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

نسبة العدلات على اللمفاويات وعلاقتها مع المشعرات الالتهابية ومشعرات النخر القلبي عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة .

Neutrphil – to- Lymphcyte Ratio and Its Relatin with Markers of inflammation and Myocardial Necrosis in Patients with Acute Coronary Syndrome.

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

بإشراف

الأستاذ الدكتور

علي خدام

برئاسة

الأستاذ الدكتور

رائد ابو حرب

إعداد طالبة الدراسات العليا

د.هبة محمود العلي

العام 2019-2020

الإهداء

إلى قدوتي الأولى... ونبراسي الذي يضيء دربي...

إلى من أعطاني بلا حدود...

إلى من رفعت رأسي عالياً أفتخر به...

أبي الغالي أدامه الله ذخراً لي

إلى التي رآني قلبها قبل عينيها وحضنتني أحشاءها قبل يديها...

إلى شجرتي التي لا تذبل...

إلى الظل الذي آوي إليه في كل حين...

أمي الحبيبة ... حفظها الله

إلى من ينافس الغيث في العطايا... ويسبق الحياة في السجايا...

إلى من سار معي نحو الحلم خطوة بخطوة... بذرناها معاً وحصدناه معاً

زوجي الغالي

إلى الشموع التي تنير لي الطريق...

إلى من دعمني في كل خطوة

أخوتي الغاليين

أهدي هذا البحث العلمي

الباب الاول :القسم النظري

1- المتلازمة الإكليلية الحادة الوبائيات والانتشاروالتصنيف:

2- الفيزيولوجيا المرضية للمتلازمة الإكليلية الحادة:

3- الأسباب :

المتلازمه الاكليليه الحاده

1-الوبائيات والانتشار:

تعتبر المتلازمة الإكليلية الحادة من أكثر الأمراض التي تسبب العجز والتكلفة الاقتصادية الأعلى بين مختلف الأمراض في العالم [1]. وتعتبر من أشيع الأمراض وأخطرها وأكثرها إزماناً وتهديداً للحياة [1,2]. وفق التقديرات؛ فإن حوالي نصف الذكور وثلث الإناث في الولايات المتحدة سيتطور لديهم بعض من تظاهرات الداء القلبي الإكليلي كما يتعرض شخص كل 29 ثانية عالميا" لإحتشاء عضلة قلبية حاد، ويموت شخص بإحتشاء حاد كل دقيقة [1,2.3]يعتبر الداء القلبي الإكليلي المسبب الاول للمراضه والوفيات في الدول المتقدمة وعالميا، ، ، وفي دراسة سويدية تبين أن معدل الوقوع 66حالة لكل 100 ألف شخص سنوياويتراوح معدل الوفيات ضمن المشفى بين 6 - 14 % وهو يتأثر بعدد من العوامل:العمر-تصنيف كيليب-التأخر الزمني حتى بدء العلاج-نمط العلاج- سوابق احتشاء عضلة قلبية-الداء السكري -قصور الكلية-عدد الأوعية الاكليلية المصابة-الوظيفة الانقباضية-نمط المعالجة.

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

2-تتضمن المتلازمة الإكليلية الحادة ثلاث أمراض هي :

1- خناق صدر غير مستقر Unstable Angina

2- إحتشاء العضلة القلبية الغير مترافق مع ارتفاعST NON STEMI

3- إحتشاء العضلة القلبية المترافق مع ارتفاع الشدفةST STEMI

	STEMI	NSTEMI	UA
الخثار الشرياني	**كامل**	**غير كامل**	**غيركامل**
الاعراض السريريه	**الأعراض تأتي على الراحة وتستمر أكثر من ثلاثين دقيقة**	**أعراض خناقية قد تأتي على الراحة تستمر عادة أقل من ثلاثين دقيقة.**	**أعراض خناقية قد تأتي على الراحة تستمر عادة أقل من ثلاثين دقيقة**

التبدلات التخطيطيه	ارتفاع ST أو حصار غصن أيسر حديث	تزحل ST نحو الأسفل أو انقلاب Tاوطبيعي	تزحل ST نحو الأسفل أو انقلاب Tاوطبيعي
التربونين القلبي	+++	++	--

خناق الصدر المستقر

التعريف والالية الامراضية:

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

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

السمات الاساسية للداء الإكليلي المستقر

الآلية الامراضية : تبدلات تشريحية أو وظيفية بالشرايين الاكليلية او الدوارن المجهري

القصة السريرية: اعراض مستقرة او لا عرضي مع متلازمة اكليلية حادة احيانا

التظاهرات السريرية:

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

الوبائيات:

الداء الاكليلي المستقر متعدد العوامل ويصعب تحديد معدلات الوقوع ومعدلات الانتشار وذلك تبعا للدراسات المختلفة حيث أن التشخيص يعتمد على المقاربة السريرية.يختلف معدل الانتشار حسب العمر في كلا الجنسين فيزداد من 5 - 7%لدى النساء ذوات الاعمار بين45 و 64 إلى 10 - 12 %لدى النساء ذوات الاعمار بين ال 65 وال 85 ومن 4 - 7%لدى الرجال ذوي الاعمار بين45 و 64 الى 12 - 14 % لدى الرجال ذوي الاعمار بين 65 و 84 ، وبشكل مهم فان الذبحة أشيع لدى النساءمتوسطات الاعمار منه عند الرجال ولكن في الاعمار المتقدمة الامر معكوس3 .

التشخيص والتقييم:

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

الأعراض والعلامات:

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

السمات الاساسية لعدم الارتياح ذو المنشأ القلبي (الذبحة الصدرية)

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

الاعراض اشد مع استمرار الجهد أو زيادة شدته كما هو عند صعود منحدر او جو بارد ويزول

بسرعة عند زوال العامل المحرض. يعتبر ترقي الأعراض بعد وجبة دسمة أو صعود منحدر من المظاهر الكلاسيكية،

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

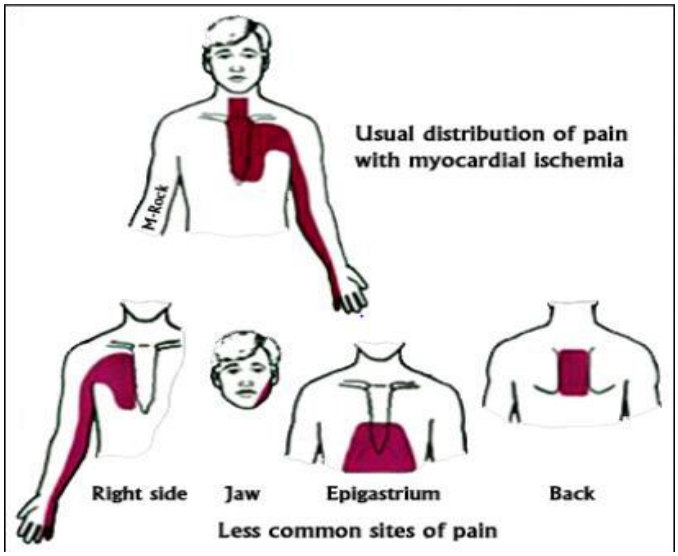
يريح النترات الشدقي أو تحت اللسان الالم الصدري بشكل سريع، ان عتبة الخناق تختلف من يوم الى يوم أو حتى ضمن اليوم نفسه.

التصنيف التقليدي السريري للالم الصدري

1- الخناق الوصفي: تتواجد فيه الصفات الثلاث التالية: عدم ارتياح خلف القص بمدة ونمط محدد_يتحرض بالجهد الفيزيائي او الشدة النفسية يخف بالراحة أو بالنترات خلال دقائق
2- الخناق غير الوصفي: فيه صفتين فقط من الصفات السابقة

3- الالم غير الخناقي **:** لا يشتمل او فيه صفة واحدة من الصفات الثلاث من الافضل ان نسأل المريض عن عدم ارتياح أكثر منه عن الم لان كثير من المرضى لا يحسون بألم،

وربما يترافق هذا الالم مع زلة تنفسية او اعراض اقل نوعية مثل التعب العام أو الاعياء او احساس حارق، حتى انه من الممكن ان تكون الزلة التنفسية العرض الوحيد للداء الاكليلي ويصعب هنا التمييز عن الامراض الرئوية.مدة عدم الارتياح قصيرة وليس أكثر من 10 دقائق في معظم الاحيان، لكن عادة لا يكون الالم الصدري الذي يستمر ثواني فقط خناقي. ويتميز أيضا بالعلاقة مع الجهد وبعض الفعاليات الفيزيائية المحددة أو الانفعالات العاطفية،



نقص التروية الصامت والاحتشاء:

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

وجد في دراسة فرامينغهام : Framingham Heart Studyأن وجود الداء السكري يضاعف الخطورة القلبية الوعائية المعدلة بالعمر مرتين عند الرجال ويضاعفه ثلاث مرات عند النساء

الداء السكري يبقى عامل خطر كبير ومستقل بالاضافه لعوامل الخطر الأخرى (العمر المتقدم– ارتفاع الضغط الشرياني – التدخين – ارتفاع الكولسترول – ضخامة البطين الأيسر)

باستخدام التعريف العريض لل CHDفإن العمر الذي يصنف عنده مرضى السكري أنهم عاليو الخطورةهو 41 سنة للرجال و 48 سنة للإناث.

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

- من الصعب سريريا اوحتى بواسطة تصوير الاوعيه الاكليليه التمييزبين مرضى UA و NSTEMI بشكل مبدئي.

- هؤلاء المرضى لديهم عادة خثرة سادة بشكل جزئي أو متقطع. هاتان المتلازمتان الإكليليتان (إحتشاء أو خناق غير مستقر) قد تأتيان بأعراض وتبدلات تخطيطية متشابهة. التظاهرات السريرية قد تتماشى مع الطبيعة الديناميكية لتشكل الخثرة و زوالها [8].

-*تخطيط القلب* يبدي مجالاً واسعاً من الموجودات تتضمن: طبيعي، تبدلات ST و Tصغرى غير نوعية وتزحل ST للأسفل وانقلاب T. كما أن ارتفاع أحد الواسمات القلبية يميز NSTEMI عن UA وله قيمة إضافية إلى جانب ECG.

التعريف:

متلازمة سريرية تعتبر جزءا من المتلازمة الاكليلية الحادة والسبب غالبا هو التصلب العصيدي ولكن ليس دائما، ويترافق مع خطر قلبي للموت القلبي والحوادث القلبية.ويعتبر خناق الصدر غير المستقر والاحتشاء بدون ارتفاع STمتلازمتين سريريتين متشابهتين من حيث الالية الامراضية والتظاهر السريري لكن مختلفتين بالشدة، حيث أن الاقفار القلبي في الاحتشاء يكون شديد لدرجة أن يسبب أذية قلبية وتحرر الخمائر القلبية مثل التربونين والكرياتنين كيناز

ويتم تشخيص خناق الصدر غير المستقر باستمراروجود الأنزيمات الواسمه للنخر القلبي ضمن الحدودالطبيعية وعدم ارتفاعها وذلك خلال المعايرة بفاصل 6 ساعات.

الالية الامراضية:

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

1- خثرة أو صمة خثارية تأتي من عصيدة متقرحة

2- انسداد ميكانيكي ناتج عن تشنج اكليلي بالشرايين الاكليلية

3- انسداد ميكانيكي ناجم عن ترقي الانسداد بالعصيدة

4- التهاب الشريان الاكليلي

5- تسلخ الشريان الاكليلي ومن الممكن أن يجتمع أكثر من سبب لدى المريض الواحد

التظاهرات السريرية:

1- يوجد 3 تظاهرات اساسية للخناق غير المستقر:
خناق الصدر على الراحة: خناق الصدر الذي يحدث على الراحة الذي يستمر أكثر من 20 دقيقة
2 - خناق الصدر حديث العهد: منذ أقل من شهرين- بشدة على الأقل 3 وفق التصنيف الكندي لخناق الصدر

3- الخناق المترقي: خناق مشخص سابقا وحاليا لدى المريض زيادة في المدة والشدة والتواتر. زيادة في شدة الخناق درجة واحدة على الاقل وفق التصنيف الكندي

التدبير: يبدا تحديد الخطوره عند هؤلاء المرضى من لحظه بدء الاعراض ومن ثم تستمر العمليه لكشف المرضى مرتفعي الخطوره لتطور الحوداث الخناقيه في المستقبل او سوء النتائج والانذار

- يفيد تحديد الخطوره في 1- اختيار مكان العنايه (وحده العنايه المشدده،وحده المراقبه ،او كمريض خارجي) 2- تحديد طريقه المعالجه سواء كانت المحافظه او التداخليه
- يتم تحديد الخطوره (منخفضه ،متوسطه’عاليه) بواسطه TIMI RISK SCOREالذي طوره ANTMANوزملاؤه .
- يرتبط ارتفاع معيار الخطر لTIMI بزياده عدد الحواث القلبيه خلال 14 يوم (الوفاة،تكررالاحتشاء ،’ نقص ترويه متكررشديد يتطلب اعاده الترويه)

يمكن تقسيمه إلى التقييم المبدئي والتدبير-العناية ضمن المشفى المبكرة-إجراءات إعادة التروية –العناية ضمن المشفى المتأخرة وتخريج المريض والعناية بعد تخريج المريض

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

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

العصيده غير المستقره

مع ازدياد اللب الشحمي للويحة وتجمع البالعات خاصة على الجانب القريب من اللمعة فانه يزداد خطر تمزق الغلاله الليفيه للعصيده وخطر التعرض لمحتويات العصيدة المؤهبة للخثار

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

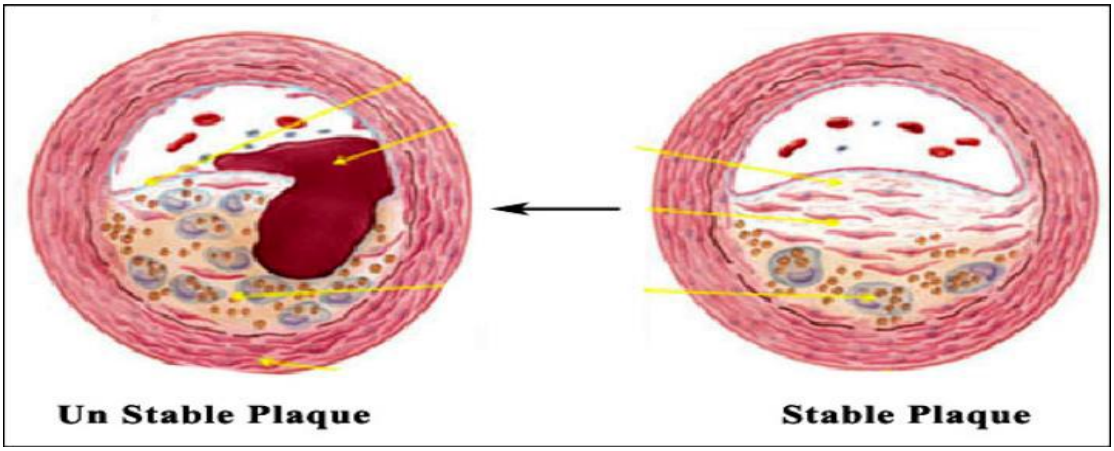
بالاضافة الى الترقق في الغلالة الليفية ودرجه الارتشاح الالتهابي فان الاوعية المغذية تزداد حوالي اربعة اضعاف في اللويحة المتمزقة

ليس من الواضح بشكل كامل لماذا تتحول الافة الاكليلية من لويحة عصيدية ليفية غير عرضية الى افة ذات خطورة عالية للتمزق مع غلالة ليفية رقيقة ولب متنخر غني بالشحم

في اللويحة غير المستقرة يشكل اللب المتنخرالغني بالشحم 30% - 50% من مساحة اللويحة الكلية بينما يشكل 20% في معظم اللويحات المستقرة

في دراسات نسيجية على عينات عصائد مستأصلة من مرضى سكريين وغير سكريين وجد أن النسيج الإكليلي عند المرضى السكريين يحتوي كميه أكبر من العصائد الغنية بالشحوم وغزو أكبر بالبالعات وهذا ما يترافق مع خطورة اكبر للتمزق

بينما اللويحات التي تتميز بنسيج ليفي كثيف وعدد قليل من الخلايا الرغوية تعتبر أكثر استقرار وأقل قابليه للتمزق



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

الدرجة الأولى	**لاتحدد بالنشاط الاعتيادي حيث أنه لا يتحرض الخناق الصدري بالمشي وصعود الدرج لكن يتحرض بالجهد الشديد أو السريع أو بالمشي المديد**
الدرجة الثانية	**تحدد بسيط بالنشاط الاعتيادي حيث أنه يتحرض الخناق الصدري عند صعود طابق أو طابقين أو بعد وجبة دسمة أو بالطقس البارد أو بالانفعال العاطفي أو مشي اعتيادي لمسافة أكثر من طابق أو عند عبور أكثر من بنائين**
الدرجة الثالثة	**تحدد واضح بالنشاط الاعتيادي حيث يتحرض الخناق الصدري عند صعود طابق واحد أو عند عبور بناء أو بنائين**
الدرجة الرابعة	**تحدد شديد و لا يستطيع المريض أن يقوم بأي مجهود ,وأحيانا الخناق على الراحة**

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

TIMI Risk Score For Patients With UA/NSTEMI

المتغير النقاط	النقاط
عمر ≥ 65 سنة	1
≥ 3 عوامل خطورة: قصة عائلية لـ CAD (رجال > 55 سنة ،نساء >65) ارتفاع ضغط شرياني داء سكري فرط كوليسترول مدخن حالي	1
استعمال أسبرين خلال آخر (7) أيام	1
أعراض شديدة/ حديثة لخناق صدر≥ نوبتي خناق صدر خلال أخر 24 ساعة	1
ارتفاع الواسمات القلبية CK-MB أو التروبونين " النوعي للقلب "	1
تزحل ST≥ 0.5 ملم للأعلى عابر لأقل من (20) دقيقة يعامل كتزحل ST للأسفل وهو عالي الخطورة، أو تزحل STللأعلى ≥ 1 ملم يضع المرضى في تصنيف وعلاج مرضى STEMI.	1
تضيق إكليلي سابق >50 %.	1

TIMI Risk Score For Patients With UA/NSTEMI

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

إحتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع ST STEMI:

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

التعريف العالمي لاحتشاء العضلة القلبية :

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

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

الالية الامراضية :

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

التظاهرات السريرية :

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

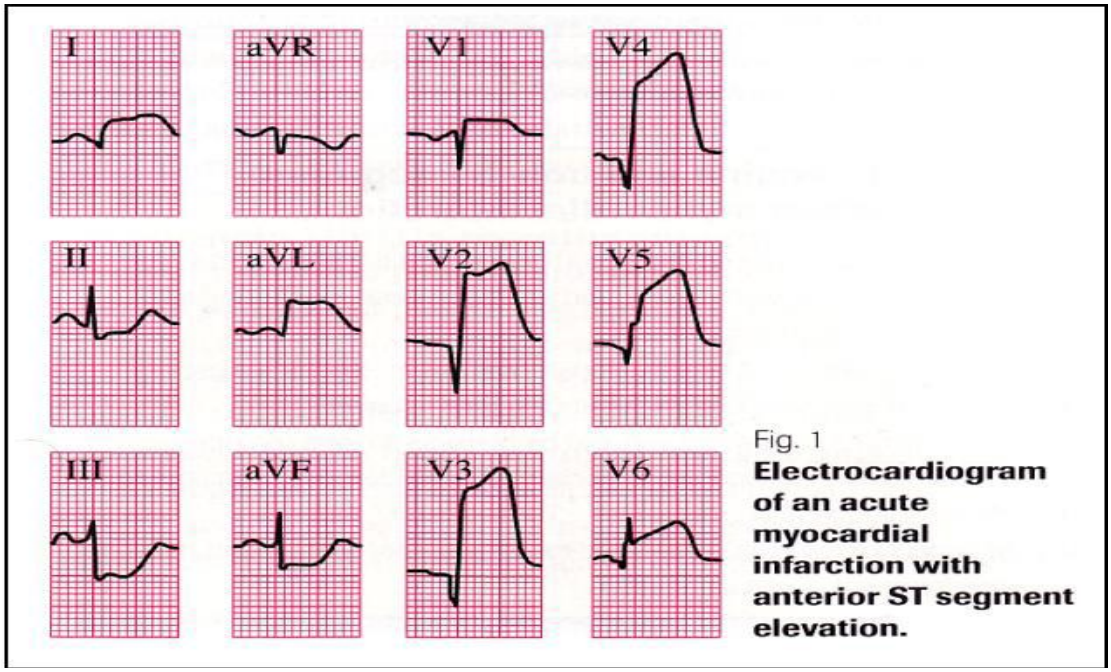


Fig. 1
Electrocardiogram of an acute myocardial infarction with anterior ST segment elevation.

