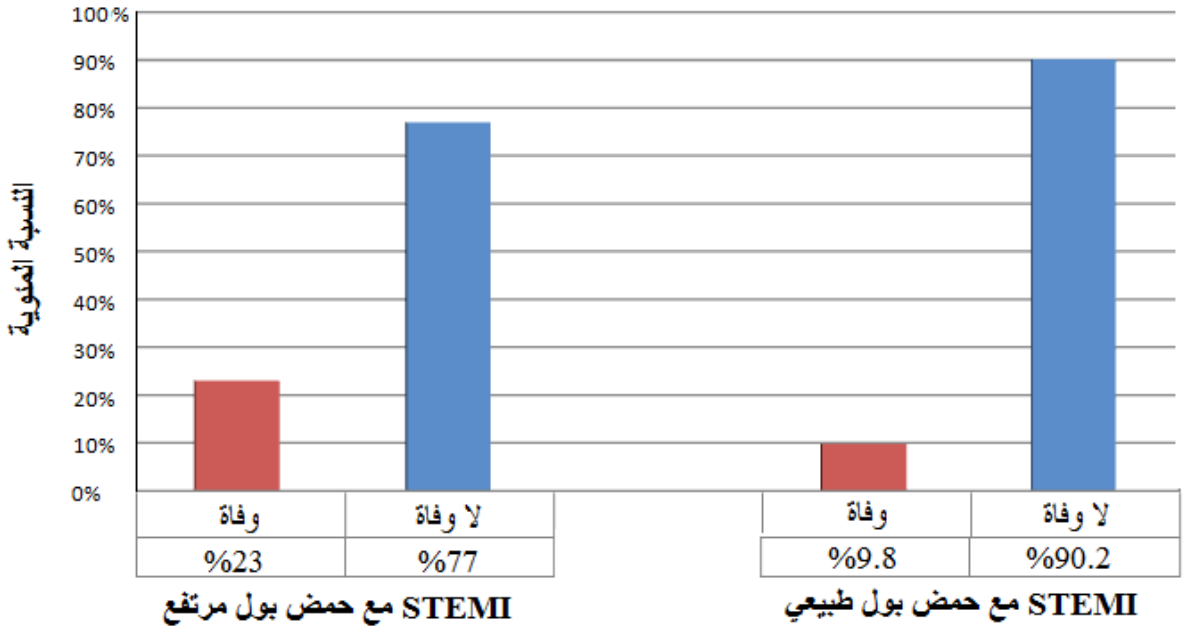
الشكل (19): نسبة وفيات مرضى STEMI خلال الاستشفاء حسب قيم حمض البول

حدثت الوفاة خلال 30 يوم لدى 11 مريض STEMI مع تركيز حمض بول مرتفع (23%) أكثر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمرضى STEMI مع تركيز حمض بول طبيعي (9.8%) (P =0.021) (الشكل 20). يوضّح الجدول (20) تأثير ارتفاع حمص البول عند القبول على الوفيات خلال 30 يوماً.

الجدول (20): تأثير ارتفاع حمص البول عند القبول على الوفيات خلال 30 يوماً

المتغير	وفيات (21 مرضى)	لا وفيات (129 مريض)	نسبة الأرجحية (Odds ratio)	CI 95%	P-value
تركيز حمض بول طبيعي (102 مريض)	(9.8%) 10	(90.2%) 92	-	-	-
تركيز حمض بول مرتفع (48 مريض)	(23%) 11	(77%) 37	2.73	1.07 – 6.9	0.035

يزيد ارتفاع حمض البول عند القبول من خطر حدوث الوفاة خلال 30 يوماً لدى مرضى STEMI بنسبة أرجحية 2.73, فاصل ثقة 95%: (1.07 – 6.9) (P=0.035).



الشكل (20): نسبة وفيات مرضى STEMI خلال 30 يوم حسب قيم حمض البول

❖ تأثير الخصائص الديموغرافية على الوفاة خلال 30 يوماً

حدثت الوفاة خلال 30 يوماً لدى 9 (9.3%) من المرضى بعمر ≥ 60 سنة, ولدى 12 مريض (22.6%) من المرضى بعمر < 60 سنة.

حدثت الوفاة خلال 30 يوماً لدى 6 مريضات (11.7% من الإناث), ولدى 15 مريض (15.1% من الذكور).

يوضّح الجدول (21) تأثير العوامل الديموغرافية على الوفاة خلال 30 يوماً.

