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

دور الحجم الوسطي للصفيحات الدمويّة في التنبؤ بشدّة متلازمة توقّف التنفّس الانسدادي أثناء النوم

بحثٌ علميٌّ أُعدّ لنيل شهادةِ الدراسات العليا في أمراض الجهاز التنفسي

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. غفران حاتم فطايرجي

بإشراف

المُدّرس الدكتور :

عمّار الزّين

2023 م

قرارُ الحُكمِ مع توقيعِ اللجنةِ

تصريحٌ خطيٌّ

أنا المُوقّعُ أدناهُ أصرّحُ بعلمي الكامل وقبولي:

1- أنَّ كلَ ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيَّةٌ فكريَّةٌ وماليَّةٌ بالتشـــاركِ مع جامعةِ دمشـــق، وأنَّني التزمُ بأخذِ موافقةِ الجامعةِ في حالِ رغبتي بنشرِ البحثِ أو الأطروحةِ أو جزءٍ منها نصَّـاً أو مضـموناً خارجَ إطارِ الجامعةِ (من دورِ نشرٍ أو مكتباتٍ أو مواقع الكترونيَّةٍ وغيرها من وسائلِ النَّشرِ).

2- أنَّهُ لا يوجدُ جزءٌ من هذهِ الأطروحةِ تمَّ اقتباسهُ من عملٍ آخرَ أو أُنجِزَ للحصولِ على شهادةٍ أخرى في جامعةِ دمشق أو أيَّةِ جامعةٍ أو معهدٍ تعليميٍّ داخلَ أو خارجَ الجمهوريَّةِ العربيَّةِ السُّوريَّةِ.

الاسم و التوقيع

شُكرٌ و تَقْديرٌ

لا يسعني في نهاية هذه المرحلة الدراسية إلا أن أتقدّم بجزيل الشكر و عظيم الامتنان إلى أساتذتي و معلميّ و إلى كل من ساندني و كان عوناً لي في مسيرتي على مدى سنوات دراستي .

تلك القامات العلمية الجليلة الذين كان لملاحظاتهم و توجيهاتهم خلال فترة الإقامة الفضل الكبير في السعي الدائم للتطور و المثابرة و المضي قدماً نحو الأفضل جزاهم الله عنا كل الخير ..

أساتذتي الكرام جميعاً ..

و أخصّ بالذكر :

المُدرّس الدّكتور عمّار الزّين

الذي تقدّم مشكوراً بالإشراف على هذه الرسالة و أعانني على إتمامها , و الذي كان داعماً و راعياً لنا في طريقنا العلمي و العملي . لك منّا أسمى آيات الشكر و التقدير و الاحترام .

كما و أتقدّم بجزيل الشكر و عظيم الامتنان إلى جميع الأخصائيين في قسم أمراض الجهاز التنفسي و إلى زملائي المقيمين .

كما و أتقدّم بعظيم العرفان إلى والدتي و والدي على تضحياتهما و وقوفهما إلى جانبي خلال مسيرة حياتي العلميّة .

فهرس المحتويات (Tables of Contents)

قائمة الجداول	
قائمةُ الأشكالِ و الرسوم البيانيّة	
قائمة الاختصارات	
المُلخّصُ	
البابُ الأوّل : القسمُ التمهيدي	1
أوّلاً : المُقدّمة	1
ثانياً : المُشكلة البحثية	2
ثالثاً : تساؤلاتُ البحث	2
رابعاً : هدف مشروع البحث	2
خامساً : أهميّة البحث	2
سادساً :مناهج البحث و أدواته	3
سابعاً : الدراسات المرجعيّة	6
ثامناً : مكوّنات البحث	9
البابُ الثاني : القسمُ النظريّ	11
الفصلُ الأوّل : المُقدّمة	12
1 -1 – مُقدّمة عن متلازمة توّقف التنفس الانسدادي أثناء النوم	12
الفصلُ الثاني : معدّل الانتشار و الفيزيولوجيا المرضيّة	14
1 -2- معدّل انتشار متلازمة توقّف التنفّس الانسدادي أثناء النوم	14
2 – 2- الفيزيولوجيا المرضيّة لمتلازمة توقّف التنفّس الانسدادي أثناء النوم	16
الفصلّ الثالث : المضاعفات	19
1 – 3- المضاعفات القلبية و الوعائية	19
2 -3 – المضاعفات الاستقلابية	20