الموجودات الفيزيائية :

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

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

تقييم الانذار و الخطورة عند مرضىSTEMI تصنيف كلليب وهو الأسل والأشيع - Forrester- Timi risk score

تصنيف TIMI

عوامل الخطورة	النقاط	الوفيات الباكرة (خلال 30 يوم)
العمر65-74	2	%0.8
العمر > 75	3	%1.6
HTN/DM	1	%2.2
SBP< 100	2	%4.4
HR > 100	2	%7.3
KILLIPII-IV	2	%12.4
الوزن < 67 كغ	1	%16.1
احتشاء امامي او LBBB	1	%23.4
زمن البدء بالتدبير > 4 ساعات	1	%26.8

تصنيف FORRESTER :

يعتمد على قياس المشعر القلبي و ال PCWP

الوفيات تقدر 3% class I و 9% class II و23% CLASS III و 51% CLASS IV

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

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

Killip Class	المميزات	نسبة المرضى %	نسبة الوفيات % خلال شهر
I	لا دليل على قصور قلب احتقاني	85	6
II	خراخر، JVD ,، أو S_3	13	17
III	وذمة رئة	1	40-30
IV	صدمة قلبية المنشأ	1	80-60

الجدول التالي يبين التصنيف السريري للأنماط المختلفة لاحتشاء العضلة القلبية:

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

التشريح النسيجي والفيزيولوجيا للشرايين

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

1 . الطبقة البطانية intima

2 . الطبقة المتوسطة media

3 . الطبقة الحشوية . adventitia

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

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

2 . الغشاء القاعدي. basement membrane

3 . الطبقة المرنة الداخلية internal elastic lamina

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

الطبقة المتوسطة: ذات تركيب متباين، حيث تكون رقيقة في الأوعية الموصلة مثل الأبهر وتكون عضلية في الشرايين الإكليلية. تسيطر فيها صفائح من العضلات الملساء التي ترتبط بأغشية مرنة من الطبقة المتوسطة وأيضاً بالمسافات الخلالية)تكون غنية بالإيلاستين أيضاً الحد الفاصل بين الطبقة المتوسطة والحشوية يسمى الطبقة المرنة الخارجية external elastic lamina**8**

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

تغذية الشرايين بالأوكسجين:

يغذى الشريان بشكل طبيعي في جهة ال intima بالأوكسجين المنتشر عبر الإندوثيليوم إلى الطبقة تحت البطانية subintimaفي الأجزاء الكبيرة وفي الشرايين مع سماكة جدار أكثر من

250 um فإن انتشار الأوكسجين يكون غيركافي ليغذي الطبقة المتوسطة والحشوية، لذلك فإن الاوعية المغذية للأوعية vasa vasorum تدخل إلى الطبقة الحشوية.

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

تلعب الأوعية المغذية دوراً أساسياً في تشكل اللويحات العصيدية وزيادة حجمها

3-الفيزيولوجيا المرضية للمتلازمة الإكليلية الحادة:

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

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

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

_ الفروع الإكليلية الكبيرة السطحية تحت التامورية.

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

-الأسباب :

يعتبر التصلب العصيدي Atherosclerosis المسؤول الرئيس عن حالات المتلازمة الإكليلية الحادة، حيث تعزى حوالي 90% من حالات احتشاء العضلة القلبية الحاد إلى تشكل خثرة سادة للشريان الإكليلي المتصلب، كما يعتبر تمزق العصيدة الإكليلية هو المحرض الأهم لحدوث الخثار الإكليلي، وذلك متبوعاً بتفعيل الصفيحات وتفعيل شلال التخثر وما يرافق ذلك من حدوث تشنج وعائي إكليلي [9].

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

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

الحدثيات الباكرة للتصلب العصيدي:

التبدل التشريحي المرضي الباكر في التصلب العصيدي هو تسمك الطبقة البطانية تحت الإندوتيليوم. حيث تبدل الخلايا العضلية الملساء في الطبقة البطانية نمطها الظاهري

كما أن عوامل الخطر الكلاسيكية، خاصة ارتفاع ال LDL-C, تؤدي إلى ارتكاس التهابي في الإندوتيليوم وهو ما يسمى (تفعيل الإندوتيليوم) حيث أنه وبشكل طبيعي يرتبط ال LDL-C بمستقبلات خاصة في الإندوتيليوم ويمر عبر الطبقة البطانية والمتوسطة إلى الأوعية المغذية واللمفية في الطبقة الحشوية. أما في حال وجود كمية أكبر من ال LDL-C فإن LDL-C الزائد يتجمع في الطبقة تحت البطانة ويرتبط بالبرتيوغليكان في المطرق خارج الخلوي.
إن ال LDL-C الجائل في الدوران يقاوم الأكسدة لكن ال LDL-C المرتبط بالبروتيوغليكان يتعرض للأنزيمات المؤكسدة لذلك ينتج لدينا LDL-C مؤكسد في الطبقة تحت البطانية وهذا الشكل المؤكسد يعتبر مركباًما قبل التهابي.ثم يقوم ال LDL-C المؤكسد بتفعيل الخلايا البطانية فتنتج جزيئات التصاق تتضمن VCAM-1 (vascular cell adhesion molecules) وشيموكينات مثل MCP-1 (mono cellular chemoprotin)

لتبدأ الخطوة الحرجة لارتباط الوحيدات الجائلة بالدوران إلى الإندوتيليوم. ثم تدخل الوحيدات التي التصقت بالإندوتيليوم إلى الطبقة تحت البطانية وتتمايز إلى بالعات. ثم تقوم البالعات تحت البطانية ببلعمة ال LDL-C المؤكسد والتي تتحول الى خلايا رغوية

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

تقوم البالعات بإنتاج سيتوكينات والتي بدورها تؤدي إلى:

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

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

-تحريض تشكيل أوعية جديدة في الطبقة المتوسطة والحشوية.

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

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

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

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

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

- وبالخلاصه فان التصلب العصيدي يصيب الشرايين الكبيرة والمتوسطة بالحجم، ويتصف بالصفات التالية :

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

إن تراكم هذه المواد العصيدية يؤدي إلى :

- تشكل الصفائح العصيدية.

- انسداد لمعة الشريان (بشكل حاد أو مزمن).

- اضطرابات في جريان الدم.

- نقص في تأمين وصول الأوكسجين إلى الأعضاء الهدف

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

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

1- الاستجابة الموضعية المختلفة للأذية التي تسببها عوامل الخطر.

2- الضغط الهيموديناميكي على الفروع والانقسامات قد يزيد من سوء وظيفة الإندوثيليوم الناتجة عن التأثيرالميكانيكي، كما أن الاستجابة لسوء الوظيفة تلك قد يكون مختلفاً بسبب الاختلافات في كثافة الأوعية المغذية.

3- الجريان المضطرب في مثل هذه الأماكن قد ينقص أيضاً من ترابط الخلايا.

4- اختلافات في تعبير المورثة والارتكاس الالتهابي مما قد يؤثر على تركيز عوامل النمو وجزيئات الالتصاق

تعداد الكريات البيض :86

المجال الطبيعي لتعداد الكريات البيض عند البالغين و 4500-11000 كرية في الميكرو ليتر

الحالات التي تؤدي إل ارتفاع الكريات البيض :

- الانتانات (جرثومية – فيروسية – فطرية)
- الحالات الالتهابية التهاب أوعية أمراض مناعية)
- الابيضاضات وأمراض النقي التكاثرية .

- التفاعلات التحسسية .
- حالات الشدة والجهد الفيزيائي.
- الحمل .

الحالات التي تترافق مع انخفاض الكريات البيض :

- فشل نقي العظام
- عوز فيتامين b12.
- الأمراض المناعية الذاتية .
- بعض الانتانات وخاصة الايدز .

القيمة الإنذارية لمستوى الكريات البيض عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة :

لوحظ في السنوات الأخيرة أدلة متزايدة تدعم وجود دور للآلية الالتهابية في تطور التصلب العصيدي وفي الالية الامراضية للتخثر في الدوران الاكليلي .

حيث أظهرت الدراسات أن ارتفاع الكريات البيض يترافق مع ارتفاع نسبة حدوث الامراض القلبية الوعائية ومع زيادة نسبة الوفيات .

والدراسات الحديثة دعمت القيمة الانذارية لتعداد الكريات البيض كعامل تنبؤي لتطور قصور القلب والموت على المدى القريب والبعيد بعد حدوث المتلازمة الإكليلية الحادة وبشكل خاص بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد .

استجابة الطور الحاد :88

من المعلوم أن الاخماج ،الرضوض ، الأفعال الالتهابية وبعض الأورام الخبيثة تحدث مجموعة من استجابات الثوي يطلق عليها بمجموعها استجابة الطور الحاد .إن هذه التبدلات تترافق مع تبدلات استقلابية وصفية كتركيب البروتين الكبدي ولكن بالتحري الدقيق يتبين أن هذه التبدلات تحدث كذلك في عدة أجهزة أخرى بما في ذلك اضطراب الوظيفة الدموية والغدية والمناعية .

وأخذت هذه التبدلات صفتها الحادة لأن معظمها يشاهد خلال ساعات أو أيام من بدء الخمج او الاذية وإن كان بعضها قد يشير إلى مرض مزمن .

ويتضمن الطيف الكامل لهذه الاستجابة زيادة ملموسة في تركيب عدة بروتينات خاصة لا يتم تكوينها في حالة الصحة أحدها هو البروتين الارتكاسي C الذي يعتبر مؤشرا لاستجابة الطور الحاد ويمكن استخدامه للدلالة على وجود المرض .

إن زيادة التراكيز المصورية من بروتينات الطور الحاد الكبدية والبروتينات السكرية والغلوبولينات هي المسؤولة عن ارتفاع سرعة التثفل وعلى الرغم من زيادة التركيز الكبدي من البروتينات إلا أن الألبومين ينفخض .

رغم أن الصورة الأكثر بروزا لاستجابة الطور الحاد تشاهد في الأخماج الجرثومية والحروق والأذيات المتعددة فإن تبدلات الطور الحاد تصادف أيضا في المرضى المصابون بالأخماج الخفية أو الأمراض المزمنة مثل الداء الرثياني أو داء كرون والعديد من أمراض المناعة الذاتية .

كما يمكن استخدام تبدلات الطور الحاد باعتبارها مؤشرا لوجود مرض صامت وكذلك بعض الخباثات خاصة سرطانة الخلية الكلوية وداء هودجكن .

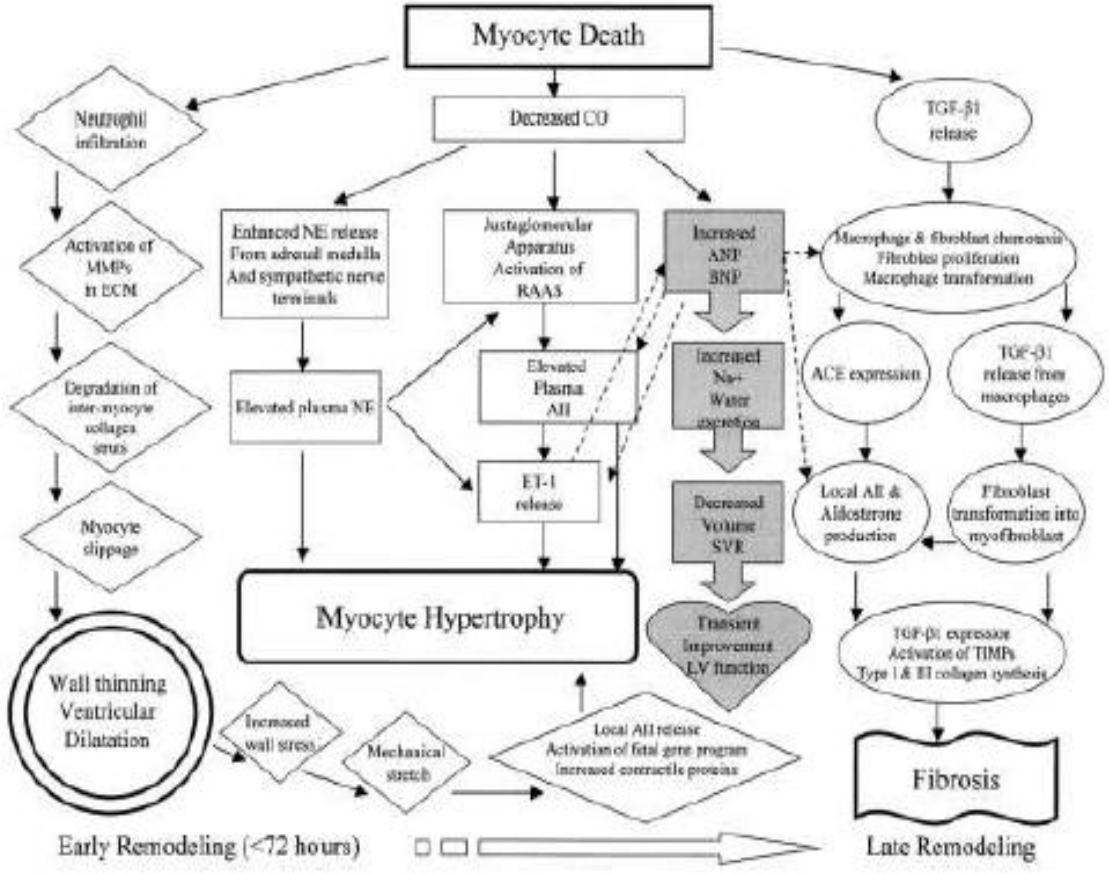
تمتلك استجابة الطور الحاد صفة مميزة هي أنها استجابة معممة للثوي بغض النظر عن الطبيعة الموضعية أو الجهازية للمرض المحرض .

وأن المكونات المختلفة لهذه الاستجابة تبقى ذاتها على الرغم من اختلاف العمليات المرضية التي تحرضها فعلى سبيل المثال ترتفع المستويات المصلية لعدة بروتينات الطور الحاد في أمراض مختلفة مثل احتشاء العضلة القلبية ،كسور العظام أو ذات الرئة الجرثومية .

دور الالتهاب في إعادة القولبة:
تتصف الآلية الإمراضيةٌ لإعادة القولبة بكونها معقدة ومتعددة العوامل، وتشكل الاستجابة الالتهابية التاليةٌ للنخر الخلوي أحد أهم ركائزها حيثٌ أن السيتوكينات الالتهابية المتحررة بنتيجة الاحتشاء تلعب دورا مخربا للخلايا العضلية القلبية وللألياف الداعمة الموجودة بين هذه الخلايا وبالتالي تسهم في حدوث سوء وظيفة البطين.

نسبة العدلات على اللمفاويات [86]
عُد ارتفاع تعدادالكريات البيض في الدم المحيطي أحد المشعرات الالتهابية الأساسية والمستخدمة على نطاق واسع بسبب توفرها ورخص ثمنها، وتشكل العدلات النسبة الأكبر من الكريات البيض في الدم المحيطي. يترافق احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع الكريات البيض في الدم المحيطي على حساب العدلات .
ينجم عن السيتوكينات الالتهابية وتفعيل المحور الوطائي النخامي الكظري بسبب الشدة حدوث نقص في تعداد اللمفاوياًت في الدم المحيطي.
وقد ظهرت حديثا نسبة العدلات للمفاويات المرتفعة كمؤشر التهابي إنذاري لدى مرضى قصور القلب والحوادث القلبية الوعائية بشكل يفوق القدرة الإنذارية لارتفاع تعداد العدلات أو انخفاض تعداد اللمفاويات كلٌ على حدة .

ومن المهم تقييم فائدة استخدام نسبة العدلات للمفاويات كمشعر لحدوث تدني الوظيفة الانقباضية لدى مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد.



في السنوات الأخيرة بدأت تتظاهر بعض الأدلة على أن الالتهاب يلعب دورا هاما في إمراضية التصلب العصيدي واختلاطاته .

في الوقت الحاضر يعتبر مرض التصلب العصيدي مرضا التهابيا .الأبحاث المتراكمة حددت أن القيم المرتفعة للواسمات الالتهابية في الدم تتنبأ بنتائج غير جيدة عند مرضى التصلب العصيدي غير العرضيين ومرضى المتلازمة الاكليلية الحادة

معرفة الالية الخلوية والجزيئية للالتهاب في التصلب العصيدي لا تحسن فقط الإنذار بل تسمح بتحديد أهداف علاجية لم تتضح بعد .

الالتهاب وتشكل العصيدة :[89]

دور الالتهاب في تشكل العصيدة يتضمن عوامل خطر تقليدية مثل ارتفاع الكولسترول في الدم ،ارتفاع الضغط، السكري ، البدانة ، التدخين ، الانتانات .

هذه العوامل تسبب حدوث أذية في الجدار الشرياني وبحسب نظرية الاستجابة للأذية الموصوفة من قبل Ross فالتصلب العصيدي هو نتيجة لردة فعل التهابية وتليف تكاثري .

الاستجابة الالتهابية لا تعزز فقط بداية التصلب العصيدي بل تساهم أيضا في نمو العصيدة وترسب العوامل الخثارية .

البطانة الشريانية الطبيعية التي تكون على تماس مع الدم تقاوم التصاق الكريات البيض .

بعد تفعيل الحدثية الالتهابية خلايا البطانة تزيد جزيئات الالتصاق للكريات البيض مما يسمح باتصال وهجرة الوحيدات واللمفاويات التائية بين الخلايا البطانية إلى الجدار الخلوي .

عندما تستقر الوحيدات في الجدار الخلوي تكتسب خصائص البالعات النسيجية والخلايا الرغوية وتفرز سيتوكينات التهابية وعوامل نمو وعوامل نسيجية و Metallproteinaseses MMPs مضخمة الحدثية الالتهابية .

تتفعل اللمفاويات التائية في الجدار وتفرز سيتوكينات التهابية و TNF وانترفرون غاما مما يعزز تفعيل الوحيدات .

في اللويحات العصيدية الناضجة يلاحظ منطقتين :

القبعة الليفية الغنية بألياف الكولاجين واللب الذي يحتوي على الخلايا الرغوية والوحيدات والحطام الخلوي .

البالعات تحتشد في اللب المركزي للويحة العصيدية النموذجية حيث يمكن أن يحدث لها موت خلوي مما يشكل اللب النخري للويحة العصيدية ويحرر MMPs الذي يخرب البنى خارج الخلوية ويعزز تمزق اللويحة العصيدية مما يسمح بالتماس بين الدم والعامل النسيجي وهو Pro coagulant protein ينتج أيضا من البالعات مما يعزز الاختلاطات الصمية للويحة العصيدية .

حتى في غياب التمزقات في اللويحة السيتوكينات الالتهابية IL1-IL6-Tnf تعزز الخصائص القبل تخثرية للخلايا البطانية والعدلات وتساهم في الاختلاطات الصمية .

في الخلاصة التصلب العصيدي هو حدثية مزمنة مع تكون التهابي فعال ومستمر .

الالتهاب يلعب دور هام ليس فقط في تحفيز تشكل التصلب العصيدي بل بتعزيز نمو اللويحة العصيدية واختلاطاتها .

التحول من المتلازمة الاكليلية المستقرة إلى غير المستقرة

لا يزال من غير الواضح بقاء العديد من المرضى المصابين بداء تصلب عصيدي شديد بحالة مستقرة دون تطور متلازمة إكليلية حادة لسنوات في حين البعض الآخر يطور متلازمة إكليلية حادة كأول تظاهر لمرض القلب الإقفاري على الرغم من التصلب العصيدي لا يكون شديدا .

ولكن يلاحظ أنه في نسبة كبيرة من مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة مرتبة بفعالية التهابية يمكن ملاحظتها من خلال قياس الواسمات الالتهابية مثل CRP والعدلات حيث يلاحظ ارتفاع قيمها عند 70% من مرضى الخناق غير المستقر و100% من مرضى الاحتشاء .

الالتهاب في المتلازمة الاكليلية الحادة:

منذ عدة سنوات أظهرت الدراسات أن الالتهاب يساهم في المتلازمة الإكليلية الحادة من خلال تحفيز وتعزيز التقبض الوعائي والتخثر الموضعي .

حيث أظهرت الدراسات وجود تفعيل جهازي للخلايا الالتهابية حيث لاحظ دينرمان ارتفاع في نسبة العدلات في حين لاحظ بياسوكي انخفاض في قيمة البيروكسيداز داخل العدلات وكلا الدراستين تشير إلى تفعيل العدلات عند مرضى الخناق غير المستقر أو الاحتشاء بالمقارنة مع مرضى الخناق المستقر .

أسباب الالتهاب :

لوحظت زيادة في IL6 و CRP بعد إجراء القثطرة القلبية لمرضى الخناق غير المستقر والذين يكون لديهم ارتفاع مسبق في قيمة CRP بالتالي الوحيدات الموجودة في الدوران المحيطي عند المرضى غير المستقرين مع ارتفاع ال CRP لديهم استجابة على التنبيه الالتهابي مقارنة بمرضى الخناق المتسقر .