الجدول (21): تأثير العوامل الديموغرافية على الوفاة خلال 30 يوماً

المتغير	وفيات (21 مرضى)	لا وفيات (129 مريض)	نسبة الأرجحية (Odds ratio)	CI 95%	P-value
العمر ≥ 60 سنة (97 مريض)	9 (9.3%)	88 (90.7%)	-	1.1 – 7.32	0.028
العمر < 60 سنة (53 مريض)	12 (22.6%)	41 (77.4%)	2.86		
الإناث (51 مريضة)	6 (11.7%)	45 (88.3%)	-	0.48 – 3.7	0.57
الذكور (99 مريض)	15 (15.1%)	84 (84.9%)	1.33		

يزيد التقدّم بالعمر (> 60 سنة) من خطر حدوث الوفاة خلال 30 يوماً لدى مرضى STEMI بنسبة أرجحية 2.86, فاصل ثقة 95%: 1.1 – 7.32 مقارنةً بمن هم أصغر من هذا السن (P = 0.01).

لم يؤثر جنس المريض على خطر حدوث الوفاة خلال 30 يوماً لدى مرضى STEMI (P=0.57).

❖ تأثير السوابق المرضية على الوفاة خلال 30 يوماً

يوضّح الجدول (22) تأثير السوابق المرضيةعلى الوفاة خلال 30 يوماً.

الجدول (22): تأثير السوابق المرضية على الوفاة خلال 30 يوماً

المتغير	وفيات (21 مرضى)	لا وفيات (129 مريض)	نسبة الأرجحية (Odds ratio)	CI 95%	P-value
لا داء سكري (96 مريض)	(%13.5) 13	(%86.5) 83	-	0.42 – 2.8	0.829
داء سكري (54 مريض)	(%14.8) 8	(%85.2) 46	1.11		
لا ارتفاع توتر شرياني (91 مريض)	(%13.2) 12	(%86.8) 89	-	0.65 – 4.2	0.286
ارتفاع توتر شرياني (49 مريض)	(%18.3) 9	(%81.7) 40	1.66		
لا اضطراب شحوم الدم (105 مرضى)	(%10.5) 11	(%89.5) 94	-	0.95 – 6.3	0.062
اضطراب شحوم الدم (45 مريض)	(%22.2) 10	(%77.8) 35	2.44		
غير مدخن (90 مريض)	(%11.1) 10	(%88.9) 80	-	0.71 – 4.5	0.21
مدخن (60 مريض)	(%18.3) 11	(%81.7) 49	1.79		

لم يؤثر وجود سوابق داء سكري, ارتفاع توتر شرياني, اضطراب شحوم الدم, أو التدخين على خطر حدوث الوفاة خلال 30 يوماً لدى مرضى STEMI ($P > 0.05$).

❖ تأثير تصنيف Killip على الوفاة خلال 30 يوماً

حدثت الوفاة خلال 30 يوماً لدى 6 من المرضى بتصنيف Killip I-II (5.6%)

حدثت الوفاة خلال 30 يوماً لدى 15 من المرضى بتصنيف Killip III-IV (34.8%)

يوضّح الجدول (23) تأثير تصنيف Killip على الوفاة خلال 30 يوماً.

الجدول (23): تأثير تصنيف عند القبول على الوفيات خلال 30 يوماً

المتغير	وفيات (21 مرضى)	لا وفيات (129 مريض)	نسبة الأرجحية (Odds ratio)	CI 95%	P-value
Killip I-II (107 مرضى)	(%5.6) 6	(%94.4) 101	-		
Killip III-IV (43 مريض)	(%34.8) 15	(%65.2) 28	9.01	3.2 – 25.4	>0.0001

يزيد تصنيف Killip المتقدّم (III - IV) من خطر حدوث الوفاة خلال 30 يوماً لدى مرضى STEMI بنسبة أرجحية 9.01, فاصل ثقة 95%: 3.2 – 25.4 مقارنةً بمرضى تصنيف Killip (I-II) (P < 0.0001).

❖ تأثير الوظيفة القلبية على الوفاة خلال 30 يوماً

حدثت الوفاة خلال 30 يوماً لدى 14 من المرضى ذوي LVEF > 50% (23.3%)

حدثت الوفاة خلال 30 يوماً لدى 7 من المرضى ذوي LVEF ≤ 50% (7.8%)

يوضّح الجدول (24) تأثير LVEF على الوفاة خلال 30 يوماً.

الجدول (24): تأثير LVEF على الوفيات خلال 30 يوماً

المتغير	وفيات (21 مرضى)	لا وفيات (129 مريض)	نسبة الأرجحية (Odds ratio)	CI 95%	P-value
LVEF ≤ 50% (90 مريض)	7 (7.8%)	83 (92.2%)	-	-	-
LVEF > 50% (60 مريض)	14 (23.3%)	46 (76.7%)	3.6	1.35 – 9.6	0.01

تزيد وظيفة البطين الأيسر المنخفضة (LVEF > 50%) من خطر حدوث الوفاة خلال 30 يوماً لدى مرضى STEMI بنسبة أرجحية 3.6, فاصل ثقة 95%: 1.35 – 9.6 مقارنةً بوظيفة البطين الأيسر الجيدة (LVEF ≤ 50%) (P = 0.01).

المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية

هناك أدلة سريرية وتجريبية تدعم وجود علاقة بين مستويات حمض البول المصلية المرتفعة وأمراض الكلية المزمنة [80], ارتفاع التوتر الشرياني [76], والأمراض الاستقلابية [75]. وكذلك, تمّ تأكيد الآثار السلبية لارتفاع مستويات حمض البول في الدم أيضاً لدى مرضى الأمراض القلبية الوعائية الموجودة مسبقًا بما في ذلك الداء الشرياني الإكليلي, قصور القلب, والرجفان الأذيني [83]

هدفت هذه الدراسة إلى تقييم القيمة الإنذارية لمستويات حمض البول في الدم عند القبول وعلاقتها بالوفيات قصيرة الأمد (خلال 30 يوماً) في مرضى احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST (STEMI) لدى عينةٍ مأخوذةٍ بطريقة الاعتيان العشوائي البسيط من المرضى المقبولين في مستشفيات وزارة التعليم العالي بدمشق.

شمل البحث 150 مريض STEMI مشخّص بحسب معايير التعريف العالمي الثالث لاحتشاء العضلة القلبية. كانت النتيجة الرئيسية للدراسة هي وجود علاقة هامة إحصائياً بين مستويات حمض البول في الدم عند القبول والوفيات في المستشفى (P=0.021) والوفيات قصيرة الأمد (خلال 30 يوم) (P=0.03).

حدثت الوفاة خلال الاستشفاء الأوّلي لدى 6 مرضى STEMI مع تركيز حمض بول مرتفع (12.5%), ولدى 3 مرضى STEMI مع تركيز حمض بول طبيعي (2.9%). ووجدنا أنّ ارتفاع حمض البول عند القبول يزيد من خطر حدوث الوفاة خلال الاستشفاء لدى مرضى STEMI بنسبة أرجحية 6.38, فاصل ثقة 95%: (1.5 - 27) (P=0.0118).

حدثت الوفاة خلال 30 يوم لدى 11 مريض STEMI مع تركيز حمض بول مرتفع (23%), ولدى 10 مرضى STEMI مع تركيز حمض بول طبيعي (9.8%). ووجدنا أنّ ارتفاع حمض البول عند القبول يزيد من خطر حدوث الوفاة خلال 30 يوماً لدى مرضى STEMI بنسبة أرجحية 2.73, فاصل ثقة 95%: (1.07 – 6.9) (P=0.035).

إن دور حمض البول كعامل خطر لحدوث احتشاء عضلة القلب مثيرٌ للجدل. هناك الكثير من الدراسات التي تشير إلى أن فرط حمض البول هو عامل خطر للأمراض القلبية الوعائية [86].

أظهرت دراسة فرامنغهام للقلب أن حمض البول لم يكن عامل خطرٍ للأحداث القلبية الوعائية [87]، وبالتالي فإن معظم المجتمعات الطبية لم تعتبر مستوى حمض البول المصلي عامل خطر للأمراض القلبية الوعائية. في عام 2007, خلصت دراسة (Homayounfar et al) [87] في إيران والتي شملت 2218 مريض احتشاء عضلة قلبية حاد إلى أنّ مستوى حمض البول المصلي لم يكن علامة تنبؤية مستقلة للوفيات داخل المستشفى.

بالمقابل, هناك العديد من الدراسات التي أظهرت أن حمض البول يمكن أن يكون علامة للإنذار السيء في مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد.

وجدت دراسة (Omidvar et al) [88] في إيران عام 2012 والتي شملت 184 مريض STEMI (129 ذكر, 55 أنثى) أن ارتفاع حمض البول في المصل قد ترافق مع معدّلٍ أعلى للوفيات في المستشفى والوفيات قصيرة الأمد (خلال 30 يوماً) لدى المرضى الذكور وليس النساء, حيث أظهر التحليل متعدّد المتغيرات نسبة أرجحية 15.23 للوفيات داخل المستشفى, ونسبة أرجحية 3.76 للوفيات قصيرة الأمد (خلال 30 يوماً) لدى المرضى الذكور مع ارتفاع حمض البول, وفسروا عدم وجود علاقة بين فرط حمض البول والوفيات قصيرة الأمد لدى مريضات STEMI بالعدد المنخفض للمرضى.

في دراسة (Chen et al) [89] في الصين عام 2012, والتي شملت 502 مريض STEMI, ترافقت المستويات المصلية المرتفعة من حمض البول مع وفيات في المستشفى (12.6%) أكثر بفارق هام إحصائياً من مرضى المستويات الطبيعية لحمض البول (6%).

في تحليل تلوي عام 2017 (Xu et al) [90] تمّ اشتمال 13 دراسة بمجموع 9371 مريض احتشاء عضلة قلبية حاد, أظهر التحليل أنّ مستويات حمض البول المصلية المرتفعة قد زادت من خطر الوفيات على المدى القصير (خطر نسبي 3.09) وعلى المدى المتوسط/الطويل (خطر نسبي 2.32).