الفصل الرابع : التشخيصُ و العلاجُ	21
1 – 4 – تشخيص متلازمة توقّف التنفّس الانسدادي أثناء النوم	21
2 – 4 – علاج متلازمة توقّف التنفس الانسدادي أثناء النوم	24
أوّلاً : العلاج ب CPAP	24
ثانياً : العلاجات غير ال CPAP	27
الفصلُ الخامسُ : الصفيحات الدموية	29
1 –5 – مُقدّمة	29
2 – 5 – تنظيم إنتاج الصفيحات	30
3 – 5 – الحجم الوسطي للصفيحات الدمويّة MPV	31
البابُ الثالث : القسمُ العمليُّ	33
الفصلُ الأوّل : هدف البحث و طريقة إجرائه	34
1 – 1 – هدف البحث	34
2 – 1 – خلفيّةُ البحث و أهمّيّته	34
3 – 1– مناهجُ البحث و أدواته	35
الفصلُ الثاني : نتائجُ البحث (Results)	42
1 – 2 – الخصائص القاعدية لمرضى البحث	42
2 – 2 – تقسيم مرضى الدّراسة	48
2 – 2 – 1 – تصنيف مرضى الدراسة تبعاً لنتائج اختبار النوم	49
2 – 2 – 2 – خصائص مرضى الدراسة تبعاً لشدة المتلازمة	51
3 – 2 – المقارنة بين القيم المخبرية لمجموعات الدراسة	52
3 – 2 – 1 – المقارنة بين قيم MPV لمجموعات الدراسة	52
3 – 2 – 2 – المقارنة بين قيم PLT لمجموعات الدراسة	54
الفصلُ الثالث : المناقشة و المقارنة مع الدراسات العالميّة	56
الفصل الرابع : الخلاصة , المحددات و التوصيات	73
1 – 4 الخلاصة	73

2 – 4 المحدّدات	74
3 –4 التوصيات	74
المراجع	75
Abstract	78

قائمة الجداول (List of Tables)

رقم الجدول	محتوى الجدول	رقم الصفحة
1	جدول Epworth لتقييم النعاس	22
2	استبيان البحث العلمي	41
3	توزّع الحالات حسب الجنس	42
4	توزّع الحالات حسب الفئة العمريّة	43
5	توزّع الحالات حسب التدخين	44
6	توزّع الحالات حسب السوابق و عوامل الخطر المرافقة	45
7	توزّع الحالات حسب قيم BMI	46
8	متوسط القيم المخبريّة لمرضى الدّراسة	47
9	تقسيم عينة الدراسة	49
10	تصنيف مجموعات الدّراسة تبعاً لنتائج اختبار النّوم	50
11	خصائص مرضى الدراسة تبعاً لشدة المتلازمة	51
12	المقارنة بين قيم MPV لمجموعات الدراسة الثلاثة	53
13	المقارنة بين قيم PLT لمجموعات الدراسة الثلاثة	54
14	جدول المقارنة حسب عدد المرضى (دراسة Sinem)	60
15	جدول المقارنة حسب العمر و الجنس (دراسة Sinem)	60
16	جدول المقارنة حسب وجود التدخين (دراسة Sinem)	61
17	جدول المقارنة حسب متوسط قيم BMI (دراسة Sinem)	61
18	جدول المقارنة حسب السوابق و عوامل الخطر (دراسة Sinem)	62
19	جدول المقارنة حسب نتائج اختبار النوم (دراسة Sinem)	62
20	جدول المقارنة بين القيم المخبريّة للدراستين (دراسة Sinem)	63
21	جدول المقارنة حسب عدد المرضى (دراسة Souha)	64
22	جدول المقارنة حسب العمر و الجنس (دراسة Souha)	64