بالتالي فرط الفعالية لدى الخلايا الالتهابية يساهم في إحداث عدم استقرار في الشرايين الإكليلية .

كما أجريت دراسة تم من خلالها تقييم إحصائي للمكونات الخلوية في الشرايين الإكليلية وجد فيها خلايا التهابية فعالة في الشرايين التي تعرضت لحدثية احتشائية حادة .

أخيرا وجد بوفون تفعيل واسع للعدلات عبر السرير الوعائي الإكليلي عند مرضى الخناق غير المستقر .

دور العدلات في المتلازمة الإكليلية الحادة [86]

في الكائن الحي السليم، يبدأ اعتلال القلب الاقفاري باستجابة التهابية حادة يكون فيها المشارك الرئيسي الكريات البيض مفصصة النوى (PMNs).
تشير الدلائل إلى تفاقم الفعالية الالتهابية مع عودة التروية، وأن تراكم الـ PMN يمكن أن يسهم في تلف عضلة القلب، على سبيل المثال، عن طريق إطلاق الجذور الحرة المشتقة من الأكسجين والبروتياز والليوكوترين.
في النماذج التجريبية، يمكن للتداخلات التي تهدف لتثبيط PMN أن تحدث تأثيرات قلبية وقائية، وبعض هذه الاستراتيجيات تزيد الأمل في التطبيقات السريرية المستقبلية.
إن الفهم الأكبر للآليات المحدثة لأضرار عضلة القلب بوساطة PMN ضروري لتصميم نهج عقلاني يقلل من الآثار الضارة المفترضة للـPMNs المناقضة لنتائجها الإيجابية في التئام الأنسجة.
تم التعرف على علاقة الالتهاب باحتشاء عضلة القلب الحاد(AMI) منذ أكثر من 50 عاماً، ومظهر الآفات الالتهابية في المنطقة المصابة من العضلة القلبية والتي تؤخذ بشكل تقليدي لتوضح الاستجابة الفيزيولوجية لالتئام الأنسجة المصابة.
في منتصف سبعينيات القرن العشرين، تجلى إثبات التأثير المفيد لعملية الالتئام هذه بوضوح في تجربة سريرية أدّى فيها العلاج المضاد للالتهاب بجرعة عالية من **بريدنيزون** للمرضى الذين يعانون من AMI إلى العديد من حالات أم الدم البطينية وتمزق العضلات الحليمية بالقلب.
في الوقت نفسه تقريباً، تم إثبات أن نقص تروية عضلة القلب يؤدي إلى فقدان تدريجي مع الوقت لحيوية الخلايا العضلية وأن عودة التروية في وقت مبكر ينقذ الأنسجة، أي يخفض من حجم الاحتشاء ويحسن وظيفة البطين الأيسر.
في عام 1980، تبيّن أن تشكل خثرة انسدادية عصيدية في الشريان الإكليلي هو الحدث الرئيسي في تطور(AMI)، وفي الوقت الحاضر ثبت أن تسريب حالّات الخثرة للعضلة القلبية باكراً خيار للعديد من المرضى الذين يعانون من AMI.

في أواخر السبعينات، وبرغم ذلك، فقد تبين أن عودة التروية نفسها قد تساهم في إصابة عضلة القلب، وخلال العقد الماضي، غيّر مفهوم اعتلال العضلة القلبية الناجم عن عودة التروية بشكل جذري الناحية التجريبية والسريرية لاعتلال عضلة القلب الناتجة عن نقص التروية وعودتها.

وقد أشارت الأدلة مجتمعة أن نقص تروية عضلة القلب يُحدث استجابة التهابية حادة تزيد بشكل كبير من عودة التروية، وأن جزءاً كبيراً من إصابة عضلة القلب الكلي بعد نقص التروية وعودتها يعود إلى هذه التأثيرات.

يتم دمج الكريات البيض مفصصة النوى (PMNs) في الاستجابة الالتهابية الحادة للأنسجة المصابة وتمتلك القدرة على إطلاق الجذور الحرة المشتقة من الأكسجين (OFRs) عندما يتم تفعيلها عن طريق محفزات مخصصة.

وبالتالي، تعد PMNs خط الدفاع الأول للكائن الحي ضد الأمراض الغازية ولكن منذ بداية الثمانينات، تم توجيه اهتمام متزايد نحو دور PMNs كوسائط تخرّب الأنسجة في الأمراض الالتهابية.

تتجمع PMNs في إقفار العضلة القلبية وإعادة التروية تحت تأثير عوامل الجذب الكيميائي، وقد اقترحت مجموعة متزايدة من الأدلة أن PMNs تشارك في إصابة عضلة القلب بعد نقص التروية وإعادة التروية.

فهم هذه الآليات أمر بالغ الأهمية لتصميم تداخلات علاجية جديدة قادرة على الحد من الآثار الضارة المفترضة لـ PMNs دون التأثير على الإجراءات المناسبة لهذه الخلايا في التئام الأنسجة.

لا تُعطى أهمية هنا لتكوّن النقويات والنضج والحركية من نقي العظم والتجمع الهامشي لـ PMN أثناء استجابة المرحلة الحادة.

يوفر الجزء الأول من المراجعة الحالية لمحة عامة على الآليات الممكن استخدامها لتنشيط PMNs للكشف عن تأثيراتها السمية على القلب مباشرة في المختبر.

نجحت هذه المناقشة من خلال عرضها المعطيات التجريبية المتاحة بشأن العوامل المشاركة في التصاق PMN وتراكمها في عضلة القلب والتعبير عن نتائج تثبيط PMN على أذية عودة تروية العضلة القلبية.

يلخص المقطع الأخير البيانات الوبائية والسريرية التي تثبت دور PMNs في الفيزيولوجيا المرضية لأمراض القلب الإقفارية.

احتمالية السمية القلبية من PMNs

PMNs كمصدر OFRs

تحتوي PMNs على مكونات واسعة السمية للخلايا، وتظهر قدرتها على تدمير الأنسجة من خلال التأثيرات المترابطة لمكونات الحبيبات المنبعثة والمولدة لـ OFRs.

يبدأ تنشيط نظام NADPH أوكسيداز المرتبط بغشاء PMN بواسطة المحفزات الذوابة والجزيئية التي تحدث انفجاراً تنفسياً يتسم بزيادة ملحوظة في استهلاك الأكسجين الخلوي وتوليد شوارد سلبية صاعدة من فوق أوكسيد.

تتفكك شوارد فوق الأوكسيد من الناحية الكمية إلى بيروكسيد الهيدروجين، على الرغم من إمكانية تفاعل بيروكسيد الهيدروجين وشوارد فوق الأوكسيد في تفاعل **Haber-Weiss** المعدل المُحفز بالمعدن لتشكيل جذور الهيدروكسيل عالية التفاعل.

ومع ذلك، فإن معظم المحفزات التي تحرض على توليد فوق الأوكسيد بواسطة PMNs تتسبب أيضاً في إطلاق البيروكسيداز النقوي من حبيبات الآزوروفيل (حبيبات لازوردية)، وهذا الإنزيم يزيل بيروكسيد الهيدروجين بشكل فعّال عن طريق تحفيز تفاعل بيروكسيد الهيدروجين مع – Cl لتكوين حمض ناقص الكلور.
الحمض منقوص الكلور هو مؤكسد قوي قد يكلور أو يؤكسد مجموعة متنوعة من الجزيئات الهدف، ويمكن أن تؤدي تفاعلات الحمض ناقص الكلور مع الأمينات الأولية أو الأمونيا إلى الكلورامينات، وهو أيضًا من المؤكسدات حيوية.
من خلال هذه الآليات، يعتبر الحمض منقوص الكلور مسؤول بشكل أساسي عن السمية الخلوية التي تعتمد على OFR من PMNs.

تم توثيق التسمم القلبي التجريبي للـ OFRs الكيميائية والكيميائية الضوئية على نطاق واسع، وقد تجلّت السمية الخلوية لـ OFR المستمدة من PMN بشكل وافٍ في الخلايا البطانية المزروعة.
علاوةً على ذلك، تؤدي PMNs إلى زيادة الأذية الخلوية في خلايا عضلية ناقصة الأكسجة- أعيدت لها الأكسجة عن طريق آليات متغايرة، بشكل جزئي، OFRs في الشرايين المعزولة، يمكن(لـ OFR المستمدة من PMN) أن تحدث تقلصاً في الأوعية الدموية، وفي تروية القلب المعزولة، مؤديةً إلى تفاقم الخلل الوظيفي بالبطانة الوعائية الإكليلية عقب الإقفار وخفض الأداء الميكانيكي للبطين الأيسر.
واحدة من الآليات وراء خواص تقبض الأوعية من PMNs المنشطة قد تكون تعطيل أكسيد النتريك البطاني (NO) بواسطة فوق الأوكسيد المشتق من PMN.
ومع ذلك، يمكن لـ PMNs أيضاً إطلاق NO، على الرغم من وجود دلائل تشير إلى أن تحفيز PMN يؤدي إلى تعطيل تدريجي من NO المستمدة من PMN عن طريق الإطلاق المرافق لـ OFRs .
NO، قد تثبط مباشرةً نشاط PMN NADPH أوكسيداز، ومن ثم فإن الآليات الكامنة وراء تعديل النغمة الحركية بواسطة PMNs من المحتمل أن تكون معقدة.
يمكن أن تتسبب أيضاً المؤكسدات الناتجة عن PMNs المنشطة انخفاض في نقل الكالسيوم صمن الشبكة الهيولية للعضلة القلبية المعزولة، وقد يحفز بيروكسيد الهيدروجين المشتق من PMN على إطلاق مستقلبات حمض الأراشيدونيك قبل الالتهابية(مثل البروستاسكلين)من الخلايا البطانية المستنبتة.
علاوةً على ذلك، يمكن لشوارد فوق الأوكسيد أن تحدث جذب كيميائي فعال في البلازما أو بعد تخميرها بحمض الأراكيدونيك، ومن المحتمل أن شوارد الفوق أوكسيد المستمدة من PMN يمكن أن يكون لها تأثيرات مماثلة. ومن المثير للاهتمام، أن OFR المستمدة من PMN يمكنها أكسدة LDL في المختبر، وبالتالي فإن خواص

(LDL المؤكسد) المكونة للآفات العصيدية قد توفر رابطاً إضافياً بين PMNs والاعتلالات القلبية الإقفارية البشرية، على الرغم من أنه لا يُعتقد عادةً أن PMNs تلعب دورًا في الآفات العصيدية.

للقضاء على التداخل مع الآليات الأخرى، أجريت دراسات عن الأذية الخلوية المعتمدة بشكل مباشر على PMN المثبتة في النظم المختبرية، ويمثل غياب البيئة الفيزيولوجية المرضية المتكاملة حدود واضحة في هذه الدراسات.
والأهم من ذلك، أن PMNs تدمج إشارات من مستقبلات شادة ومستقبلات لصوقة قبل التحضير للإفراز.
على سبيل المثال، العديد من المحفزات الذوابة (على سبيل المثال، الببتيدات N-formylated، مكون المتممةC5a، عامل تنشيط الصفيحات [PAF]، السيتوكينات الالتهابية) بتركيزات يُرجَّح أن تتولد في الجسم الحي تؤدي إلى إطلاق قليل أو معدوم من OFRs من الـ PMNs في التعليق.
ومع ذلك، يمكن زيادة هذه الاستجابة إلى حد كبير بعد التصاقPMN بالأسطح البيولوجية، فتيلة من PMNs بواسطة وسطاء التهابات مختلفة (على سبيل المثال، عامل نخر الورم TNFو[IL-6] interleukin-6)، أو التثبيط الدوائي لتشكل لبالعات باستخدام مثبط حركية الخلايا B.
في ظل الظروف الفيزيولوجية المرضية، فإن الوسطاء الداخليين الآخرين(على سبيل المثال، عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية) قد يمنع نشاط الاندفاع التنفسي لـ PMN، ويمكن لمضادات الأكسدة التي تحدث بشكل طبيعي أن تخفف من إصابة الأنسجة المتواسط بـOFR (على سبيل المثال، كريات الدم الحمراء كانسة جيدة لـ OFRs المشتقة من PMN).
من المحتمل أن تعدل هذه الآليات التلف الخلوي المتواسط بـPMN في الجسم الحي، ويجب توخي الحذر عند الاستقراء في التأثيرات المختبرية لـPMNs لتوجيه الإجراءات الفزيولوجية المرضية.

البروتيناز المشتق منPMN

على الرغم من تركيز الاهتمام على الفعل السام للخلايا الكامن لـ PMN المؤكسد، فإن إزالة تحبب PMN أيضا تطلق أنزيمات عديدة حالة للبروتينات إلى الوسط خارج الخلوي.

إن ايلاستاز بروتيناز السيرين يتورط بشكل متناغم بالأذية النسيجية المتواسطة بالـ PMN.

بروتينازات عديدة مشتقة منPMN (متضمنة الايلاستاز) تُشحن بشحنة إيجابية بشدة، وطبيعة شحنتها الإيجابية ممكن أن تساهم في أذية الانسجة عبر التعديلات المباشرة بشحنة سطح الخلايا المستهدفة أو عبر تعزيز الربط بغشاء الخلية ومكونات المطرق خارج الخلوي.

يمكن للايلاستاز أن يحلل حشد من البروتينات في المطرق خارج الخلوي (على سبيل المثال، الايلاستين، الفيبرونيكتين، والكولاجين من النمط III و IV) والبلازما (على سبيل المثال، بروتينات المتممة وعوامل التخثر)، وعلى الرغم من أنها بشكل عام مقاومة للبروتينازات، معظم كولاجينات الأنسجة تنفسخ بسهولة بواسطةPMN كولاجيناز (ولو أن مختلف المواد المتفاعلة نوعية لأنماط الكولاجين الفردية).

بالإضافة لذلك، يمكن أن يمنع الايلاستاز وظيفة الصفيحات عبر حل بروتين غليكوبروتينات غشاء الصفيحات.

يُعتقد بوجود تآزر بين PMN ايلاستاز وبين OFRs المنتجة من PMN في الكائن الحي، منذ وجود إمكانية لدى PMN المؤكسدة بتعطيل قوة مضادات البروتينازات في البلازما والسوائل خارج خلوية.

علاوةعلى ذلك، OFR المنتجة من PMNيمكن أن تعزز تفعيل البروتينازات الكامنة المطلقة بواسطة PMNs (على سبيل المثال الكولاجيناز والجيلاتيناز).

في الخلايا البطانية المزروعة، يمكن للايلاستاز أن تعزز انفصال الخلية وتخرّب التكامل وحيد الطبقة بدون حدوث تحلل خلوي،وإن هجرة مابعد الاقفار لـPMNs عبر البطانة الدموية ممكن أن تكون معتمدة على الايلاستاز.

هناك دراسة تشير إلى أن الأذية المتواسطة بالـ PMN للبطانة المزروعة تعتمد على الفعل المؤازر للبروتياز وOFRs، ويلعب الايلاستاز دوراً في زيادة أذية إعادة الأكسجة المتواسطة بـ PMN في خلايا البطانة المزروعة أو خلايا العضلة القلبية.

انشطار جزيئات المطرق الخلالي بواسطة الكولاجيناز والايلاستاز يولّد شدف ببتيدية تكون جاذب كيميائي للوحيدات، ومن الممكن أن تستطيع هذه الالية أن تعزز تعبئة الوحيدات الى المنطقة الالتهابية في العضلة القلبية بعد الاقفار.

مستقلبات حمض الأراشيدونيك وPAF [86]

بالإضافة إلى OFRs والبروتينات، تطلق PMNs المنشَّطة العديد من الوسائط الالتهابية الأخرى مع مجال واسع من الأنشطة البيولوجية.

يحرك تحفيز الفوسفوليباز A2 بعد تنشيط PMN الدهون الغشائية ويؤدي إلى توليد منتجات 5-ليبوكسيجينازمثل اللوكوترينB4 والفسفوليبيدPAF.

استقلاب حمض الأراكيدونيك قد يستمر عبر مسارات مختلفةلأنواع مختلفة من PMNs،والسيكلوأوكسجيناز (يتواجد بكميات صغيرة في PMNs البشرية) قد يحول حمض الأراكيدونيك إلى فوق أكسيد بطاني حلقي، على سبيل المثال ثرومبوكسان A2.

علاوة على ذلك، يمكن لـ PMNs المنشط إطلاق phospholipase A2 إلى البيئة الخارجية،وبالتالي تعزيز إنتاج الايكوزانويد و PAFبواسطة خلايا أخرى، ويمكن لـ PMNs أن يحول الايكوزانويد للمعالجة في الخلايا البطانية والصفائح الدموية.

يرتفع تركيز Thromboxane-B2 في الدوران اللمفي القلبي بعد إعادة التروية التالي لنقص التروية القلبية بساعة واحدة، وتعزيز عضلة القلب المعتمد على PMN من انتاج مستقلبات الايكوزانويد (على سبيل المثال، اللوكوترين B4 والترومبوكسانB2) وقد أثبت ذلك في الجسم الحي بعد احتشاء عضلة القلب التجريبي.

بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تُنتج ليكوترينات و PAF في قلوب دارئة مروّاة بعد نقص التروية و إعادة التروية، وتنتج الخلايا البطانية البشرية PAF عند التحفيز باستخدام السيتوكينات الالتهابية (على سبيل المثال TNF)،بيروكسيد الهيدروجين، أو الثرومبين.

ومن المثير للاهتمام، أنّ تركيب PAF البطاني يزداد أيضًا عن طريق البلازمين، الستربتوكيناز أو منشط البلازمينوجين النسيجي المؤتلف.(rTPA)

اللوكوترين B4وPAFعبارة عن منشطات قوية للتأثير الكيميائي لـPMN ، والالتصاق بالخلايا البطانية، والاستقلاب التأكسدي وازالة التحبب، وقد تعمل على تضخيم إصابة الأنسجة بوساطة PMN ونفوذية الأوعية الدموية.

يمكن أن يسبب اللوكوترين C4 و D4 و E4 والثرومبوكسان A2 و PAFتضيق الأوعية التاجية وتدهور وظيفة البطين الأيسر.

بالإضافة إلى تحفيز PMNs ، تنتج PAF تكدس وإزالة تحبب الصفيحات الدموية ، ومن المرجح أن يعتمد انخفاض تدفق الشريان التاجي ووظائف القلب بواسطة PAF على منتجات الصفائح الدموية.

التصاق وهجرة PMN

جزيئات الالتصاق الخلوية

يتوسط تسرّب PMNs في الاوردة الشعرية الصغيرة اللاحقة ثلاث خطوات متتالية على الأقل:

(1) الدحرجة الأولية لل PMNs على طول البطانة.

(2) تفعيلPMN، وتعزيز التصاقPMN، وتوقف الدحرجة؛ و(3) الهجرة عبر البطانة.

يتواسط دحرجة PMN بواسطة عائلة selectin من جزيئات الالتصاق: E-selectinو-L selectinو.P-selectin

ترتبط Selectins بمحددات الكربوهيدرات ذات الصلة بـ sialyl Lewis، على الرغم من أن الهويات المحددة للارتباطات النوعية من الـselectins الفردية لم يتم تعريفها بشكل كامل.

يتم التعبير عن L-selectin بشكل أساسي على سطح PMNs ولكن يتم تبديله بسرعة بعد تنشيط PMN.

يتم التعبير عن E-selectin على الخلايا البطانية بعد التحفيز بواسطة السيتوكينات الالتهابية(على سبيل المثالTNF).

يتم تخزين P-selectin في الصفائح الدموية وأجسام Weibel-Palade للخلايا البطانية ويتم تحريكه بسرعة إلى سطح الخلية البطانية استجابةً لمحفزات التهابية مختلفة، على سبيل المثال، الثرومبين والهيستامين و.OFRs

ويلاحظ أيضاً إزاحة سريعة لكن عابرة لـ P-selectin إلى غشاء الخلية البطانية في الأوعية الدموية الدقيقة لعضلة القلب بعد نقص التروية القلبية وإعادة التروية.

بهذه الطريقة، تبدأ selectinsفي الدحرجة والربط بين PMNs المتداولة على سطح البطانة وتسهل التعرض لمختلف منشطاتPMNعلى سبيل المثال (PAF و IL-8).

في معدلات التدفق الفزيولوجي، تعزز هذه الأحداث توظيف PMN بواسطة البيئة الدقيقة المحلية وتوفر أساسًا للالتصاق الناتج عن التنشيط من خلالB2 integrins.

يتواسط الارتباط الثابت لـ PMNs إلى الخلية البطانية وتوجيه هجرة PMN عبر البطانة بواسطةPMN B2 intergrins.

تمتلك هذه البروتينات السكرية غير المتجانسة القديمة المرتبطة بالسطح سلسلة β2 شائعة (CD18)وواحدة من ثلاث سلاسل α منفصلة(CD11a، CD11b، أوCD11c).