أظهرت دراسة (M. Abdellatif et al) [91] في مصر عام 2019 والتي شملت 150 مريض STEMI جميعهم خضعوا لـ PCI أنّ المستويات المرتفعة من حمض البول عند القبول قد ترافقت مع وفيات في المستشفى أعلى ووفيات خلال 3 أشهر أعلى بالمقارنة مع المرضى بدون ارتفاع حمض البول.

لتوضيح كيف يلعب حمض البول دوراً كمشعرٍ إنذاريّ في احتشاء العضلة القلبية المترافق مع ارتفاع القطعة ST, يرتفع إنتاج حمض البول بالترافق مع زيادة نشاط xanthine oxidase. أثناء اصطناع حمض البول، هنالك إنتاج لأنواع الأكسجين التفاعلية (ROS), وبالتالي، قد يكون حمض البول مؤشراً سريرياً بسيطاً ومفيداً للشدّة التأكسدية الزائدة [73]. يُعد توليد الجذور الحرة للأكسجين أحد الآليات المحتملة المشاركة في ظاهرة عدم إعادة الجريان أثناء علاج إعادة التروية. من ناحيةٍ أخرى، يرتبط فرط حمض البول بانخفاض إنتاج أكسيد النيتريك وسوء الوظيفة البطانية الداء القلبي الوعائي المجهري والالتهاب الموضعي [92].

قد يرتبط فرط حمض البول أيضاً بضعف إطراح حمض البول الناجم عن انخفاض النتاج القلبي ونقص الأكسجة في الأنسجة.

في دراستنا, كان العمر المتقدّم (> 60 سنة) عامل خطر حدوث الوفاة خلال 30 يوماً بنسبة أرجحية 2.86, زاد تصنيف Killip المتقدّم (III - IV) من خطر حدوث الوفاة خلال 30 يوماً لدى مرضى STEMI بنسبة أرجحية 9.01, وزادت وظيفة البطين الأيسر المنخفضة (LVEF < 50%) من خطر حدوث الوفاة خلال 30 يوماً لدى مرضى STEMI بنسبة أرجحية 3.6.

ترافق مرضى STEM ذوي مستوى حمض البول المرتفع مع عوامل الخطر السابقة المؤثرة في الوفيات (العمر المتقدم, تصنيف Killip أكثر تقدما, ووظيفة قلبية أكثر انخفاضاً).

في دراستنا امتلك مرضى STEMI مع تركيز حمض بول مرتفع اضطراباً في شحوم الدم بنسبة 47.9% أكثر من مرضى STEMI مع تركيز حمض بول طبيعي (21.6%) وبفرقٍ ذي دلالة إحصائية (P=0.001). كذلك كان متوسط تركيز الشحوم الثلاثية لدى مرضى STEMI مع تركيز حمض بول مرتفع أعلى بالمقارنة مع مرضى STEMI مع تركيز حمض بول طبيعي (P<0.05).

أظهرت الدراسات الوبائية أن مستوى حمض البول المصلي يتأثر بالعديد من العوامل، ويرتبط ارتباطاً وثيقاً باستقلاب الدهون. غالباً ما يرتبط فرط حمض البول في الدم باضطراب شحوم الدم، وخاصة ارتفاع شحوم الدم الثلاثية [93] [94].

أظهرت دراسة (Chen et al) [89] نتائج مماثلة لنتائجنا, حيث وجدت علاقة ارتباط خطي إيجابية هامة إحصائياً بين تركيز حمض البول وتركيز الشحوم الثلاثية (r=0.11, P=0.018). كان متوسط تركيز الشحوم الثلاثية لدى مرضى STEMI مع تركيز حمض بول مرتفع أعلى بالمقارنة مع مرضى STEMI مع تركيز حمض بول طبيعي

أظهرت دراسة (Hajizadeh et al) في إيران عام 2016 كذلك ترافقاً هاماً إحصائياً بين ارتفاع تركيز حمض البول في المصل وارتفاع تركيز الشحوم الثلاثية [95].

لم يتمّ فهم آلية العلاقة الوثيقة بين مستوى حمض البول المصلي واستقلاب الدهون تماماً. قد تشمل عيوباً وراثيةً واستقلابيةً، ما يعني اضطرابات استقلابية للدهون إلى جانب اضطرابات استقلاب البيورين. وفي الوقت نفسه، يمكن أن تتأثر الشرينات الواردة والصادرة للكبيبات عند حدوث اضطرابات استقلاب الدهون، مما يؤدي إلى تضيق أو انسداد الشرايين وإطراح حمض البول عبر الكلية.