23	جدول المقارنة حسب وجود التدخين (دراسة Souha)	65
24	جدول المقارنة حسب قيم BMI (دراسة Souha)	65
25	جدول المقارنة حسب نتائج اختبار النوم (دراسة Souha)	66
26	جدول المقارنة بين القيم المخبرية للدراستين (دراسة Souha)	67
27	جدول المقارنة حسب عدد المرضى (دراسة Zeqin)	68
28	جدول المقارنة حسب العمر و الجنس (دراسة Zeqin)	68
29	جدول المقارنة تبعاً للسوابق المرضيّة و عوامل الخطر المرافقة (دراسة Zeqin)	69
30	جدول المقارنة حسب نتائج اختبار النوم (دراسة Zeqin)	70
31	جدول المقارنة تبعاً للقيم المخبرية (دراسة Zeqin)	71
32	جدول المقارنة بين الدراسات	72

قائمة الأشكال و الرسوم البيانية (List of Fiqures)

رقم الشكل	محتوى الشكل	رقم الصفحة
1	شكل يوضح انسداد الطرق الهوائية العلوية	18
2	المضاعفات القلبية و الوعائية لمتلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم	19
3	شكل يوضح ارتباط المضاعفات الاستقلابية بمتلازمة توقف التنفس	20
4	جهاز CPAP	26
5	أجهزة تقديم الفك السفلي	27
6	الخلية النواء بالمجهر الضوئي	31
7	توزّع الحالات حسب الجنس	43
8	توزّع الحالات حسب الفئة العمريّة	44
9	توزّع الحالات حسب وجود التدخين	45
10	توزّع الحالات السوابق و عوامل الخطر المرافقة	46
11	توزّع الحالات حسب BMI	47
12	شكل يوضّح تقسيم عيّنة الدّراسة	48
13	تصنيف مجموعات الدراسة تبعاً لنتائج اختبار النوم	50
14	منحنى ROC لدور الحجم الوسطي للصفيحات و الصفيحات الدموية في التنبؤ بشدة متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم .	52
15	مخطط يوضّح المقارنة بين قيم MPV لمجموعات الدراسة الثلاثة	53
16	مخطط يوضّح المقارنة بين قيم PLT لمجموعات الدراسة الثلاثة	55

قائمة الاختصارات (List of Abbreviations)

الاختصار	باللغة العربيّة	باللغة الانكليزيّة
AUC	Area under curve	المساحة تحت المنحنى
CPAP	Continuous positive airway pressure	ضغطُ الطرق الهوائيَّةِ الإيجابي المستمر
ROC	Receiver operating characteristic	منحنى خاصيَّةِ تشغيلِ المُستقبلِ
AHI	Apnea / hypopnea index	مشعر توقف التنفس / ضعف النفس
OSA	Obstructive sleep apnea	توقف التنفس الانسدادي
OSAS	Obstructive sleep apnea syndrome	متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم
MPV	Mean platelet volume	الحجم الوسطي للصفيحات
PLT	Platalet	الصفيحات الدموية
BMI	Body mass index	مشعر كتلة الجسم
COPD	Chronic obstruvtive pulmonary disease	الداء الرئوي الانسدادي المزمن
IL-6	Interleukin -6	انترلوكين 6
MAD	Mandibular advancement device	أجهزة تقديم الفك السفلي
OS	Overlap syndrome	متلازمة التراكب
R_U	Resistance in the segment upstream to the collapsible segment	المقاومة في الطرق الهوائية
Vmax	Maximal volume	الحجم الأعظمي
UPPP	Uvulopalatopharyngoplasty	تصنيع اللهاة و الحنك و البلعوم

إشباع الأوكسجين	O_2 Saturation	**Sat O_2**
قيم ضغط الجريان الصاعد	Pressure upstream of the collapsible segment	**P_u**
انترلوكين 3	Interleukin 3	**IL-3**
الداء السكري	Diabetes mellitus	**DM**
البروتين الارتكاسي الالتهابي	Protein Reactive C	**CRP**
قصور القلب الاحتقاني	Congestive heart failure	**CHF**
الضغط الشرياني	Blood Pressure	**BP**
معدّل انتشار الصفيحات	Platelet Distribution Width	**PDW**
متلازمة نقص التهوية المرتبطة بالبدانة	Obesity Hypoventilation Syndrome	**OHS**

المُلّخص

مقدمة:

تعدّ متلازمة توقف التنفس أثناء النوم اضطراباً شائعاً مرتبطاً بالنوم , يكثرُ عند الذكورِ و الأعمارِ الكبيرةِ و يمكن أن نراه أيضاً عند الإناثِ و الأعمارِ الصّغيرة .