تعبر PMNs بشكل جوهري عن B2 integrins وينتج عن المنشطات الكيميائية تنظيم CD11b / CD18بشكل سريع لكن مؤقت، وهو شرط أساسي لارتباط PMN الثابت بالبطانة والانسلال اللاحق.

ترتبط integrinsمع المستقبلات الشبيهة بالغلوبولينات المناعية على الخلايا البطانية، مايسمى جزيء الالتصاق داخل الخلوي1 (ICAM-1) والذي يشكل الرابط الأساسي لـ PMN CD11b/CD18 (Mac-1 أو Mo1).

CD11b / CD18هي أيضًا مستقبلات(C3bi(CR3 ،أحد مكونات التعطيل للمكون الثالث من المتممة C3.

ICAM-1يتم تنظيمه بواسطة تحفيز السيتوكين، وتعتمد زيادة التصاق PMN بالخلايا البطانية بعد العرض البطاني لـ OFRs أو إعادة الأكسجة على ICAM-1.

بالإضافة إلى ذلك، يتواسط تفاعل CD11b / CD18مع الأسطح البيولوجية إنتاج الـ OFR الضخم والمطوّل من قبل PMNs الملتصق استجابة للتراكيز الفزيولوجية للروابط الكيميائية، والتي هي شواد ضعيفة للغاية عند اختبارها مع PMNs في التعطيل.

من المثير للاهتمام، تم الكشف عن أشكال ذوابة لجزيئات الالتصاق الخلوية (مثل ICAM-1 و L-selectinوE-selectin)في الدم وسوائل الأنسجة، وعن طريق الاحتفاظ بالنشاط البيولوجي، قد تعدل هذه الجزيئات التفاعلات الالتهابية بشكل هام.

تعبير الخلية العضلية القلبية لـICAM-1 : أداة تحكم محتملة للإصابة المعتمدة على PMN

الخلايا العضلية القلبية البالغة المعزولة تعبر عن ICAM-1 بعد التحفيز باستخدام السيتوكينات أو اللمف القلبي التالي لنقص التروية، والتصاق PMNs بهذه الخلايا يعتمد على ICAM-1 وCD11b / CD18.

التصاق PMNs بالخلايا العضلية القلبية المنشطة للسيتوكينات يفعّل الانفجار التنفسي، مما يؤدي إلى إصابة الخلايا العضلية المؤكسدة المجزأة بشكل كبير، وفي الخلايا العضلية المعزولة المعاد أكسجتها، يبدو أن زيادة الأضرار الخلوية بوساطة PMN تعتمد أيضًا علىICAM-1.

التصاق PMN المعتمد على ICAM-1 ممكن أن يكون خطوة إجبارية لأذية مباشرة للخلايا الهدف من قبلPMNs ، ربما عن طريق التوسط لزيادة انتاج OFR المعتمد على التصاق PMN.

بالإضافة إلى هذه البيانات المختبرية، تم العثور مؤخراًعلى تحريض ICAM-1 mRNA في قلب مصاب بنقص التروية أثناء عود التروية المبكر، وعود التروية السريع المحرضة للتعبير عن ICAM-1 mRNA في المنطقة الحدودية للخلايا العضلية القابلة للحياة المحيطة بمناطق العضلة القلبية المتنخرة (بالاشتراك مع ارتشاح PMN الشديد) يشير بقوة إلى أن إصابة الأنسجة الالتهابية بواسطة هذه الآليات تلعب دورا هاما في أذية اعادة التروية القلبية في الجسم الحي.

آثار الافراز الذاتي لـNO

تناقص اطلاق NOالأساسي من الخلايا البطانية التاجية بعد نقص التروية القلبية وإعادة التروية يعزز التصاق PMNs في المختبر عبر آلية تعتمد علىCD11b / CD18 .

بالإضافة إلى ذلك، اقفار اعادة التروية وتثبيط التركيب الدوائي لـNO يزيد من التصاق PMN ومن تسرّب الألبومين المجهري، على التوالي، من خلال آليات تعتمد على ICAM-1 و.CD11b / CD18

NOقد يؤدي أيضًا إلى تخفيف تركيب PAF المحرّض بالثرومبين في الخلايا البطانية، وقد أشارت البيانات الحديثة إلى أن تثبيط تركيب NO في الخلايا البطانية المزروعة يزيد من شدة الأكسدة داخل الخلايا والتي ترتبط بالتصاق PMN المتواسط بـICAM-1 .

وبالتالي، فمن المتوقع أن NOمن الخلايا البطانية قد يتصرف بطريقة ذاتية الافراز لتنظيم مختلف آليات التصاق الخلايا البطانية.

تراكيب NO المحرضة بالسيتوكين تظهر في الخلية العضلية القلبية، وأنه من المغري توقّع أنّ NOيمكن أيضا أن تنظم التعبير عن جزيئات التصاق في هذه الخلايا.

تراكم PMN في عضلة القلب

في النماذج التجريبية، يتم تسريع تراكم PMN عن طريق اعادة التروية، وفي الكلاب، لوحظ أن أكبر معدل لتوضع PMN بعد ساعة واحدة من نقص التروية القلبية تكون في الساعة الأولى من عود التروية.

أثناء عود التروية بعد نقص التروية القلبية المستمر، يحدث تراكم PMN بشكل تفضيلي في المنطقة تحت الشغاف وقد يرتبط ذلك بحجم الاحتشاء.

ومن المثير للاهتمام، أن عود التروية بعد فترة وجيزة (على سبيل المثال، 12 دقيقة) من نقص التروية القلبية لا يرتبط على ما يبدو بتراكم.PMN

تهاجر PMNsإلى جدران الشرايين التاجية وتشير الأدلة إلى أن وجود تضيق الاكليلي التجريبي (أي، مع القضاء على استجابة فرط رد الفعل الارتكاسي) لا يمنع بشكل ملحوظ تراكم PMNأثناء عود التروية المبكر.

انسداد الأوعية الدموية الدقيقة بالـ PMN

تكون PMNs أكبر وأكثر صلابة من كرات الدم الحمراء، ويرتبط تجميع الهيكل الخلوي بعد تنشيط PMN بانخفاضات إضافية في التشوه الخلوي.

يمكن لهذه الخصائص المتعلقة بالجريان الدموي أن تعزز احتباس الـ PMNs في الشعيرات الدموية القلبية بعد نقص التروية وعود التروية، وبالتالي تشارك هذه الـ PMNsبظاهرة عدم عود التدفق.

بالإضافة إلى ذلك، من المحتمل أن يتم تعزيز الانسداد المحلي للأوعية الدموية الدقيقة القلبية بواسطة PMNs من خلال مختلف التعديلات الوعائية المجهرية التالية لنقص التروية، على سبيل المثال، تكدّسPMN، انخفاض ضغط تروية العضلة القلبية، وتنظيم نشاطات التصاق PMNs بالخلايا البطانية، بالتعاون مع انخفاض إنتاج NO من البطانة.

المتممة، الشيموكينات، وغيرها من العوامل الكيميائية

أثناء نقص التروية القلبية وعود التروية، يمكن تنشيط شلال المتممة بعد تحلل بروتينات المتممة بواسطة بروتياز العضلة القلبية أو عن طريق التفاعل بين مكون المتممة C1 وأغشية المتقدرات القلبية التي تنطلق من تمزق الخلايا العضلية.

بالاضافة لذلك، يمكن أن تُفعّل PMNs المتممة بشكل مباشر عن طريق البروتياز أو OFRs.

تم إثبات تثبيت المتممة في اقفار العضلة القلبية ويبدو أنه يرتبط بمنطقة تراكمPMNs.

تشير الدلائل إلى أن نقص التروية القلبية التجريبي يؤدي بسرعة إلى تنشيط المتممة، ويتم ابطال قدرة اللمف القلبي التالي لنقص التروية على تحفيزPMNsالمعزول عن طريق المصل المضاد لـ.anti-C5a

تمت مراجعة دور نظام المتممة في نقص تروية العضلة القلبية وعود التروية.

C5aعبارة عن جاذب كيميائي قوي لـPMN ، وانتاج C3bi على سطح الخلية البطانية في المختبر يؤدي إلى التصاق سريع لـ PMN المعتمد علىCD11b / CD18 .

في الخنازير، يؤدي تطبيق C5a داخل الاوعية الاكليلية إلى تقليل تدفق الدم الاكليلي والوظيفة الانقباضية لعضلة القلب من خلال آليات تعتمد على تراكم PMN في عضلة القلب وإنتاج thromboxane A2ولوكوترينات.

قد تكون الأوعية الدموية الاكليلية للكلاب أقل استجابة للثرومبوكسان، ويبدو أن C5a يعمل على توسيع الشرايين الاكليلية في الجسم الحي وفي .vitro.

بالإضافة إلى تجنيد وتفعيل الـ PMNs داخل العضلة القلبية التي تعاني من نقص التروية، يمكن أن تساهم المنتجات المشتقة من المتممة بشكل مباشر في إصابة عضلة القلب بآليات مستقلة عنPMN.

C3aيمكن أن تقلل من تقلص البطين الأيسر وتدفق الشريان الاكليلي في قلب خنزير غينيا المعزول، والتغيرات المماثلة، الوذمة القلبية، وإطلاق الكرياتين كيناز، قد لوحظت في قلوب الأرانب المعزولة المرواة بالبلازما البشرية (حالة اثارة تنشيط المتممة).

في دراسة حديثة، اعادة التروية مع PMNs والبلازما أو PMNs و C5a خفضت وظيفة البطين وتدفق الشريان الاكليلي بعد نقص التروية الشاملة في نموذج قلب الفئران المعزولة، في حين أن اعادة التروية مع البلازما فقط، PMNs، البلازما المنشطة بالمتممة، أو C5a فشلت في إحداث تغييرات كبيرة.

بالإضافة إلى ذلك، أشارت قياسات التحليل الطيفي بالرنين المغنطيسي الإلكتروني أن اعادة التروية مع PMNs والبلازما أدى إلى إطالة ملحوظة في مدة انتاج OFRs.

على الرغم من أنه يُعتقد أن نظام المتممة هو أحد أهم مصادر الوسطاء الالتهابية بعد نقص التروية القلبية وعود التروية، فقد تم تحديد مجموعة حديثة من عائلة السيتوكينات الكيميائية المنخفضة الوزن الجزيئي والمعروفة باسمchemokines؛ يتم إفراز الكيموكينات بواسطة عدة أنواع من الخلايا استجابة للمنبهات الالتهابية في المختبر.

تنقسم الكيموكينات إلى فصائل ألفا وبيتا على أساس وجود أو عدم وجود حمض أميني متداخل بين أول اثنين من 4 احماض سيستين محفوظة.

تختلف العائلات الفرعية في انتقائية الخلية المستهدفة، أي أن تحفز chemokines α أوC - C-Xفي المقام الأولPMNs ، في حين أنchemokinesBأو C-C تعمل في الغالب على الوحيدات، الخلايا القاعدية، الحمضات، والخلايا التائية.

على وجه التحديد، فإن تصنيع IL-8 بواسطة الخلايا البطانية بعد التحفيز بواسطة TNFأو-IL 1عبارة عن جاذب كيميائي قوي لـ PMN.

تمتلك Chemokines مواقع ربط بروتيوجليكان، ويمكن لـ IL-8 أن يحفز هجرة PMN عبر البطانة، والتبديل السريع لـL-selectin ، وتنظيم انتغرين الـPMN، ربما عن طريق توليد ممال جذب كيميائي لـ.IL-8 المرتبط بالمطرق الساكن.

يتم إطلاق عوامل جذب كيميائية أخرى لـ PMN مختلفة من العضلة القلبية بعد الاقفار، على سبيل المثال،leukotrienes وPAF والجذب الكيميائي لـPMN وتفعيله بعد نقص التروية القلبية وعود التروية من المحتمل أن يكون السبب وراء تضخيم العديد من آليات التفاعل المسببة للالتهاب، حيث يلعب العديد من الوسطاء المعنيين دور البادئ والمنتج.

<u>اختلاطات التصلب العصيدي:</u>

- التضيق الشرياني المزمن ويتظاهر بخناق الصدر المستقر والعرج المتقطع الوعائي.

- تمزق العصيدة وحدوث خثار حاد ويتظاهر سريرياً بالمتلازمات الاكليلية الحادة.

تمزق العصيدة :

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

يحدث التمزق ومن ثم الخثار الاكليلي بشكل أكبر في ساعات الصباح الباكر، خاصة في فصل الشتاء وفي فترة الكوارث الطبيعية. يعود ذلك إلى عدد من المتغيرات الفيزيولوجية المرافقة لهذه الحالات وحالات الشدة النفسية Stress، منها مستويات الادرينالين في البلازما، مستويات الكورتيزول، فعالية مفعل البلازمينوجين النسيجي، الضغط الشرياني الانقباضي وسرعة القلب عند حدوث تمزق العصيدة، تصبح المواد المحرضة للخثار Thrombogenicفي لب العصيدة الغني بالشحوم على تماس مع الدم ضمن لمعة الشريان، مما يسبب تفعيل الصفيحات و تفعيل شلال التخثر وتوليد الثرومبين [5].إن نقص إنتاج أوكسيد الأزوت والبروستاسيكلين من قبل الخلايا البطانية المريضة يحرض حدوث تقبض وعائي وتفعيل الصفيحات. كما أن السيتوكينات الالتهابية تخفض من تعبير الثرومبوموديولين على سطح الخلايا البطانية مما يزيد من إنتاج الثرومبين، كما تحرض مثبط مفعل البلازمينوجين -PAI-1 Plasminogen activator inhibitorمما يثبط حل الخثرة [5.6] .

الخثار:

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

إن تفعيل عوامل التخثر يعزز من ارتباط صفيحات اضافية مما يزيد حجم الخثرة. وهذه الحدثية تقود إلى تفعيل مستقبلات GPIIb/IIIaالصفيحية والتي ترتبط بالفيبيرينوجين وبالصفيحات الاخرى .تمنع المثبطات الداخلية امتداد الخثار بعيداً وتتضمن جهاز حل الفيبرين، والأنتي ترومبين , IIIوالبروتين Cوالبروتين , Sوسبيل العامل النسيجي المثبط. في الأذية السطحية للوعاء تدخل الكريات الحمراء إلى الخثرة بعد تشكل السدادة الصفيحية.

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

الفحص السريري:

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

الفحوص الاستقصائيه

1-الاختبارات الكيمايئية (تعداد عام-سكر صيامي -اختبار الشحوم الصيامي – الواسمات القلبيه –وظائف الكليه)
2- تخطيط القلب على الراحه
3- ايكو القلب على الراحه
4- تخطيط القلب الجوال
5- الرنين المغناطيسي القلبي
6-تخطيط القلب الجهدي(الدوائي- البساط)
7- تصوير الشرايين الاكليليه بواسطه الطبقي متعدد الشرائح
8-تصوير الشرايين الاكليليه الغازي
9- صوره الصدر

الواسمات القلبية Cardiac Biomarkers: يجب ان تقاس الخمائرلجميع المرضى الذين ياتون للاسعاف بقصه الم خناقي

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2- <u>التروبونين</u>: هناك ثلاث تحت وحدات للتربونين القلبي C - I - T يمتلك التروبونين Tو التروبونين I النوعيان للقلب متواليات حموض أمينية مختلفة عن تلك الموجودة في الأشكال العضلية الهيكلية لهذه البروتينات .

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

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

قد تبقى مستويات التربونينات القلبية مرتفعة لـ7-10 أيام بعد الاحتشاء القلبي الحاد . لكن الفترة الفاصلة بين الانسداد وارتفاع قيمها بالمصل القابلة للعيار بين 3 ـ 6 ساعات يحد من فائدتها في تشخيص الاحتشاء الحاد مع ارتفاع ST (STEMI).

اقترحت المعطيات أن عيار وحيد للتروبونين T- I بعد الاحتشاء الحاد بـ72 ساعة يمكن أن ينبئ عن حجم الاحتشاء بشكل مستقل عن إعادة التوعية.

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

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

<u>لا يوجد</u> دليل كاف لدعم استعمال : Myoglobinأو BNPأو NT Pro-BNPأو CRPلوحدها.

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

* بعد تداخل على الأوعية الإكليلية ((PCIنعتمد ارتفاع التربونين > (3) أضعاف الحد الأعلى الطبيعي. و في حال كان مرتفعاً سابقاً يمكن اعتماد ارتفاع > (20%).

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

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

الأهداف الأولية لعلاج مرضى ACSهي:

- تقليل كمية تنخر العضلة القلبية الحادث في مرضى إحتشاء العضلة القلبية الحاد AMI,وبالتالي الحفاظ على وظيفة البطين الأيسر، منع حدوث قصور القلب والحد من الاختلاطات القلبية الوعائية.

- منع الحوادث القلبية الكبرى: الوفاة الإحتشاء غير القاتل و الحاجة لإعادة التروية المستعجلة.

- التقييم المبدئي يجب أن يكون كافياً لأنه في حال كان لدى المريض STEMIفإن أهداف إعادة التروية هي إعطاء حالات الفيبرين خلال 30 دقيقة من وصول المريض إلى الإسعاف أو تأمين تداخل إكليلي عبر الجلد PCIخلال 90 دقيقة من وصول المريض إلى قسم الإسعاف.[4]

الخطة العلاجية الاسعافية لمرضى المتلازمة الإكليلية الحادة

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

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

النتروغليسيرين (الغليسيريل ثلاثي النترات) **(GlycerylTrinitrate)or Nitroglycerin**

- النتروغليسرين له تاثيرات هيموديناميكيه مهمه تتضمن توسيع الشرايين الاكليليه (خاصه في منطقه تمزق العصيده)السرير الشرياني المحيطي وكذلك الاورده
- من الهام اعطاء النتروغليسرين تحت اللسان(0.4 ملغ) لتحديد ما اذا كان ارتفاع الوصله STيعكس تشنج اكليلي ريثما يتم وضع الترتيبات اللازمه للبدء باعاده الترويه
- يجب ان يسال المريض عن استخدام مركبات 5PDES خلال 24- 48 ساعه الماضيه لان اعطاء النتروغليسرين مع هذه المركبات قد يسبب هبوط ضغط مهدد للحياه

- الدراسات التحليلية السابقة والتي أجريت في عهد ماقبل إعادة التروية اقترحت تخفيض النتروغليسيرين الوريدي لنسبة الوفيات.على الرغم من أن الاستخدام الروتيني للنترات فموياً بعد الاحتشاء لم تثبت فائدته في دراستين عشوائيتين كبيرتين.

- يمكن أن يفيد النتروغليسيرين في علاج مرضى الاحتشاء الحاد المختلط بقصور قلب احتقاني أو استمرار الأعراض أو ارتفاع الضغط الشرياني

- يتوقع هبوط الضغط الانقباضي بمعدل 30% مع جرعات متدرجة بشكل مناسب (10 - 20 مكغ/د مع زيادة 5 - 10 مكغ/د كل 5 - 10 دقائق).يتابع العلاج بالنتروغليسيرين الوريدي لمدة 24 - 48 ساعة بعد ذلك الوقت يحول المرضى الذين لديهم قصور قلب مرافق أو استمرار الإقفار للأشكال الفموية أو الجلدية للنترات مع ترك فترة حرة لتجنب التحمّل

تسكين الألم : Analgesia

المورفين الوريدي للالم الصدري غير المستجيب على النترات ويعتبر المورفين هوالمسكن المفضل لهؤلاء المرضى بينما تعتبر المسكنات من مجموعة الNSAIDs الانتقائيه و اللاانتقائيه مضاد استطباب بسبب ازدياد خطورة الوفيات و عود الاحتشاء و ارتفاع التوتر الشرياني و تمزق العضلة القلبية وقصور القلب المترافق مع استخدامها خلال فتره الاستشفاء

المعالجات المعيدة للتروية :

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

حالات الفيبرين:Fibrinolytics

في غياب مضادات الاستطباب، المعالجة الحالة للفيبرين موصى بها لمرضى STEMIإذا كان بدء الأعراض خلال12 ساعه من قدوم المرضى والـ PCIغير متوفرة خلال (90) دقيقة من أول تماس طبي مع المريض .الهدف هو الوقت من باب المشفى (وصول المريض) إلى (البدء بإعطاء حال الفيبرين) بأقل من (30 دقيقة) مع تركيز الجهد على تقليل الوقت لبدء المعالجة

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

Reteplase (rtpa) Streptokinase (SK)

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

- تحسن الأعراض .

- عودة أوالحفاظ على الاستقرار الهيموديناميكي/ الكهربائي .

- عودة على الأقل (50%) من تزحل STعلى الـ ECGبعد (60 إلى90 دقيقة) من البدء بالمعالجة.