في دراستنا حدثت الوفاة خلال 30 يوماً لدى 6 من المرضى بتصنيف Killip I-II (5.6%), وحدثت الوفاة خلال 30 يوماً لدى 15 من المرضى بتصنيف Killip III-IV (34.8%) وأظهر التحليل الإحصائي أنّ تصنيف Killip المتقدّم (III - IV) يزيد من خطر حدوث الوفاة خلال 30 يوماً لدى مرضى STEMI بنسبة أرجحية 9.01. في كل من فئة Killip (class III) و (class IV), كانت نسبة المرضى مع تركيز حمض بول مرتفع أعلى بفارق هام إحصائياً مقارنةً ببقية الفئات (P =0.00023) (P=0.002) على الترتيب.

أظهرت دراسة (Hajizadeh et al) [95] كذلك ترافقاً هاماً إحصائياً بين ارتفاع تركيز حمض البول في المصل وارتفاع تصنيف Killip. كذلك خلصت دراسة (M. Abdellatif et al) [91].

في دراستنا، كان قطر البطين الأيسر بنهاية الانبساط (LVEDd) أكبر بشكل هام إحصائياً في مرضى STEMI مع فرط حمض البول مقارنة بالمرضى مع حمض بول طبيعي (53.9 ± 5.1 مقابل 52.1 ± 4.9) (P=0.04).

كان الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) أقلّ بشكلٍ هام إحصائياً في مرضى STEMI مع فرط حمض البول مقارنة بالمرضى مع حمض بول طبيعي (55.4 ± 10 مقابل 58.7 ± 9.3) (P=0.049)، وكانت نسب المرضى مع LVEF < 50% أعلى بشكل هام إحصائياً في مجموعة فرط حمض البول مقارنة بالمرضى مع حمض بول طبيعي (58.3% مقابل 31.4%) (P=0.001).

بعد STEMI، وجد أن المرضى مع فرط حمض البول في المصل أكثر عرضةً لإعادة تشكيل (Remodeling) البطين الأيسر وكذلك سوء وظيفة البطين الأيسر الانقباضية والانبساطية وبالتالي زيادة الاختلاطات الهامة. يُعتقد أيضاً أن فرط حمض البول يزيد من الشدّة التأكسدية وينشّط السيتوكينات الالتهابية، بينما يحفز موت الخلايا المبرمج في عضلة القلب ، ثم يعزز إعادة تشكيل عضلة القلب.علاوة على ذلك، قد يسبب AMI نقص أكسجة في الأنسجة ونقص تروية، مما قد يعزز دور xanthine oxidase والشدّة التأكسدية, وبالتالي ترتفع مستويات حمض البول بدورها. أخيراً، تتشكّل حلقة مفرغة تسوء فيها وظيفة القلب [96].

من المعروف أنّ فرط حمض البول هو مشعر جيد لقصور القلب والوفاة في المرضى بعد AMI. بالمقارنة مع واسمات مثل الببتيد الدماغي المدر للصوديوم والبروتين التفاعلي C، والتي استخدمت على نطاق واسع في تقييم إنذار AMI [97] ، ولكن ما تزال إمكانية أن يكون مستوى حمض البول مشعراً مستقلًا لقصور القلب والموت بعد احتشاء العضلة القلبية بحاجةٍ إلى تأكيد من خلال مزيد من الدراسات.

في الختام، على الرغم من وجود مشعرات حيوية أخرى مرتبطة بزيادة مخاطر الوفيات لدى مرضى STEMI ، فقد دعمت دراستنا أن مستوى حمض البول في المصل يمكن أن يكون مشعرًا حيوياً مهمًا آخر للوفيات قصيرة الأجل.

تماك هذه الدراسة بعض العيوب. قد يتمثل العيب الرئيسي لهذه الدراسة في قلة عدد المرضى. أيضاً، لم نقارن انتشار استخدام الأدوية مثل مدرات البول الثيازيدية أو الأدوية المعتادة الأخرى التي يمكن أن تغير مستوى حمض البول بين مجموعاتنا.

الاستنتاجات

1- تترافق المستويات المصلية المرتفعة من حمض البول مع خطر حدوث الوفاة خلال الاستشفاء لدى مرضى STEMI بنسبة أرجحية 6.38

2- تترافق المستويات المصلية المرتفعة من حمض البول مع خطر حدوث الوفاة خلال 30 يوماً لدى مرضى STEMI بنسبة أرجحية 2.73

3- يزيد التقدّم بالعمر (> 60 سنة) من خطر حدوث الوفاة خلال 30 يوماً لدى مرضى STEMI بنسبة أرجحية 2.86.

4- يزيد تصنيف Killip المتقدّم (III - IV) من خطر حدوث الوفاة خلال 30 يوماً لدى مرضى STEMI بنسبة أرجحية 9.01

5- تزيد وظيفة البطين الأيسر المنخفضة (LVEF < 50%) من خطر حدوث الوفاة خلال 30 يوماً لدى مرضى STEMI بنسبة أرجحية 3.6

6- يملك مرضى STEMI مع تركيز حمض بول مرتفع متوسط عمر أكبر من مرضى STEMI مع تركيز حمض بول طبيعي بفارق هام من الناحية الإحصائية.