ترتبطُ هذه المتلازمةُ بزيادة معدّل الإصابة بالأمراض و الوفيّات القلبيّة و الوعائيّة , لذلك كان من الضروريّ وضعُ الطرقِ المناسبةِ للوصولِ إلى التشخيصِ الباكرِ و ضبطُ عوامل الخطر لتفادي المضاعفات الخطيرة الناجمة عن هذه المتلازمة .

أظهرت العديد من الدراسات زيادةً في نشاط و تجمّعِ الصّفيحات الدمويّة لدى المرضى الذين يعانون من متلازمة توقّف التنفّس الانسدادي أثناء النوم و الذي يعتبر بدوره عاملُ خطرٍ في تجلّط الشرايين .

الهدف في هذه الدراسة هو إظهار العلاقة بين الحجم الوسطي للصفيحات الدموية MPV و شدّة متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم OSA , و هل يمكن اعتبار الحجم الوسطي للصفيحات الدموية مشعراً هامّاً في التنبؤ بشدّة متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم ؟ .

إنّ الجمهرة المستهدفة في دراستنا هي المرضى الذين شُخّص لهم متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم OSA في مخبر اضطرابات النوم في مشفى الأسد الجامعي في الفترة ما بين 2020 و 2022 و تمّ

جمع العيّنات بمراجعة سجلات المرضى الذين بلغ عددهم 140 مريضاً – الموجودة في المخبر بتسجيل مشعر كتلة الجسم و السوابق المرضية و الدوائية و المهنية و العادات الشخصية كالتدخين مثلاً , عدد مرات نقص الأكسجة , الأكسجة القاعدية , أقل أكسجة تمّ الوصول إليها , مشعر توقف التنفس / ضعف التنفس و تمّ إجراء تحليل مخبري لهؤلاء المرضى و هو تعداد الدم الكامل CBC و الذي يشمل عدد الصفيحات الدموية PLT و الحجم الوسطي للصفيحات الدموية MPV .

هدف البحث و أهمّيته :

يهدف هذا البحث لدراسة العلاقة بين الحجم الوسطي للصفيحات الدموية MPV مع شدة متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم OSA .

طريقة البحث:

تمّ جمع البيانات من خلال العودة إلى سجلات المرضى الذين تمّ قبولهم في مخبر اضطرابات النوم في الشعبة الصدرية في مشفى الأسد الجامعي و تسجيل معدل توقف التنفس / ضعف التنفس و معدّل إشباع الأوكسجين القاعدي و عدد مرّات نقص الأكسجة مع تسجيل الحجم الوسطي للصفيحات الدموية .

النتائج :

لدى تصنيف مرضى متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم اعتماداً على الأعراض السريرية و مشعر توقف التنفس / ضعف التنفس و عدد مرّات نقص الأكسجة و الأكسجة القاعدية , تم تقسيم مرضى الدراسة إلى ثلاث مجموعات , خفيف و متوسط و مرتفع الشدة .

و قد أظهرت دراستنا وجود ارتفاع في قيمة MPV لدى الحالات الشديدة لمرضى OSA بفارقٍ إحصائيّ هامّ ($P < 0.0001$) , أي أنّه يوجد توافق بين ارتفاع قيمة MPV و ارتفاع مشعر AHI .

و لوحظ انخفاض في متوسط عدد الصفيحات الدمويّة لدى ذات المرضى (Severe OSA) بفارق إحصائي هامّ لكنه أقل من السابق ($P = 0.03$) .

الخاتمة :

يُلاحظ وجود علاقة بين الحجم الوسطي للصفيحات الدموية MPV و مشعر AHI عند مرضى متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم مرتفعي الشدّة (Severe OSA) .