- بقياسات متكررة للخمائر القلبية . ارتفاع سريع ثم انخفاض (CK-MBأو Myoglobin) مفضلة على تلك ذات الارتفاع الطويل الأمد كالتروبونينات

التداخل الإكليلي عبر الجلد PCI(Percutaneous Coronary :Intervention

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

المعالجات المساعدة في المتلازمة الإكليلية الحادة و الإحتشاء الحاد:

الثينوبيريدينات : Thienopyridinesومنها

الكلوبيدوغريل : Clopidogrel

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

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

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

مثبطات الغليكوبروتين IIb/IIIaGlycoprotein IIb/IIIa Inhibitor

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

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

حاصرات مستقبلات بيتا الأدرنرجية:B-Adrenergic Receptor Blockers

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

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

1-علامات قصور قلب مع انكسار معاوضة .

2-ازدياد الخطورة للصدمة قلبية المنشأ .

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

المعالجة بمثبطات الخميرة القالبة للأنجيوتنسين Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Therapy:

حسنت مثبطات ACEمعدلات البقيا في مرضى إحتشاء العضلة القلبية الحاد، الدليل من سبع تجارب سريرية كبيرة وثّقت تحسن في الوفيات متوافق مع إعطاء مثبطات ACEفموياً في المشفى لمرضى الإحتشاء الحاد مع أو بدون معالجة معيدة للتروية.النتائج المفيدة كانت أكثر وضوحاً في المرضى مع إحتشاء أمامي ،احتقان رئوي، LVEF<40%

الستاتينات (مثبطات هيدروكسي ميتيل غلوتاريل كوإنزايم Aريدكتاز) HMG Coenzyme A Reductase Inhibitors (Statins)

وثّقت دراسات مختلفة تَرافق المعالجة بالستاتينات تؤدي الى نقص في مشعرات الالتهاب ونقص الاختلاطات (كعود الإحتشاء وتشكل الخثرات ،الخناق الناكس، واللانظميات) وتحسن وظيفة البطانة وثبات العصيدةعندما أعطيت هذه المعالجة خلال أيام قليلة بعد بدء ACS .(4)

الهيبارينات:Heparines: الهيبارين هو مثبط غير مباشر للثرومبين والذي استعمل بشكل واسع في ACSكمعالجة مساعدة لحالات الفيبرين، وبالمشاركة مع الأسبرين ومضادات الصفيحات الأخرى في علاج الACS

القسم العملي

الفرضية البحثية :

تفترض الدراسة أن ارتفاع نسبة NLR عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة يكون في حالات الاحتشاء القلبي أعلى منه في حالات الخناق القلبي غير المستقر .

السؤال البحثي :

هل يمكن اعتماد نسبة NLR كمشعر لتقييم مدى الإصابة القلبية في حالات المتلازمة الإكليلية الحادة .

هدف الدراسة :

هو تحري وجود الفوارق في نسبة NLR بين مرضى الاحتشاء الحاد وخناق الصدر غير المستقر بالإضافة إلى ارتباط هذه النسبة بمشعرات الإصابة القلبية (تروبونين –CKmb)والمشعرات الالتهابية CRP مع التركيز على NLR كمشير إلى شدة الآفة القلبية في المتلازمة الإكليلية الحادة .

مواد وطرائق الدراسة :

نمط الدراسة : مقطعية عرضية .

مكان الدراسة : مستشفيات جامعة دمشق مشفى المواساة الجامعي – مشفى الأسد الجامعي .

زمن الدراسة : الفترة الممتدة بين نيسان 2018 – نيسان 2019

معايير الاستبعاد :

- المرضى الرافضين للمشاركة في الدراسة .
- مرضى الاحتشاء القلبي أو الخناق الصدري غير المستقر المصابين بإمراضيات أخرى .

معايير الاشتمال :

المرضى الذين لديهم احتشاء عضلى قلبية أو خناق صدري غير مستقر الذين يراجعون قسم الاسعاف في المشافي المذكورة ويقبلون في المشفى بقصة متلازمة إكليلية حادة .

حجم العينة :

تم حساب حجم العينة من خلال المعادلة NSZ=

حيث NSZ الحد الأدنى للعينة عندما يكون المجتمع صغير .

SZ الحد الأدنى للعينة عندما يكون المجتمع كبير .

مع اعتبار فاصل ثقة 95% ومقدار خطأ مسموح لا يتجاوز 5%

وجد أن حجم العينة 100 مريض .

مراحل العمل :

سيتم اختيار المرضى المقبولين في العناية القلبية أو في قسم الاسعاف بقصة متلازمة إكليلية حادة .سواء كانت احتشاء عضلة قلبية أو خناق صدر غير مستقر عدا المرضى الذين يحققون شروط الاستبعاد .

سيتم جمع المعلومات التالية :

عمر المريض – جنس المريض – التدخين – معدل ضربات القلب – قيمة الضغط الشرياني – تعداد الكريات البيض الكامل (عدلات - لمفاويات) – CRP – تروبونين – CKmb – تخطيط قلب كهربائي .

سيتم تقسيم المرضى كالتالي :

- حسب الجنس : ذكور – إناث .
- حسب الإصابة القلبية : حالة احتشاء - حالة خناق صدري غير مستقر .

.الدراسة الإحصائية :

سيتم أجراء الدراسة الإحصائية من خلال برنامج SPSS وسيتم اعتبار جميع قيم P الأقل من 0.05 ذات أهمية إحصائية بالنسبة للمتغيرات الكمية وسيتم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري ثم سيتم استخدام الاختبار T .

النتائج المتوقعة :

بالاعتماد على الدراسات العالمية المشابهة لهذه الدراسة من المتوقع أن تكون قيمة NLR في مجموعة الاحتشاء القلبي أعلى من مجموعة الخناق الصدري وبشكل ملحوظ .كذلك تعداد الكريات البيض والعدلات والوحيدات أعلى عند مرضى الاحتشاء بالمقارنة مع مرضى خناق الصدر .

وجود ترابط إيجابي بين NLR وتعداد الكريات البيض وتعداد العدلات عند مرضى ACS وبين نسبة NLR و CRP والتروبونين و CKmb .

نسبة العدلات على اللمفاويات وعلاقتها مع المشعرات الالتهابية ومشعرات النخر القلبي عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة

يرجى ملء الاستبيان التالي :

الاسم :
العمر :
الجنس :
مدخن :
وجود أمراض أخرى :

التشخيص : احشتاء قلبي حاد (NSTEMI-STEMI) خناق صدري غير مستقر ( )

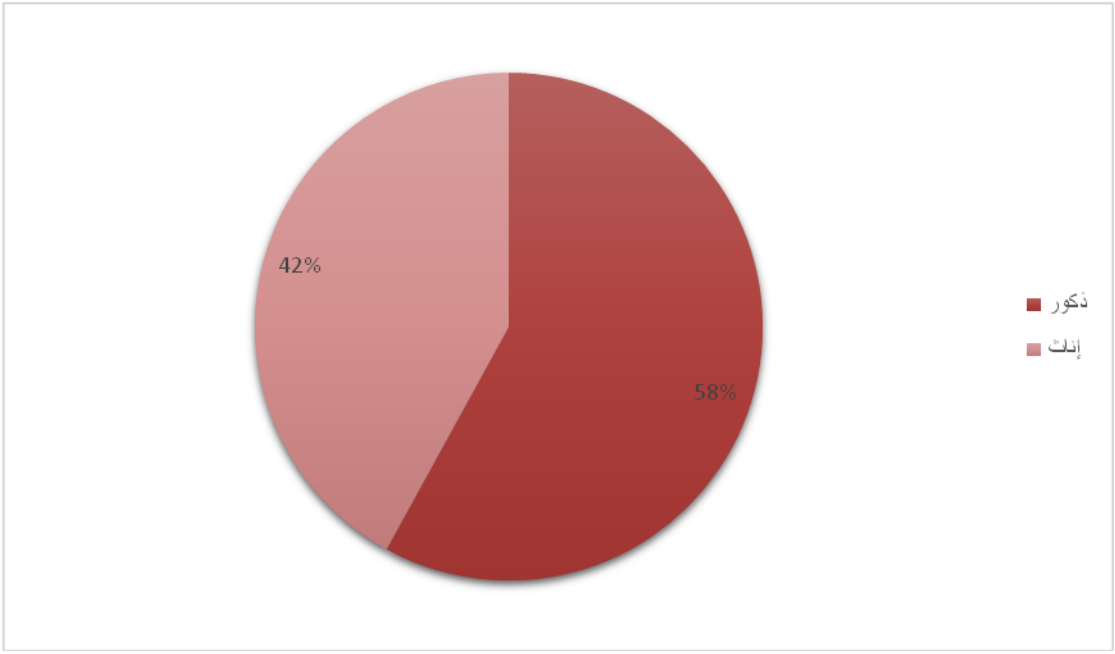
تخطيط القلب الكهربائي : وجود تبدلات تخطيطية : نعم ( ) لا ( )

النتائج المخبرية :

التروبونين	
CKmb	
WBC	
العدلات	
اللمفاويات	
NLR	
الوحيدات	
الحمضات	
CRP	

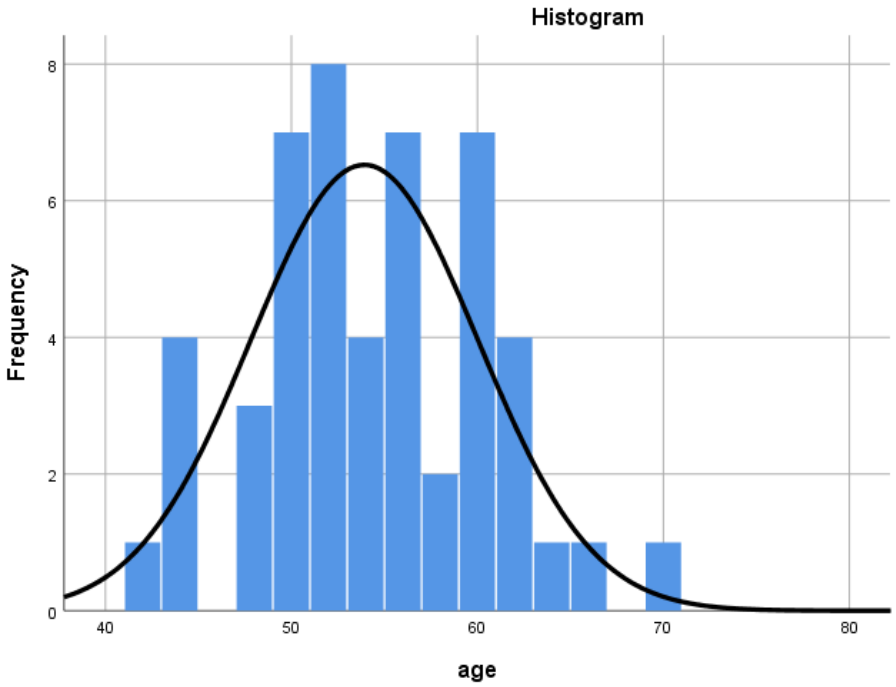
توزع العينة حسب الجنس:

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	58	58%
إناث	42	42%
المجموع	100	100%

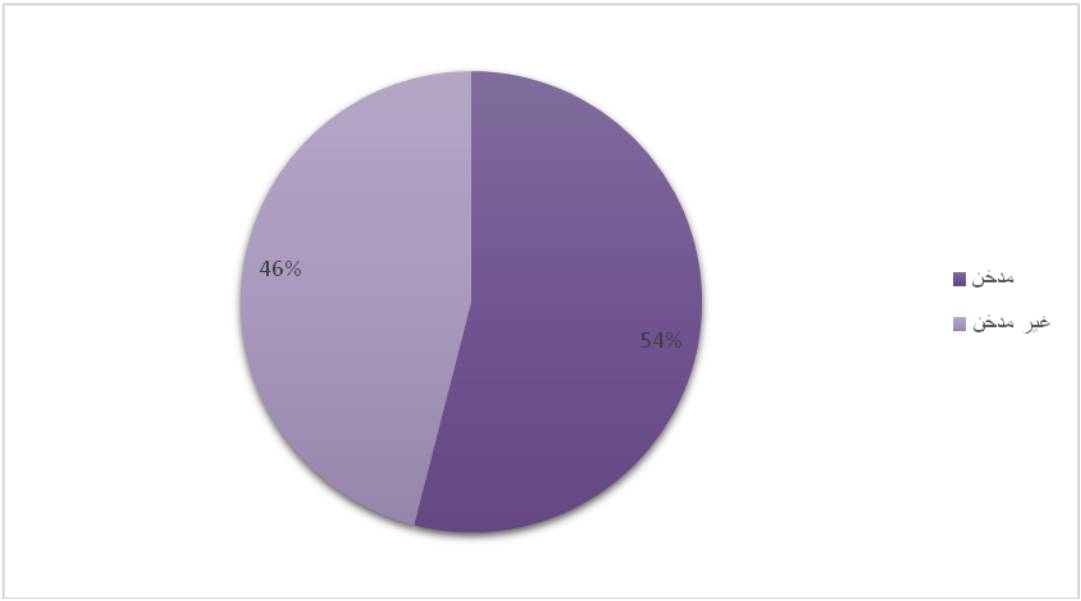


توزع العينة حسب العمر:

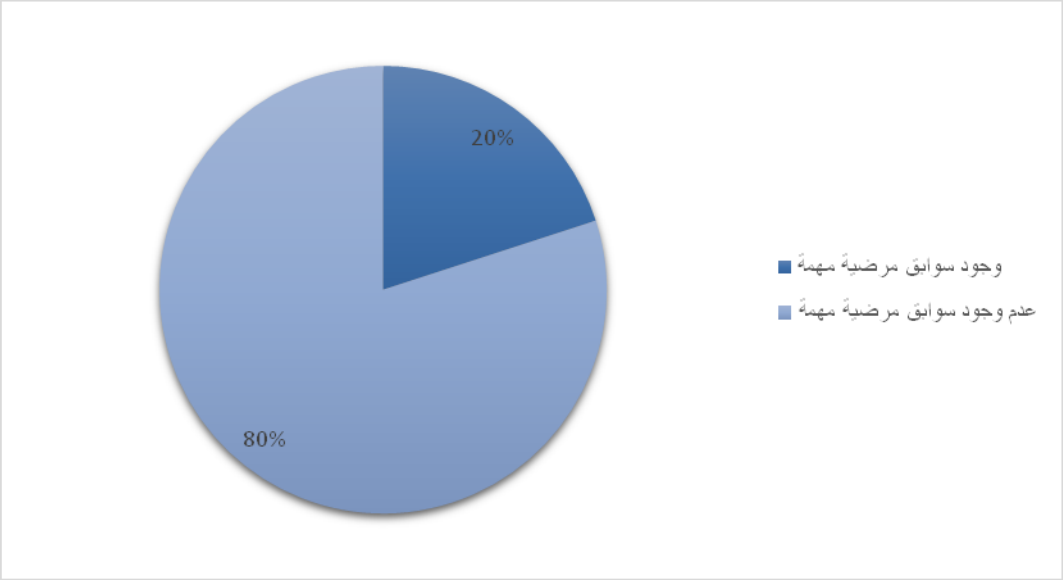
العمر	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
	53.92	6.114	42	69



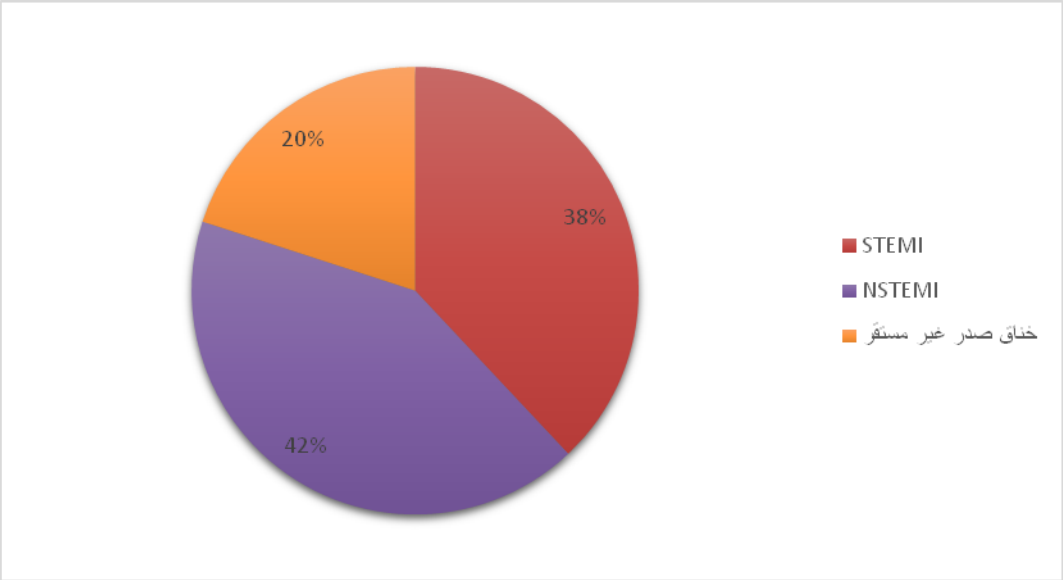
التدخين	العدد	النسبة المئوية
مدخن	54	54%
غير مدخن	46	46%
المجموع	100	100%



وجود سوابق مرضية مهمة	العدد	النسبة المئوية
نعم	20	20%
لا	80	80%
المجموع	100	100%



التشخيص		العدد	النسبة المئوية
احتشاء قلبي حاد (80)	STEMI	38	38%
	NSTEMI	42	42%
خناق صدر غير مستقر		20	20%
المجموع		100	100%



دراسة كامل العينة:

	WBC	العدلات%	اللمفاويات%	NLR	الوحيدات%
Mean	11.2600	73.4480	22.8840	3.5160	1.8250
Std. Deviation	4.25781	8.13441	5.51907	1.40561	1.73663
Minimum	3.50	55.00	10.00	1.53	0.00
Maximum	20.00	90.00	36.00	9.00	7.00

	تروبونين	CKmb	CRP
Mean	1.6776	98.5625	5.9792
Std. Deviation	2.24381	72.28840	3.45481
Minimum	0.40	7.00	1.00
Maximum	12.00	300.00	15.00

دراسة ارتباط قيم التروبونين بالتشخيص:

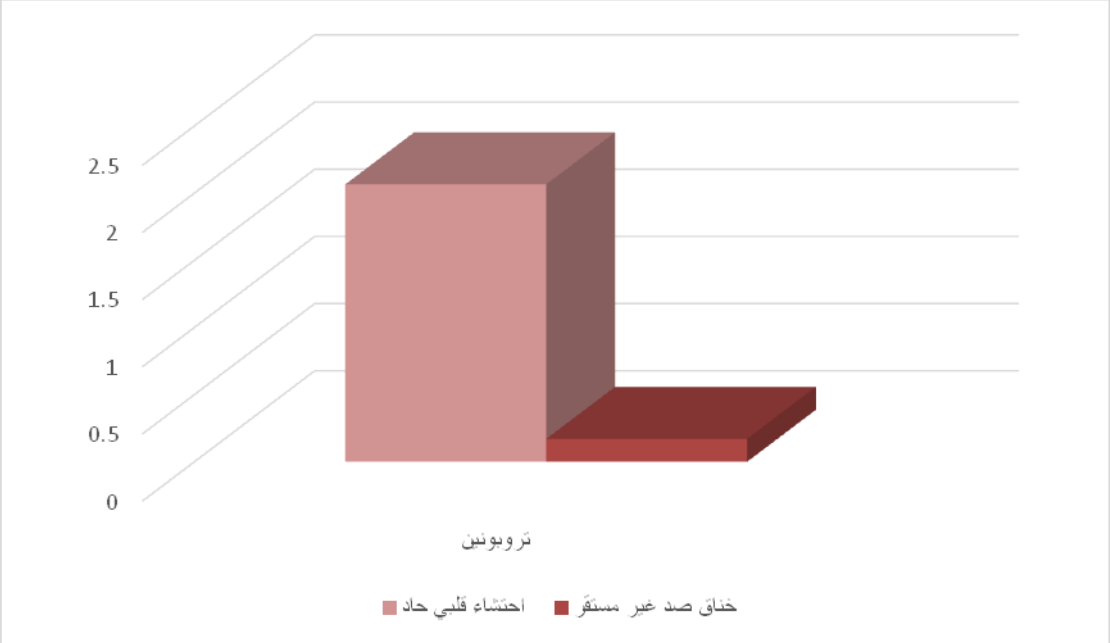
كان متوسط قيم التروبونين عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد (2.0641) أعلى منه عند مرضى خناق الصدر غير المستقر (0.1700)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

	التشخيص	N	Mean	Std. Deviation
تروبونين	احتشاء قلبي حاد	80	2.0641	2.36571
	خناق صدر غير مستقر	20	.1700	.22136

p-value=0.000<0.05

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين ويوجد ارتباط بين التروبونين والتشخيص حيث تبلغ قيم التروبونين عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد قيماً أعلى منها عند مرضى خناق الصدر غير المستقر



دراسة ارتباط قيم CKmbبالتشخيص:

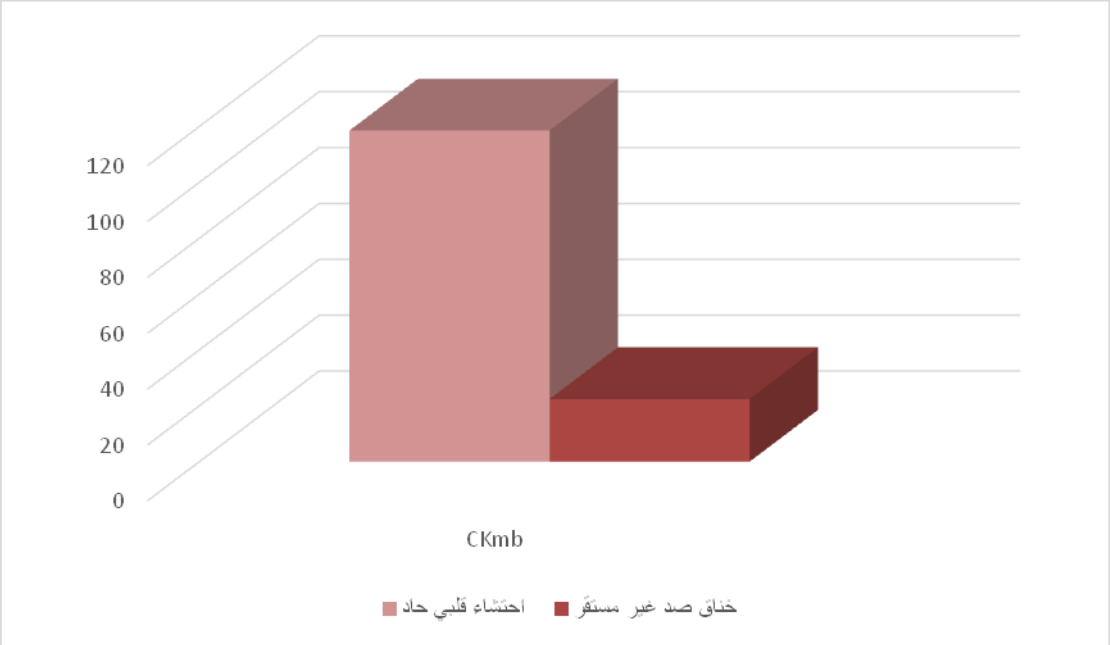
كان متوسط قيم CKmbعند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد (118.5526) أعلى منه عند مرضى خناق الصدر غير المستقر (22.6)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

	التشخيص	N	Mean	Std. Deviation
CKmb	احتشاء قلبي حاد	80	118.5526	66.96376
	خناق صدر غير مستقر	20	22.6000	27.49222

p-value=0.000<0.05

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين ويوجد ارتباط بين CKmbوالتشخيص حيث تبلغ قيم CKmbعند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد قيماً أعلى منها عند مرضى خناق الصدر غير المستقر



دراسة ارتباط عدد الكريات البيض بالتشخيص:

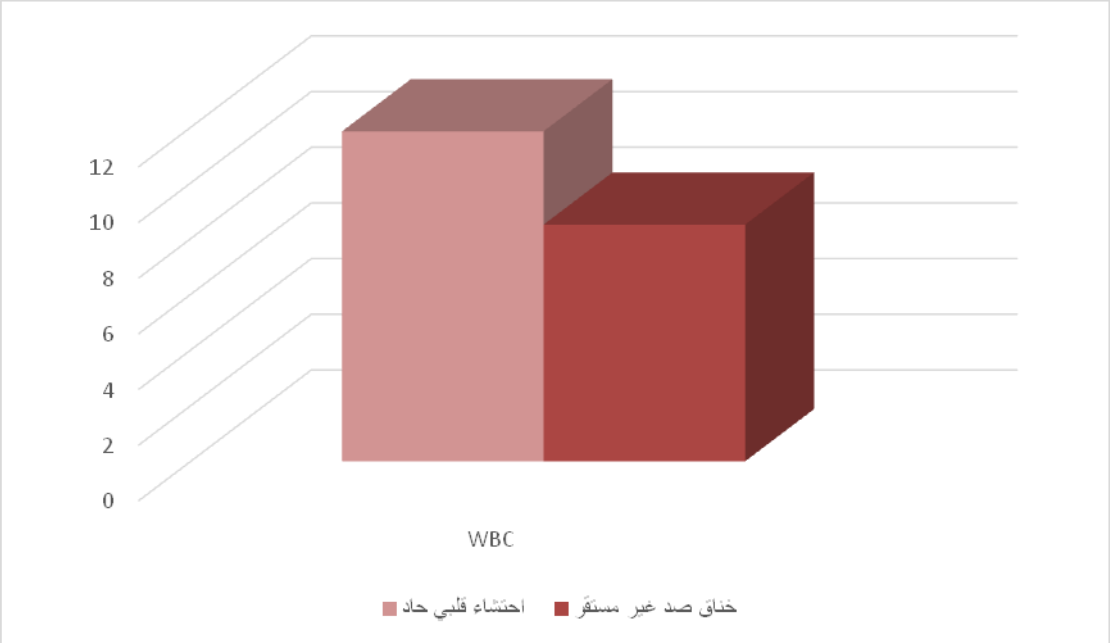
كان متوسط عدد الكريات البيض عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد (11.8525 ألف) أعلى منه عند مرضى خناق الصدر غير المستقر (8.89 ألف)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

	التشخيص	N	Mean	Std. Deviation
WBC	احتشاء قلبي حاد	80	11.8525	4.19713
	خناق صدر غير مستقر	20	8.8900	3.81647

p-value=0.048<0.05

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين ويوجد ارتباط بين عدد الكريات البيضوالتشخيص حيث يبلغ عدد الكريات البيض عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد قيماً أعلى منها عند مرضى خناق الصدر غير المستقر



دراسة ارتباط عدد العدلات بالتشخيص:

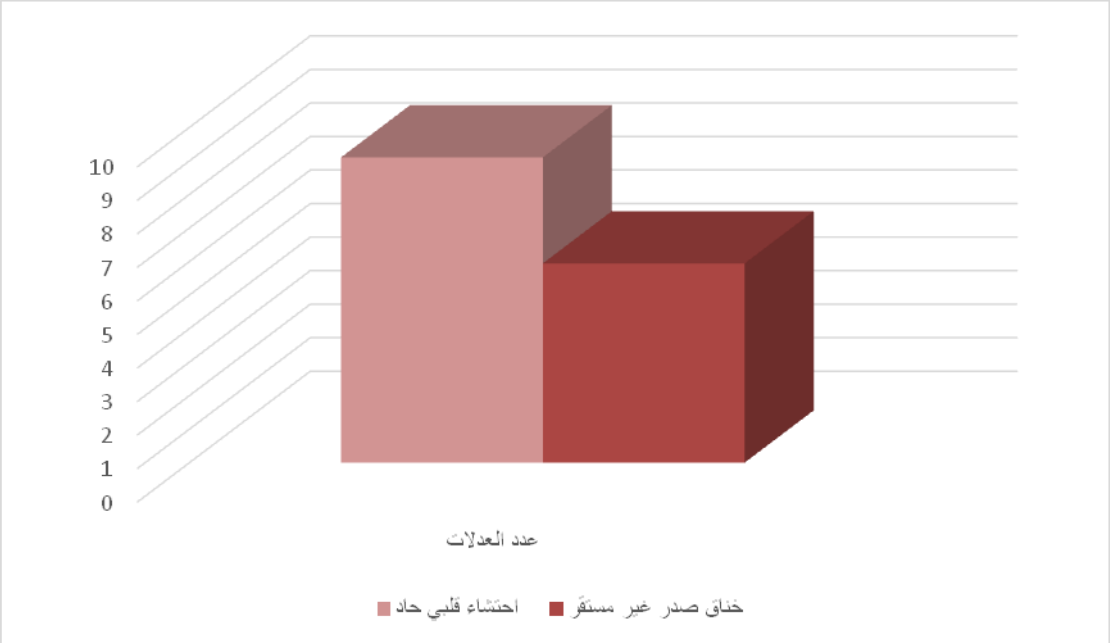
كان متوسط عدد العدلات عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد (9.1012 ألف) أعلى منه عند مرضى خناق الصدر غير المستقر (5.9405 ألف)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

	التشخيص	N	Mean	Std. Deviation
عدد العدلات	احتشاء قلبي حاد	80	9.1012	3.68792
	خناق صدر غير مستقر	20	5.9405	2.77314

p-value=0.015<0.05

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين ويوجد ارتباط بين عدد العدلات والتشخيص حيث يبلغ عدد العدلات عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد قيماً أعلى منها عند مرضى خناق الصدر غير المستقر



دراسة ارتباط نسبة العدلات بالتشخيص:

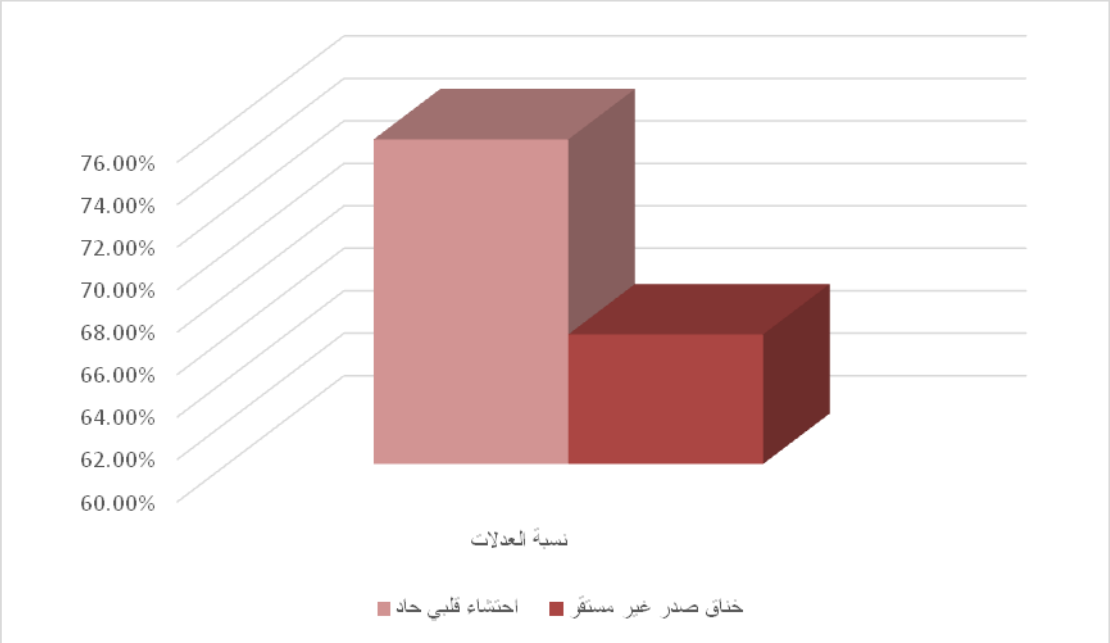
كان متوسط نسبة العدلات عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد (75.2850%) أعلى منه عند مرضى خناق الصدر غير المستقر (66.1%)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

	التشخيص	N	Mean	Std. Deviation
نسبة العدلات	احتشاء قلبي حاد	80	75.2850	7.15479
	خناق صدر غير مستقر	20	66.1000	7.96450

p-value=0.001<0.05

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين ويوجد ارتباط بين نسبة العدلات والتشخيص حيث تبلغ نسبة العدلات عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد قيماً أعلى منها عند مرضى خناق الصدر غير المستقر



دراسة ارتباط عدد اللمفاويات بالتشخيص:

كان متوسط عدد اللمفاويات عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد (2.4664 ألف)ومتوسط عدد اللمفاويات عند مرضى خناق الصدر غير المستقر (2.4314ألف)

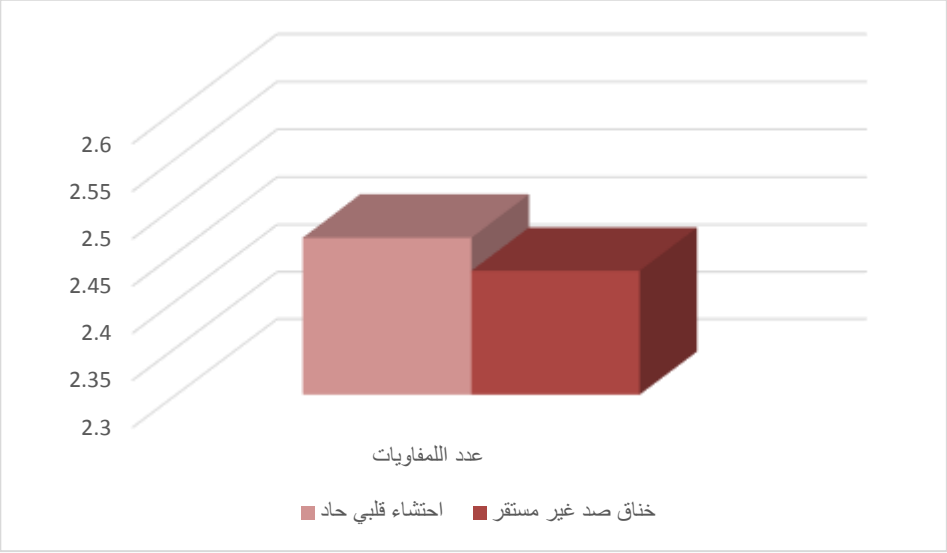
ولدراسة الأهمية الإحصائية للفرق تم إجراء اختبار T-test:

	التشخيص	N	Mean	Std. Deviation
عدد اللمفاويات	احتشاء قلبي حاد	80	2.4664	.78881
	خناق صدر غير مستقر	20	2.4314	1.17624

p-value=0.910>0.05

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين ولا يوجد ارتباط بين عدد اللمفاويات والتشخيص

وبذلك نلاحظ ارتفاع عدد الكريات البيض على حساب العدلات فقط عند مرضى الاحتشاء أما عدد اللمفاويات يبقى ثابتا لا يتأثر



دراسة ارتباط نسبة اللمفاويات بالتشخيص:

كان متوسط نسبة اللمفاويات عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد (21.7050%) أقل منه عند مرضى خناق الصدر غير المستقر (27.6000%)

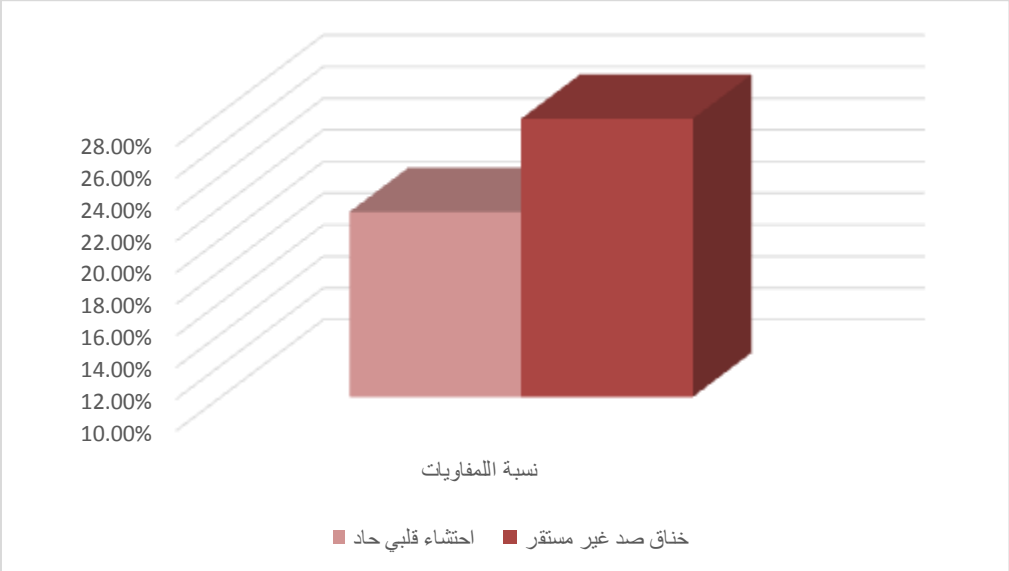
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

	التشخيص	N	Mean	Std. Deviation
نسبة اللمفاويات	احتشاء قلبي حاد	80	21.7050	5.03358
	خناق صدر غير مستقر	20	27.6000	5.01553

p-value=0.002<0.05

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين ويوجد ارتباط بين نسبة اللمفاويات والتشخيص حيث تبلغ نسبة اللمفاويات عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد قيماً أقل منها عند مرضى خناق الصدر غير المستقر

ومنه نستنتج نقصان نسبة اللمفاويات عند مرضى الاحتشاء بسبب زيادة عدد العدلات ولكن مع بقاء عددها ثابت أي أن زيادة عدد الكريات البيض كانت على حساب العدلات فقط



دراسة ارتباط قيم نسبة NLRبالتشخيص:

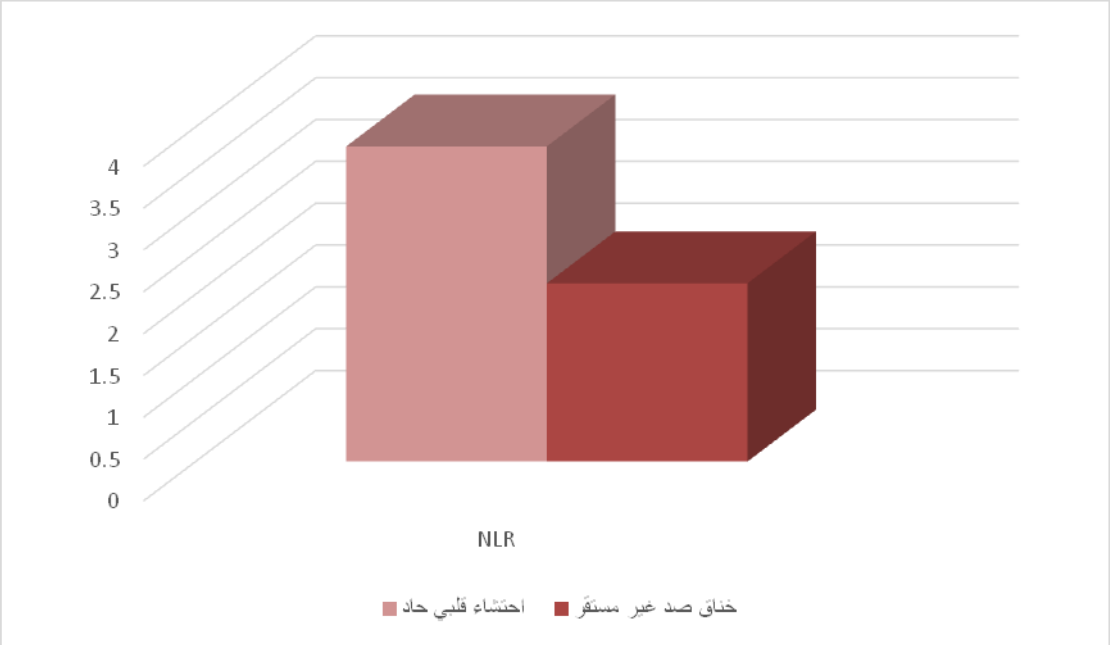
كان متوسط نسبة NLRعند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد (3.7668) أعلى منه عند مرضى خناق الصدر غير المستقر (2.5126)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

	التشخيص	N	Mean	Std. Deviation
NLR	احتشاء قلبي حاد	80	3.7668	1.42318
	خناق صدر غير مستقر	20	2.5126	.76258

p-value=0.010<0.05

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين ويوجد ارتباط بين NLRوالتشخيص حيث تبلغ قيم NLRعند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد قيماً أعلى منها عند مرضى خناق الصدر غير المستقر



دراسة ارتباط نسبة الوحيدات بالتشخيص:

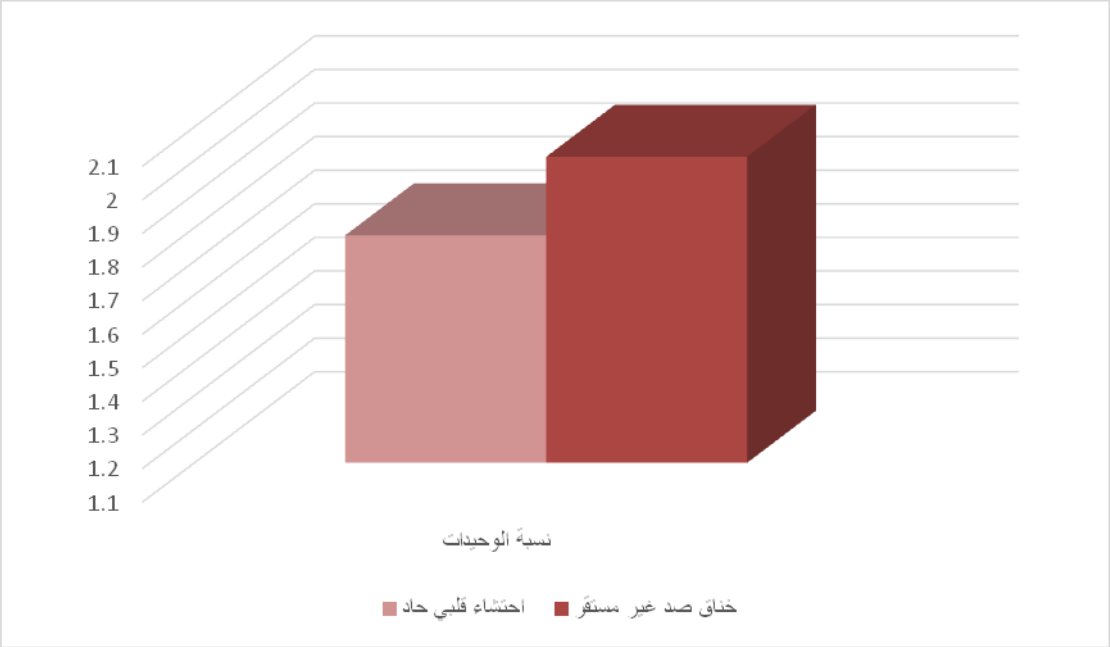
كان متوسط نسبة الوحيدات عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد (1.7771%) أقل منه بقليل عند مرضى خناق الصدر غير المستقر (2.0111%)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

	التشخيص	N	Mean	Std. Deviation
نسبة الوحيدات	احتشاء قلبي حاد	80	1.7771	1.72935
	خناق صدر غير مستقر	20	2.0111	1.85772

p-value=0.723>0.05

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين ولا يوجد ارتباط بين نسبةالوحيدات والتشخيص



دراسة ارتباط CRP بالتشخيص:

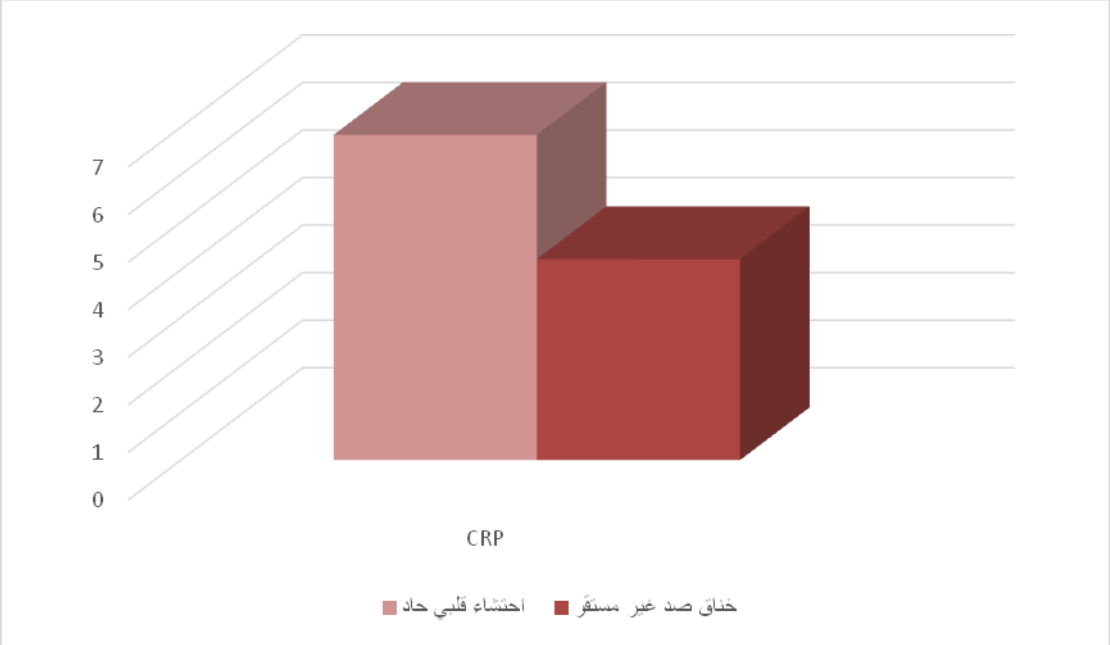
كان متوسط CRPعند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد (6.8346) أعلى منه عند مرضى خناق الصدر غير المستقر (4.222)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

	التشخيص	N	Mean	Std. Deviation
CRP	احتشاء قلبي حاد	80	6.8346	3.38429
	خناق صدر غير مستقر	20	4.2222	3.38296

p-value=0.035<0.05

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين ويوجد ارتباط بين CRPوالتشخيص حيث تبلغ قيم CRP عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد قيماً أعلى منها عند مرضى خناق الصدر غير المستقر



دراسة ارتباط NLR مع التروبونين:

عن طريق اختبار r person correlation:

$$r = \frac{n(\Sigma xy) - (\Sigma x)(\Sigma y)}{\sqrt{[\, n\Sigma x^2 - (\Sigma x)^2 \,][\, n\Sigma y^2 - (\Sigma y)^2 \,]}}$$

نعوض في القانون :

X=NLRY=تروبونين n=100 (عدد العينة)

Person correlation r = +0.279 →moderate positive correlation

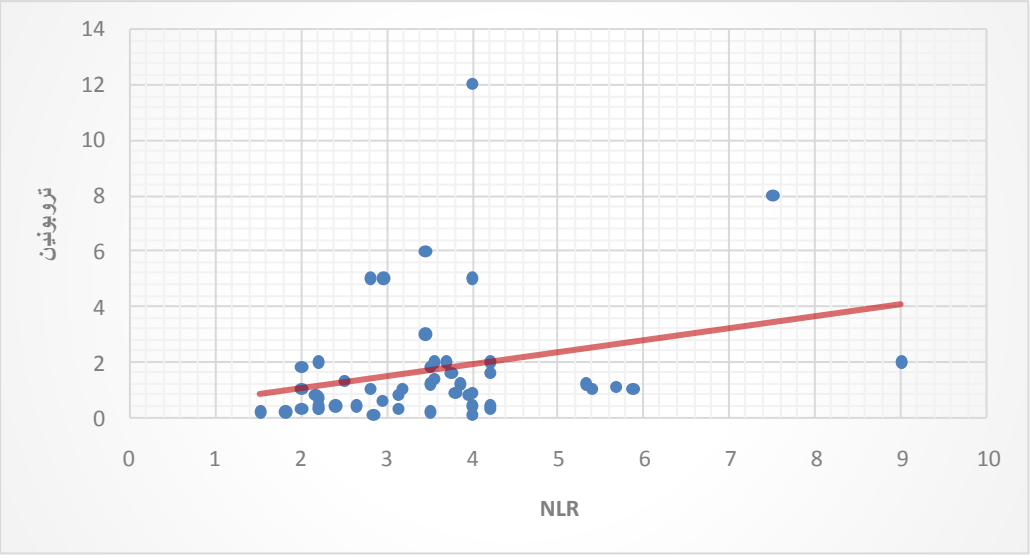
أي يوجد علاقة طردية متوسطة بين NLR والتروبونين

حيث كلاهما يرتفع عند مرضى الاحتشاء مقارنة بمرضى الذبحة

نعوض على الرسم كل عينة بنقطة:

كل نقطة إحداثياتها هي: x=NLR و y=تروبونين

فتشكل النقاط خطاً مستقيماً يمثل العلاقة بين المتغيرين



دراسة ارتباط NLR مع CKmb:

عن طريق اختبار r person correlation:

$$r = \frac{n(\Sigma xy) - (\Sigma x)(\Sigma y)}{\sqrt{[\, n\Sigma x^2 - (\Sigma x)^2 \,][\, n\Sigma y^2 - (\Sigma y)^2 \,]}}$$

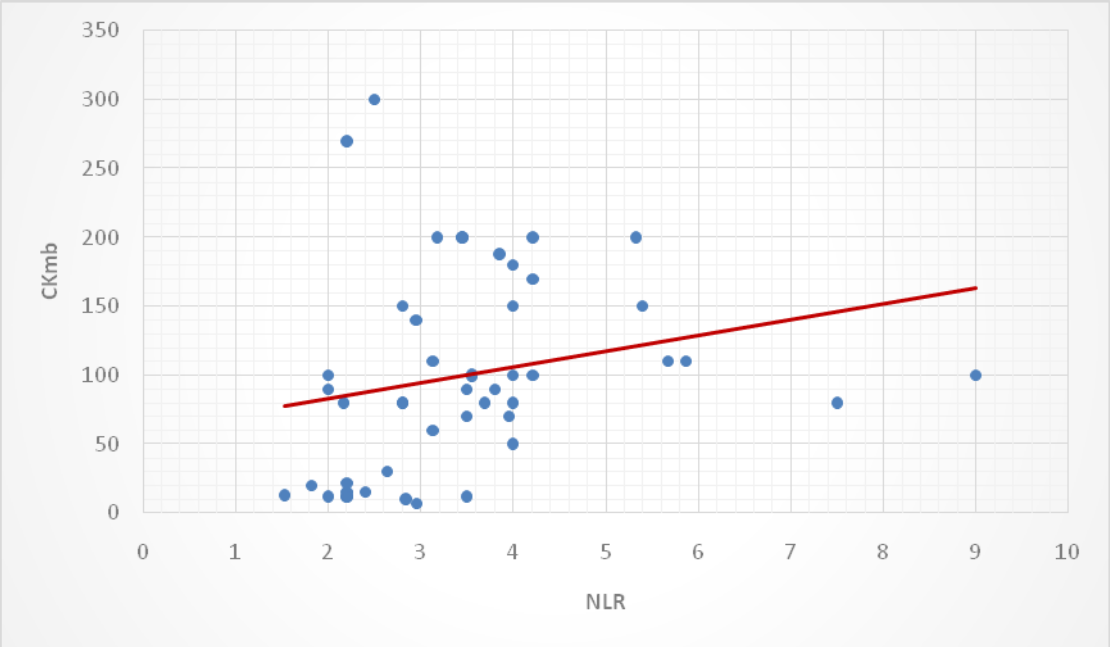
نعوض في القانون :

X=NLRY=CKmb n=100

Person correlation = +0.318 →moderatepositive correlation

أي يوجد علاقة طردية متوسطة بين NLR وCKmb

حيث كلاهما يرتفع عند مرضى الاحتشاء مقارنة بمرضى الذبحة



دراسة ارتباط NLR مع الكريات البيض:

عن طريق اختبار r person correlation:

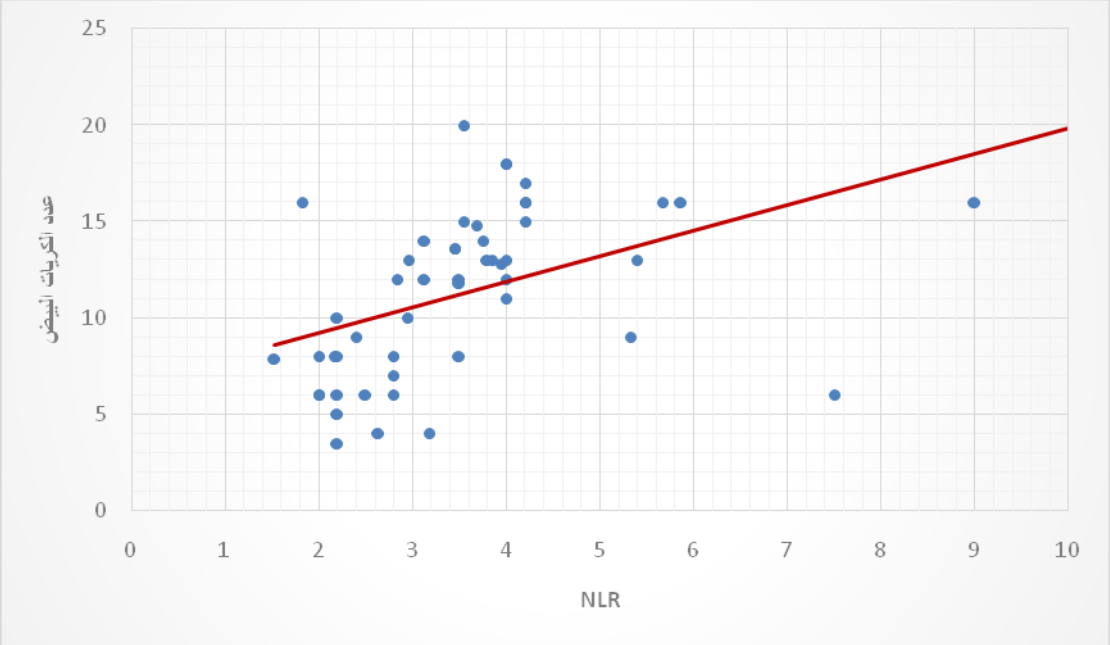
$$r = \frac{n(\Sigma xy) - (\Sigma x)(\Sigma y)}{\sqrt{[\, n\Sigma x^2 - (\Sigma x)^2 \,][\, n\Sigma y^2 - (\Sigma y)^2 \,]}}$$

نعوض في القانون :

X=NLRY=عدد الكريات البيض n=100

Person correlation = +0.438 →moderatepositive correlation

أي يوجد علاقة طردية متوسطةبين NLRوعدد الكريات البيض



دراسة ارتباط NLR مع نسبة العدلات:

عن طريق اختبار r person correlation:

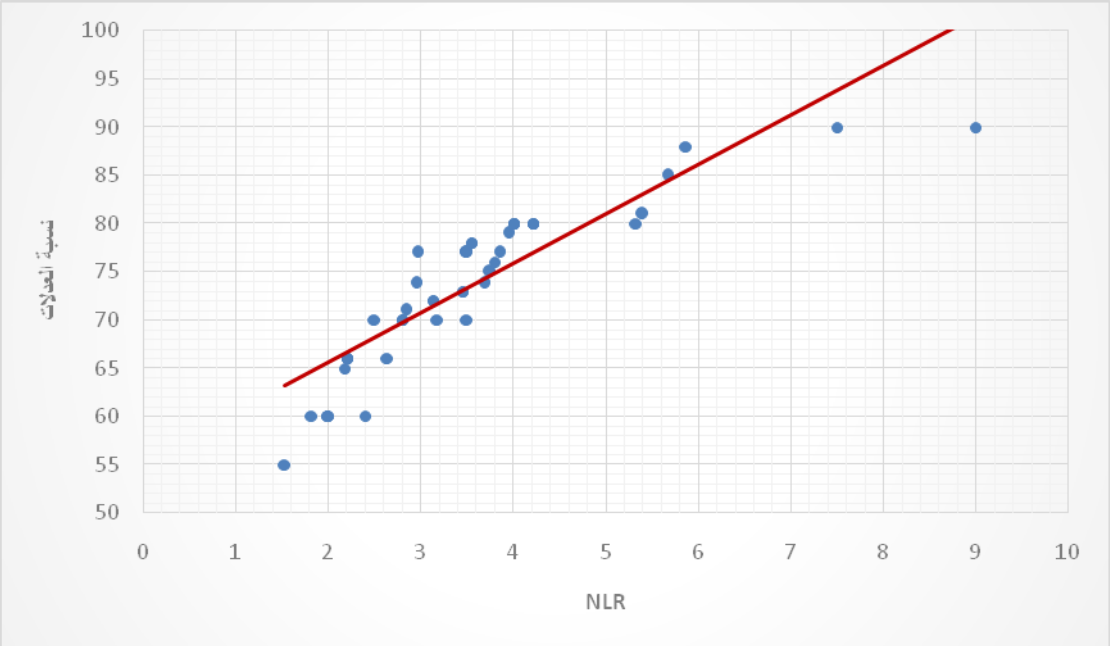
$$r = \frac{n(\Sigma xy) - (\Sigma x)(\Sigma y)}{\sqrt{[\, n\Sigma x^2 - (\Sigma x)^2 \,][\, n\Sigma y^2 - (\Sigma y)^2 \,]}}$$

نعوض في القانون :

X=NLRY=نسبة العدلات n=100

Person correlation = +0.886 →strong positive correlation

أي يوجد علاقة طردية قوية بين NLRونسبة العدلات



دراسة ارتباط NLR مع نسبة اللمفاويات:

عن طريق اختبار r person correlation:

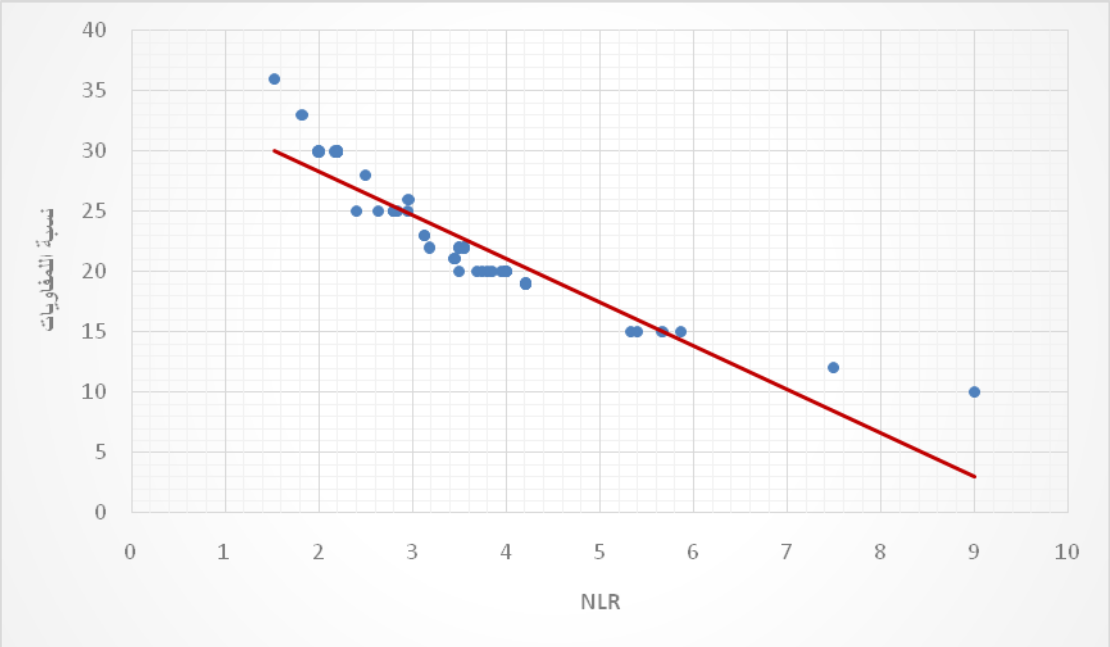
$$r = \frac{n(\Sigma xy) - (\Sigma x)(\Sigma y)}{\sqrt{[\, n\Sigma x^2 - (\Sigma x)^2 \,][\, n\Sigma y^2 - (\Sigma y)^2 \,]}}$$

نعوض في القانون :

X=NLRY=نسبة اللمفاويات n=100

Person correlation = -0.922 →strong negative correlation

أي يوجد علاقة عكسية بين NLRونسبة اللمفاويات



دراسة ارتباط NLR مع CRP:

عن طريق اختبار r person correlation:

$$r = \frac{n(\Sigma xy) - (\Sigma x)(\Sigma y)}{\sqrt{[\, n\Sigma x^2 - (\Sigma x)^2 \,][\, n\Sigma y^2 - (\Sigma y)^2 \,]}}$$

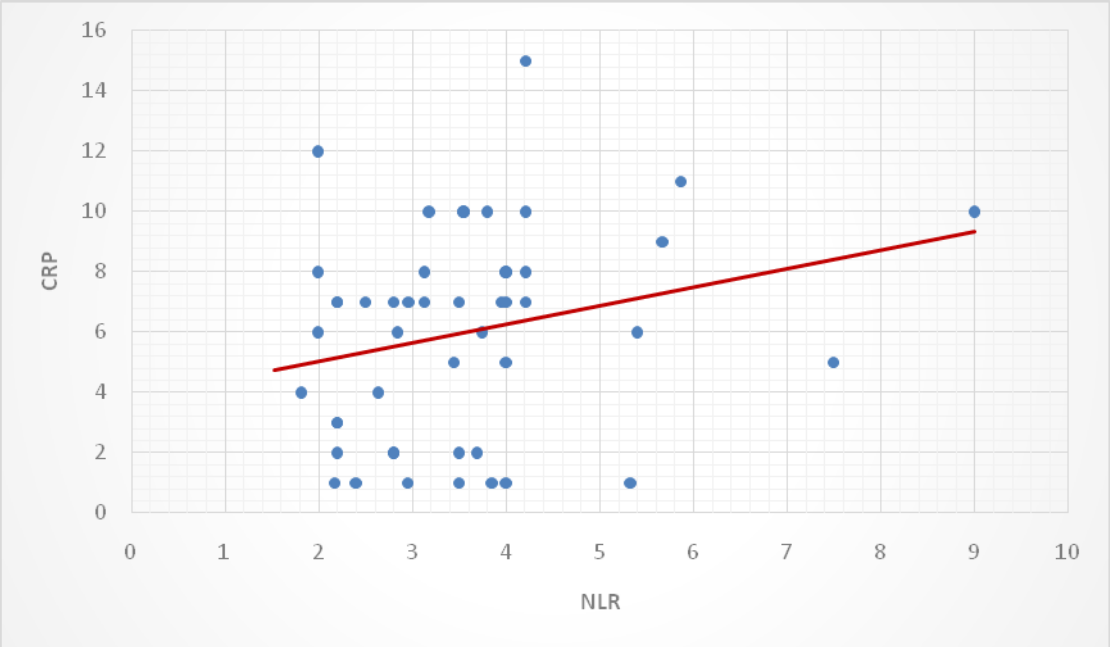
نعوض في القانون :