7- يملك مرضى STEMI مع تركيز حمض بول مرتفع اضطراباً في شحوم الدم أكثر من مرضى STEMI مع تركيز حمض بول طبيعي وبفرقٍ ذي دلالة إحصائية.

8- يملك مرضى STEMI مع تركيز حمض بول مرتفع متوسط تركيز كرياتينين, متوسط تركيز شحوم ثلاثية, ومتوسط تركيز CK-MB أعلى بالمقارنة مع مرضى STEMI مع تركيز حمض بول طبيعي.

9- يترافق مرضى STEMI مع تركيز حمض بول مرتفع مع تصنيف Killip أعلى

10- يملك مرضى STEMI مع تركيز حمض بول مرتفع متوسط قطر بطين أيسر بنهاية الانبساط (LVEDd) أكبر, ومتوسط كسر قذفي للبطين الأيسر (LVEF) أخفض بفارق هام إحصائياً بالمقارنة مع مرضى STEMI مع تركيز حمض بول طبيعي

التوصيات

1- أظهر المستوى المصلي لحمض البول أنّه يملك دوراً إنذارياً في STEMI وفي توقع الوفيات قصيرة الأمد (خلال الاستشفاء وخلال 30 يوماً من القبول), لذلك نوصي باعتماده كمشعرٍ إنذاري لدى مرضى STEMI.

2- لم نقم بدراسة العلاقة بين المستوى المصلي لحمض البول والاختلاطات القلبية أثناء فترة الاستشفاء, لذلك نوصي في المستقبل بإجراء دراساتٍ تتناول هذا الجانب.

3- نوصي بإجراء دراسات في المستقبل تبحث في تأثير استخدام الأدوية المضادة لفرط حمض البول على الإنذار.

المراجع

1. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36:959.
2. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). Eur Heart J 2002; 23:1190.
3. Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Eur Heart J 2002; 23:1177.
4. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. Circulation 1979; 59:607.
5. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28:2525.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. Circulation 2012; 126:2020.
7. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008 Dec. 156 (6):1026-34.
8. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al, for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Feb 23. 121 (7):948-54.
9. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart*. 2002 Aug. 88 (2):119-24.
10. Critchley J, Liu J, Zhao D, Wei W, Capewell S. Explaining the increase in coronary heart disease mortality in Beijing between 1984 and 1999. *Circulation*. 2004 Sep 7. 110 (10):1236-44.

11. Reddy KS. Cardiovascular disease in non-Western countries. *N Engl J Med*. 2004 Jun 10. 350 (24):2438-40
12. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, et al. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Aug. 20 (8):1998-2004.
13. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart*. 2004 Dec. 90 (12):1385-91.
14. Soares AAS, Tavoni TM, de Faria EC, Remalay AT, Maranhao RC, Sposito AC, et al. HDL acceptor capacities for cholesterol efflux from macrophages and lipid transfer are both acutely reduced after myocardial infarction. *Clin Chim Acta*. 2018 Mar. 478:51-6.
15. Holmes MV, Millwood IY, Kartsonaki C, et al, for the China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Lipids, lipoproteins, and metabolites and risk of myocardial infarction and stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Feb 13. 71 (6):620-32.
16. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al, for the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17. 364 (9438):937-52.
17. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). Circulation 2004; 110:e82.
18. Fujita M, Nakae I, Kihara Y, et al. Determinants of collateral development in patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 1999 Sep. 22 (9):595-9.
19. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. *Circulation*. 2013 Jul 23. 128 (4):388-400.
20. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 2007 Sep 13. 357 (11):1121-35.
21. Marban E. Myocardial stunning and hibernation. The physiology behind the colloquialisms. *Circulation*. 1991 Feb. 83 (2):681-8.
22. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. JAMA 2000; 283:3223.
23. Storrow AB, Nowak RM, Diercks DB, et al. Absolute and relative changes (delta) in troponin I for early diagnosis of myocardial infarction: Results of a prospective multicenter trial. *Clin Biochem*. 2015 Mar. 48 (4-5):260-7.
24. Storrow AB, Nowak RM, Diercks DB, et al. Absolute and relative changes (delta) in troponin I for early diagnosis of myocardial infarction: Results of a prospective multicenter trial. *Clin Biochem*. 2015 Mar. 48 (4-5):260-7.

25. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*. 2004 Mar 16. 109 (10):1223-5
26. Ellis SG, Armstrong P, Betriu A, et al, for the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events Investigators. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. *Am Heart J*. 2004 Apr. 147 (4):E16
27. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Jan 29. 127 (4):e362-425.
28. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet*. 2000 Dec 16. 356 (9247):2028-30.
29. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, et al, for the ASSENT-2 Investigators. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J*. 2001 Dec. 22 (24):2253-61.
30. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al, for the OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006 Apr 5. 295 (13):1519-30.
31. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC); Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012 Oct. 33 (20):2569-619.
32. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J*. 2007 Jul. 28 (13):1566-73.
33. White H, Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet*. 2001 Dec 1. 358 (9296):1855-63.
34. Henriksson R, Bjorklund F, Mooe T. The introduction of ticagrelor is associated with lower rates of recurrent ischemic stroke after myocardial infarction. *PLoS One*. 2019. 14 (5):e0216404.

35. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al, for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15. 357 (20):2001-15.
36. Gibson CM, Pride YB, Frederick PD, et al. Trends in reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. Am Heart J 2008; 156:1035.
37. Krumholz HM, Wang Y, Chen J, et al. Reduction in acute myocardial infarction mortality in the United States: risk-standardized mortality rates from 1995-2006. JAMA 2009; 302:767.
38. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2010; 56:254.
39. Myerson M, Coady S, Taylor H, et al. Declining severity of myocardial infarction from 1987 to 2002: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation 2009; 119:503.
40. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. Am Heart J 2008; 156:1026.
41. Tobbia P, Brodie BR, Witzenbichler B, et al. Adverse event rates following primary PCI for STEMI at US and non-US hospitals: three-year analysis from the HORIZONS-AMI trial. EuroIntervention 2013; 8:1134.
42. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. Am J Med 2011; 124:40.
43. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329:673.
44. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators, Van De Werf F, Adgey J, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Lancet 1999; 354:716.
45. Brieger D, Fox KA, Fitzgerald G, et al. Predicting freedom from clinical events in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. Heart 2009; 95:888.
46. Dunlay SM, Weston SA, Killian JM, et al. Thirty-day rehospitalizations after acute myocardial infarction: a cohort study. Ann Intern Med 2012; 157:11.
47. Law MR, Watt HC, Wald NJ. The underlying risk of death after myocardial infarction in the absence of treatment. Arch Intern Med 2002; 162:2405.

48. Bata IR, Gregor RD, Wolf HK, Brownell B. Trends in five-year survival of patients discharged after acute myocardial infarction. Can J Cardiol 2006; 22:399.
49. Yan AT, Tan M, Fitchett D, et al. One-year outcome of patients after acute coronary syndromes (from the Canadian Acute Coronary Syndromes Registry). Am J Cardiol 2004; 94:25.
50. Singh M, Reeder GS, Jacobsen SJ, et al. Scores for post-myocardial infarction risk stratification in the community. Circulation 2002; 106:2309.
51. Wang CH, Cherng WJ, Hua CC, Hung MJ. Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients after Q-wave or non-Q-wave acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1998; 82:38.
52. Canto JG, Kiefe CI, Rogers WJ, et al. Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction. JAMA 2011; 306:2120.
53. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. N Engl J Med 2004; 351:1285.
54. Narins CR, Zareba W, Moss AJ, et al. Relationship between intermittent claudication, inflammation, thrombosis, and recurrent cardiac events among survivors of myocardial infarction. Arch Intern Med 2004; 164:440.
55. Bucholz EM, Krumholz HA, Krumholz HM. Underweight, Markers of Cachexia, and Mortality in Acute Myocardial Infarction: A Prospective Cohort Study of Elderly Medicare Beneficiaries. PLoS Med 2016; 13:e1001998.
56. Becker RC, Burns M, Gore JM, et al. Early assessment and in-hospital management of patients with acute myocardial infarction at increased risk for adverse outcomes: a nationwide perspective of current clinical practice. The National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2) Participants. Am Heart J 1998; 135:786.
57. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. Am J Cardiol 1967; 20:457.
58. Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG, et al. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. Heart 2001; 86:527.
59. Betriu A, Califf RM, Bosch X, et al. Recurrent ischemia after thrombolysis: importance of associated clinical findings. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and t-PA [tissue-plasminogen activator] for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol 1998; 31:94.
60. Kanna M, Nonogi H, Sumida H, et al. Usefulness of serum troponin T levels on day three or four in predicting survival after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2001; 87:294.