X=NLRY=CRP n=100

Person correlation = +0.250 →moderate positive correlation

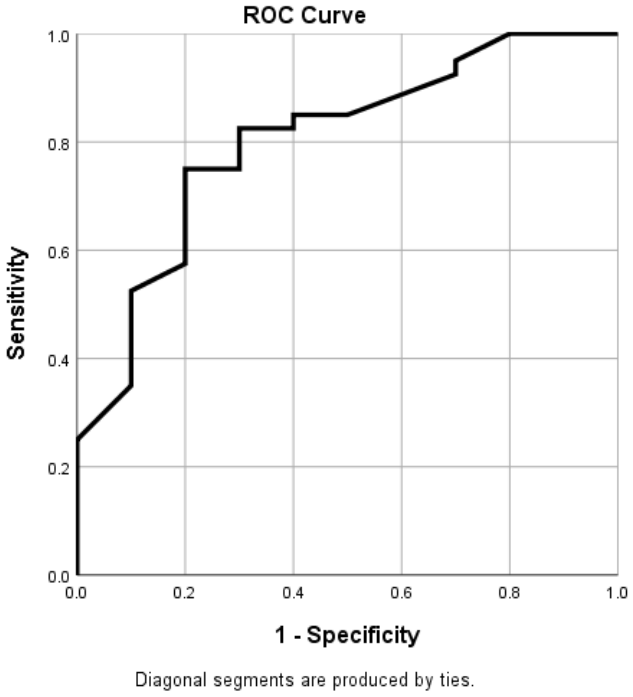
أي يوجد علاقة طردية بين NLR و CRP

حيث كلاهما يرتفع عند مرضى الاحتشاء مقارنة بمرضى الذبحة



دراسة NLR كمشعر إنذاري في التنبؤ عن الاحتشاء القلبي:

عن طريق رسم منحني روك وحساب المساحة تحت المنحني وتحديد القيمة النتبؤية وحساب حساسية ونوعية الطريقة:



المساحة تحت المنحني:

AUC=0.803 →good

وبالتالي مشعر NLR مشعر جيد في التنبؤ عن الاحتشاء

حساب القيمة الحدية:

Test Result Variable(s): NLR

Positive if Greater Than or Equal To[a]	Sensitivity	1 - Specificity
.5278	1.000	1.000
1.6730	1.000	.900
1.9091	1.000	.800
2.0833	.950	.700
2.1833	.925	.700
2.3000	.850	.500
2.4500	.850	.400
2.5700	.825	.400
2.7200	.825	.300
2.8200	.750	.300
2.8960	**.750**	**.200**
2.9568	.725	.200
3.0460	.700	.200
3.1561	.650	.200
3.3184	.625	.200
3.4775	.575	.200
3.5227	.525	.100
3.6177	.475	.100
3.7200	.450	.100
3.7750	.425	.100
3.8250	.400	.100
3.9000	.375	.100
3.9750	.350	.100
4.1053	.250	.000
4.7719	.150	.000
5.3667	.125	.000
5.5333	.100	.000
5.7667	.075	.000
6.6833	.050	.000
8.2500	.025	.000
10.0000	.000	.000

من الجدول نلاحظ:

عند قيمة 2.896 نحقق أعلى حساسية ونوعية معاً

أي إذا كانت قيمة NLR أكبر أو تساوي 2.896 تكون حساسية ونوعية المشعر في التنبؤ عن الاحتشاء:

الحساسية Sensitivity= 75%

النوعية Specificity= 80%

المناقشة :

تعد الإصابة بالمتلازمة الإكليلية الحادة مشكلة صحية واسعة الانتشار وقد ازدادت في المدة الأخيرة بسبب ازدياد عوامل الخطورة المرافقة لهذا المرض .

قمنا في هذا البحث بدراسة العلاقة بين نسبة العدلات واللمفاويات وعلاقتها مع المشعرات الالتهابية ومشعرات النخر القلبي عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة أظهرت هذه الدراسة أن تعداد الكريات البيض والعدلات كان بشكل واضح أعل عند مرضى ال MI من UA وهذا الشيء ينسجم مع الدراسات السابقة في المتلازمة الإكليلية الحادة .

العدلات المحببة يمكن أن تكون مرتبطة مع تشكل تجمعات الصفيحات داخل بطانة الأوعية الدموية مما يقود إلى زيادة في مدى الاحتشاء القلبي .

أيضا العدلات المحببة تزيد الأنزيمات البروتينية مما يجعل لويحات التصلب العصيدي تميل للنزف لذلك زيادة العدلات عند مرض التصلب العصيدي ليس فقط مرآة للالتهاب بل يملك تأثير على عدم ثباتية اللوحة العصيدية .

تعداد اللمفاويات الرئيسي عند كلا المجموعتين كان ضمن المجال الطبيعي ولكن أقرب لقيم الحد الأدنى .

تعد كل من نسبة العدلات على اللمفاويات من المشعرات الالتهابية التي ظهرت مؤخرا أهميتها النسبية والإنذارية في الأمراض القلبية الوعائية .

يترافق احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع الكريات البيض في الدم المحيطي على حساب العدلات ينجم عن السيتوكينات الالتهابية وتفعيل المحور الوطائي النخامي الكظري بسبب الشدة حدوث نقص في اللمفاويات في الدم المحيطي .

تعتبر نسبة العدلات على اللمفاويات في الدم المحيطي من المشعرات المخبرية الرخيصة والمتوفرة بسهولة في فحص تعداد الدم الكامل CBC وهو ما يميز هذه المشعرات بالنسبة لباقي المشعرات الإنذارية المستخدمة لدى مرضى احتشاء العضلة القلبية .

تم استبعاد مرضى الاحتشاء والألم الصدري المصابين بإمراضيات أخرى تؤثر على تعداد الكريات البيض والمشعرات الالتهابية .

أجريت الدراسة على عينة قليلة نسبيا وهو ما يعتبر من محددات هذه الدراسة .

كما أن فترة متابعة المرضى كانت قليلة .

الخلاصة :

نسبة العدلات على اللمفاويات كانت بشكل أوضح أعلى عند المرضى MI بالمقارنة مع ال UA مشيرة إلى أهمية هذا المشعر الالتهابي في تمييز الأشكال السريرية للمتلازمة الإكليلية الحادة .

لوحظت علامة إيجابية بين NLR ومشعرات النخر القلبي موضحة أهمية ال NLR في تقييم شدة أذية العضلة القلبية بينما علاقتها بال CRP تشير في تقييم شدة الاستجابة الالتهابية

التوصيات :

- كانت العينة المدروسة قليلة نسبيا لذلك يفضل إعادة الدراسة مع توسيع العينة المجراة عليها .
- معايرة تعداد الكريات البيض الكامل عند جميع مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد واعتبار ارتفاع تعداد الكريات البيض عامل خطورة للوفيات على المدى البعيد .
- العمل على تثقيف المرضى من أجل ضبط عوامل الخطورة القابلة للتعديل (التدخين -السكري -ارتفاع ضغط – ارتفاع شحوم الدم)
- إجراء دراسات أوسع لاستقصاء عوامل خطر أخرى قد تكون على علاقة بمستوى الوفيات .
- ضرورة طلب الإسعاف السريع عند الاشتباه بوجود نقص تروية قلبية .

***Reference*:**

1. Lee HS, Cross SJ, Rawles JM, Jennings KP. Patients with suspected myocardial infarction who present with ST depression. Lancet 1993; 342:1204 –7.

2. Hyde TA, French JK, Wong C-K, et al. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST segment depression. Am J Cardiol 1999;84:379–85.

3. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina andnon-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registr ECG ancillary study. J Am Coll Cardiol 1997;30:133– 40.

4. Areskog INM, Areskog N-H, Swahn E, et al. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. J Intern Med 1993;234:293–301.

5. The PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of Lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. Circulation 1998;97:2386 –95.

6. GUSTO-IIb Investigators. The Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries: a comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. N Engl J Med 1996;335:775– 82.

7. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. New York, NY: Wiley, 1989.

8. Iezzoni LI. Risk Adjustment for Measuring Health Care Outcomes. Ann Arbor, MI: Health Administration Press, 1994.

9. Calvin JE, Klein LW, VandenBerg BJ, et al. Risk stratification in unstable angina: prospective validation of the Braunwald classification. JAMA 1995;273:136–41.

10. Braunwald E. Unstable angina: a classification. Circulation 1989;80:410–4.

11. Boersma E, Pieper KS, Steyeberg EW, et al., for the PURSUIT Investigators. Predictors of outcomes in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: results from an international trial of 9,461 patients. Circulation 2000;101:2557– 67.

12. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non–ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision-making. JAMA 2000;284:835– 42.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

29. Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, Smith S, Apple FS. Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal

muscle tissue. ClinChem 1995;41:1710-5 . 30
Niakan E, Harati Y, Rolak LA, et al. Silent myocardial infarction and diabeticcardiovascular autonomic neuropathy. Arch Intern Med 1986; 146:2229.
31. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Armstrong PW. Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. J Am Coll Cardiol 1995; 25:610.
32. Ranjadayalan K, Umachandran V, Ambepityia G, et al. Prolonged anginal perceptual threshold in diabetes: effects on exercise capacity and myocardial ischemia. J Am Coll Cardiol 1990; 16:1120.
33. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. Lancet 2002; 359:2140.
34. Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. Diabetes Care 1991; 14 Suppl 4:13.

35. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ 2000; 321:412.
36. O'Brien T, Nguyen TT, Zimmerman BR. Hyperlipidemia and diabetes mellitus. Mayo Clin Proc 1998; 73:969.
37. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the strong heart study. Diabetes Care 2003; 26:16.
38. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med 2004; 141:421.
39. Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, et al. Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol 2006; 97:968.
40. Qiao Q, Pyörälä K, Pyörälä M, et al. Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. Eur Heart J 2002; 23:1267.
41. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ 2006; 332:73.
42. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA 2001; 286:421.
43. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int 2003; 63:225.
44. Nitenberg A, Paycha F, Ledoux S, et al. Coronary artery responses to physiological stimuli are improved by deferoxamine but not by L-arginine in non-insulin-dependent diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and no other risk factors. Circulation 1998; 97:736.

45. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. J Am Coll Cardiol 1999; 34:146.
46. Hsueh WA, Lyon CJ, Quiñones MJ. Insulin resistance and the endothelium. Am J Med 2004; 117:109.
47. Skyrme-Jones RA, O'Brien RC, Berry KL, Meredith IT. Vitamin E supplementation improves endothelial function in type I diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol 2000; 36:94.
48. Winocour PD. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. Diabetes 1992; 41 Suppl 2:26.

49. Davì G, Ciabattoni G, Consoli A, et al. In vivo formation of 8-iso-prostaglandin f2alpha and platelet activation in diabetes mellitus: effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. Circulation 1999; 99:224.
50. Rosove MH, Frank HJ, Harwig SS. Plasma beta-thromboglobulin, platelet factor 4, fibrinopeptide A, and other hemostatic functions during improved, short-term glycemic control in diabetes mellitus. Diabetes Care 1984; 7:174.
51. Kwaan HC. Changes in blood coagulation, platelet function, and plasminogen-plasmin system in diabetes. Diabetes 1992; 41 Suppl 2:32.
52. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. Circulation 2000; 102:1634.
53. Badawi H, el-Sawy M, Mikhail M, et al. Platelets, coagulation and fibrinolysis in diabetic and non-diabetic patients with quiescent coronary heart disease. Angiology 1970; 21:511.
54. McGill JB, Schneider DJ, Arfken CL, et al. Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. Diabetes 1994; 43:104.
55. Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneider DJ, et al. Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. Circulation 1998; 97:2213.
56. Zhang J, Ren S, Sun D, Shen GX. Influence of glycation on LDL-induced generation of fibrinolytic regulators in vascular endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18:1140.
57. Nordt TK, Schneider DJ, Sobel BE. Augmentation of the synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 by precursors of insulin. A potential risk factor for vascular disease. Circulation 1994; 89:321.
58. Sambola A, Osende J, Hathcock J, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. Circulation 2003; 107:973.
59. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. Circulation 2000; 102:2180
60. Mautner SL, Lin F, Roberts WC. Composition of atherosclerotic plaques in the epicardial coronary arteries in juvenile (type I) diabetes mellitus. Am J Cardiol 1992; 70:1264.
61. Mehta RH, Westerhout CM, Zheng Y, Giugliano RP, Huber K, Prabhakaran D, et al. Association of metabolic syndrome and its individual components with outcomes

among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Am Heart J 2014;168, 182–8.e1.
62. De Luca G, Małek LA, Maciejewski P, Wasek W, Niewada M, Kami ´ nski B, et al. Impact of diabetes on survival in patients with ST-segment

elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty: insights from the POLISH STEMI registry. Atherosclerosis 2010;210:516–20.
63. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2014;105(2):141–50.
64. Bulum T, Kolari´ c B, Duvnjak L, Vrhovac R. Association of haematological parameters with insulin resistance in type 1 diabetes. Minerva Endocrinol 2014;39:119–26.
65. Lee CT, Harris SB, Retnakaran R, Gerstein HC, Perkins BA, Zinman B, et al. White blood cell subtypes, insulin resistance and cell dysfunc- tion in high-risk individuals – the PROMISE cohort. Clin Endocrinol (Oxf) 2014;81(4):536–41.
66. Wierusz-Wysocka B, Wykretowicz A, Byks H, Sadurska K, Wysocki H. Polymorphonuclear neutrophils adherence, superoxide anion (O2-) pro- duction and HBA1 level in diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract 1993;21:109–14.
67. Tong PC, Lee KF, So WY, Ng MH, Chan WB, Lo MK, et al. White blood cell count is associated with macro- and microvascular complications in Chinese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:216–22.
68. Cantor H, Simpson E. Regulation of the immune response by subclasses of T lymphocytes. I. Interactions between pre-killer T cells and regulatory T cells obtained from peripheral lymphoid tissues of mice. Eur J Immunol 1975;5:330–6.
69. Park BJ, Shim JY, Lee HR, Lee JH, Jung DH, Kim HB, et al. Relationship of neutrophil-lymphocyte ratio with arterial stiffness and coronary calcium score. Clin Chim Acta 2011;412:925–9.
70. Kaya A, Kurt M, Tanboga IH, Isik T, Günaydin ZY, Kaya Y, et al. Relation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of stable coronary artery disease. Clin Appl Thromb Hemost 2013;20(5):473–7.
71. Han YC, Yang TH, Kim DI, Jin HY, Chung SR, Seo JS, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts long-term clinical outcomes in patients with ST- segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Korean Circ J 2013;43:93–9.
72. Ghaffari S, Nadiri M, Pourafkari L, Sepehrvand N, Movasagpoor A, Rahmatvand N, et al. The predictive value of total neutrophil count and neutrophil/lymphocyte ratio in predicting in-hospital mortality and complications after stemi. J Cardiovasc Thorac Res 2014;6:35–41.
73. Kaplar M, Kappelmayer J, Veszpremi A, Szabo K, Udvardy M. The possible association of in vivo leukocyte-platelet heterophilic aggregate

formation and the development of diabetic angiopathy. Platelets 2001;12: 419–22.
74. Wang XM, Yang YJ, Wu YJ. The emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in cardiovascular protection: current position and perspectives. Cardiovasc Drugs Ther 2013;27:297–307.

75. Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, et al. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. Am J Cardiol 1997;79(6):812-4.
76. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? J Am Coll Cardiol 2005;45: 1638–1643.
77. Cooper HA, Exner DV, Waclawiw MA, Domanski MJ. White blood cell count and mortality in patients with ischemic and non-ischemic left ventricular systolic dysfunction (an analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction [SOLVD] Am J Cardiol. 1999;84(3):252–257.
78. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long- term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. Am J Cardiol. 2008;101(6):747–752. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.11.004.
79. Carbone F, Nencioni A, Mach F, Vuilleumier N, Montecucco F. Pathophysiological role of neutrophils in acute myocardial infarction. Thromb Haemost. 2013;110(3):501-514. doi: 10.1160/ TH13-03-0211.
80. Sarma J, Laan CA, Alam S, Jha A, Fox KA, Dransfield I. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes. Circulation. 2002;105(18):2166–2171.
81. Gupta S, Agrawal A, Agrawal S, Su H, Gollapudi S. A paradox of immunodeficiency and inflammation in human aging: lessons learned from apoptosis. Immun Ageing. 2006;3:5.
82. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. Arch Intern Med 1997;157(13):1413-8.
83. Galkina E, Ley K. Leukocyte recruitment and vascular injury in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2006;17(2):368-77.
84. Xiao X, Ma B, Dong B, et al. Cellular and humoral immune responses in the early stages of diabetic nephropathy in NOD mice. J Autoimmun 2009;32(2):85- 93.
85. Chung FM, Tsai JC, Chang DM, et al. Peripheral total and differential leukocyte count in diabetic nephropathy: the relationship of plasma leptin to leukocytosis. Diabetes Care 2005;28(7):1710-7.

86. Peter Riis HansenFrom the department ofo Medicine B2142 ,Division of Cardiology, Rigshospitalet, University of Copenhagen 15/3/1995 Role of Neutrophils in Myocardial Ischemia and Reperfusion..
87. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008; 117:e25
88. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005;
89. Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD, Ng G., 1995- Myocardial infarction in young adults: angiographic characterisation, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). J Am CollCardiol;-1995 26:654-661
90. Kumar and Clark, Clinical Medicine. Sixth Edition. 2005;798-9.

91. 2012 focused update incorporated in ACCF/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina / Non ST Elevation Myocardial Infarction
92. Esc guidelines for the management of acute myocardial infarction in patient presenting with ST elevation segment ,2012 EHJ.
93. Harrison Cardiovascular medicine ,Joseph Localozo
94. de Rooij SR, Nijpels G, Nilsson PM, Nolan JJ, Gabriel R, Bobbioni-Harsch E, et al. Low-grade chronic inflammation in the relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease (RISC) population: associations with insulin resistance and cardiometabolic risk profile. Diabetes Care 2009;32:1295–301.
95. Drechsler M, Doring Y, Megens RT, Soehnlein O. Neutrophilic granulocytes promiscuous accelerators of atherosclerosis. Thromb Haemost 2011;106:839–48.
96. Zernecke A, Bot I, Djalali-Talab Y, Shagdarsuren E, Bidzhekov K, Meiler S, et al. Protective role of CXC receptor 4/CXC ligand 12 unveils the importance of neutrophils in atherosclerosis. Circ Res 2008;102:209–17.
97. M. Verdoia a, A. Schaffer a, L. Barbieri a, G. Aimaretti b, P. Marino a, F. Sinigaglia c, d, H. Suryapranata e, G. De Luca a, d,∗, on behalf of the Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Impact of diabetes on neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relationship to coronary artery disease. Diabetes & Metabolism xxx (2015) xxx–xxx.Article in press.
98. mancia G,DeBacker G, Dominiczak A, et al.2007 Guidelines for the Management of Aterial Hypertension: The Task Force for the Management of Aterial Hypertension of the European Society of hypertension (ESH) and of the European society of Cardiology (ESC). Hypertens 2007;25:1105.

99. A B Dodge, Y. (2006) The Oxford Dictionary of Statistical Term, OUP. ISBN 0-19-920613-9.
100. Lund Research Ltd. "Descriptive and inferential Statistics" statistics. Laerd.com. Retrieved 2014-03-23.
101. Freedman, D.A (2005) Statistical Models: Theory and Practice, Cambridge University Press. ISBN 0387945466.
102. S. Shahin., 2013- Evaluation of Neutrophil to Lymphocyte ratio as an indicator of presence of coronary artery disease in Diabetic patients**.** *print ISSN: 2249 4995 | eISSN: 2277 8810.*
103. M. Verdoia., 2015- Impact of diabetes on neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relationship to coronary artery disease**.** *DIABET-670; No. of Pages 8.*
104. M. Verdoia., 2015- Neutrophil to Lymphocyte Ratio and the Extent of Coronary Artery Disease: Results From a Large Cohort Study. *UNIV OF MONTANA on April 6, 2015.*

تمت.