61. Tapanainen JM, Lindgren KS, Mäkikallio TH, et al. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. J Am Coll Cardiol 2004; 43:757.
62. Goyal A, Spertus JA, Gosch K, et al. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. JAMA 2012; 307:157.
63. Patel MR, Mahaffey KW, Armstrong PW, et al. Prognostic usefulness of white blood cell count and temperature in acute myocardial infarction (from the CARDINAL Trial). Am J Cardiol 2005; 95:614.
64. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. Circulation 2005; 111:2042.
65. Hille. R etal "Molybdenum- containing Hydroxylases*". Archives of biochemistry and biophysics* 2005;433(1):107-16.
66. Mount et al. *The journal of pharmacology and therapeutics*. Jan 2008 vol.324.no1-7.
67. Sorensen LB. The elimination of uric in man. Scand J Clin Lab Invest (12;1960 supplement 54:1).
68. Hediger et al .Molecular physiology of urate transport.*Physiology 2*005 : 20(2);125-133.
69. Wyngaarden JB, KellyWN .Gout and Hyperuricemia ,Grune and Stratton, New York 1976.
70. Campion EW, G lynnRJ,Delabry LO. Asymptomatic hyperuricmia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. Am J Med 1987;82:421.
71. Sanchez-LozadaLG, TapiaE, Rodriguez IturbeB, et al. Hemodynamics of hyperuricemia. SeminNephol 2005;25:19.
72. Wyngaarden JB,KelleyWN,Gout and Hyperuricemia, Grune and Stratton, New York 1976.
73. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. radical causes of cancer. *Nat Rw* cancer 2004;3:276-85.
74. Bruce Z, Richarde C, Elizabeth S etal. Uric acid provides an antioxidant deficiency in humans against oxidant and radical aging and cancer: A hypothesis *Proc.Nat Acad. Sci* USA 1981;78:6858-6862.
75. Nakagawa T, Hu H etal. A cansal role for uric acid in fructose induced metabolic syndrome. *Am J of physio* 2006; 290(3):625- 631.
76. Paolo X, Giuseppe S etal. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension* 2000;36:1072-1078.
77. Herman JB, Mount FW etal. Diabetes prevalence and serum uric acid. *Diabetes* 1967;16:88.
78. Herman JB, Goldbourt U etal. Uric acid and diabetes: observations in population study. *Lancet* 1982;ii:240-243.
79. Arief T, Reyes etal. The increase in serum uric acid concentration caused by diuretics might be beneficial in heart failure. *The Eur J of Heart failure* 2005;7:401-467.

80. Brenner BM, Hostettu TA. Tubulo intestinal disease of kidney. Harrison's proinciples of internal medicine. 11th Ed. Vol 2. New York. MC Graw Hill Book Company; 1987 p 1150-6.
81. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G. The paradoxal relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. Clin Chim Acta. 2008;392:1-7.
82. Allison TG. Coronary heart disease epidemiology. In: Murphy JG , Lloyd MA, editors. Mayo clinic cardiology. 3rd edition .Rochester (MN): Mayo Clinic Scientific Press;2007.p.687-93.
83. Dania P, Nataliya M, Lana FT. Uric acid as one of the important factors in multi factorial disorders facts and controversies. *Biochemia Medical* 2012;22(1):63-75.
84. Sirisa Car, Vladamir, Trkulga et al higher serum uric acid on admission is associated with higher short term mortality poorer long term survivals after myocardial infarction. *CMJ,* 2009; 50:559- 566.
85. Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, kimura K, Miyazaki S, Yamagishi M, et al.Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction(the Japanese Acute Coronary Syndrome Study). Am J Cardiol.2005;96:489-95.
86. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. Stroke 2006;37(6):1503–7.
87. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. N Engl J Med 2008;359:1811–21
88. Homayounfar S, Ansari M, Kashani KM. Evaluation of independent prognostic importance of hyperuricemia in hospital death after acute myocardial infarction. Saudi Med J 2007;28(5):759–61.
89. Chen L, Li XL, Qiao W, Ying Z, Qin YL, Wang Y, et al. Serum uric acid in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. **World J Emerg Med** 2012; 3: 35-9. doi: 10.5847/ wjem.j.1920-8642.2012.01.006
90. Qiyao Xu, MD, Mei Zhang, MD, PHD, Iruni R. Abeysekera, MBBS, and Xiaolong Wang, MD. High serum uric acid levels may increase mortality and major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction. Saudi Med J. 2017 Jun; 38(6): 577–585.
91. Mohamed Mahmoud Mohamed Abdellatif, Ahmed Abdel-Galeel, Mohamad A. Alsherif, Salwa Demtry. Prognostic Value of Serum Uric Acid Level in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. World Journal of Cardiovascular Diseases, 2019, 9, 584-599
92. Akpek M, Kaya MG, Uyarel H. The association of serum uric acid levels on coronary blood flow in patients with STEMI undergoing primary PCI. Atherosclerosis 2011;219:334–41.
93. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Giani G, Roseman JM. Tenyear change in serum uric acid and its relation to changes in other metabolic risk factors

in young black and white adults: the CARDIA study. Eur J Epidemiol 2007; 22: 439-445.
94. Lippi G, Montagnana M, Luca Salvagno G, Targher G, Cesare Guidi G. Epidemiological association between uric acid concentration in plasma, lipoprotein (a) and the traditional lipid profi le. Clin Cardiol 2010; 33: 76-80.
95. Hajizadeh R, Ghaffari S, Salehi R, Mazani S, Aghavali S. Association of serum uric acid level with mortality and morbidity of patients with acute ST-elevation myocardial infarction. J Cardiovasc Thorac Res. 2016;8(2):56-60.
96. Hare JM, Johnson RJ. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure: insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. Circulation 2003; 107: 1951-1953.
97. Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, Yamagishi M, et al. Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction(the Japanese Acute Coronary Syndrome Study). Am J Cardiol 2005; 96: 489-495.