الكلمات المفتاحية :

الحجم الوسطي للصفيحات الدموية MPV , عدد الصفيحات الدموية PLT , متلازمة توقف الانسدادي أثناء النوم OSA , مشعر توقف التنفس / ضعف النفس AHI .

الباب الأوّل : القسمُ التمهيديّ

أولاً : المُقدّمة

تعتبر متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم أحد أشيع الاضطرابات التنفسية المتعلّقة بالنوم بمعدّل انتشار عالمي 5 – 10% و تزداد هذه النسبة بتقدّم العمر[1] , و تعرّف أنّها نوب متكررة من توقف التنفس و ضعف التنفس الناجم عن وجود انسداد في مجرى الهواء العلوي [2].

كما ترتبطُ هذه المتلازمة مع تغيّرات مرضيّةٍ كثيرةٍ و تُعرّف كعامل خطر مستقلّ لأمراضِ القلبِ والأوعية [2].

يُعتقد أنّ هناك العديد من الحالات لا يتمّ تشخيصها و هو ما يتناسبُ مع الدراساتِ التي وجدت معدّلات أعلى بكثيرٍ من هذه المتلازمة [3].

بالمقابل إنّ الحجم الوسطي للصفيحات الدمويّة MPV هو مؤشرٌ لفعاليتها , كما يلعبُ دوراً محوريّاً في الكثيرِ من الأمراض القلبية الوعائية , كما أنّ ارتفاعه يشير إلى كون الصفيحات تحوي كميةً أكبر من الحبيبات و كذلك الثرومبوكسان A2 و تعبّر عن مستقبلات IIb / IIIa بشكل أكبر و بالتالي تتجمّع هذه الصفيحات الدمويّة بسرعةٍ أكبر و بقوّةٍ أكثر إلى الكولاجين مما يؤدي إلى زيادةِ الاحتماليةِ الخثاريّة [7,8].

كما أشارت دراساتٌ كثيرةٌ إلى دور الحجم الوسطي للصفيحات الدموية MPV كمشعرٍ التهابيّ هامٍّ و لذلك كان من المتوقعِ أنَّ ارتفاعه قد يشير إلى شدّة هذه المتلازمة [9] .

و نظراً لأن كِلا الحجم الوسطيّ للصفيحات الدّمويّة MPV و متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم OSA يرتبطان بالحوادث الخثارية و الأمراض القلبية الوعائية و لأن الحجم الوسطي للصفيحات الدموية تحليلٌ مخبريٌّ بسيطٌ يمكن الحصول عليه بسهولة و يتمّ إجراؤه بشكلٍ روتيني أثناء تقييم مرضى النوم , لذلك فإنّ دراستنا تهدف إلى بيان العلاقة بينهما , و هل يمكن اعتبارُ MPV الحجم الوسطيّ للصفيحات الدمويّة مشعراً هامّاً للتنبؤ بشدّة هذه المتلازمة OSA [8,9].

ثانياً : المشكلة البحثية

أظهرت الكثيرُ من الدراسات عواملَ الخطرِ المرتبطة بمتلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم و كيفية الوقاية منها[8] .

كما أظهر بعضُها الآخر كيفيّة علاج هذه المتلازمة و أهميّة أجهزة التهوية الآلية غير الغازية في ذلك , و لكنّ عدد الدراسات التي أظهرت العلاقة بين التحاليل المخبرية و لاسيما عدد الصفيحات الدموية و حجم الصفيحات الوسطيّ كان قليلاً [8], و لذلك هدفت دراستنا إلى البحث عن وجود علاقة بينهما , و هل يمكن اعتباره تحليلاً مهمّاً في التنبؤ بشدّة هذه المتلازمة ؟

ثالثاً : تساؤلات البحث

هل يمكن إيجاد علاقة بين الحجم الوسطي للصفيحات الدموية MPV و شدّة متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم ؟

و هل يمكن اعتباره مشعراً هاماً للتنبؤ بشدّة متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم ؟

رابعاً: هدف مشروع البحث

يهدف هذا البحث لدراسة دور الحجم الوسطي للصفيحات الدموية MPV في تقييم شدّة متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم OSA .

خامساً : أهميّة البحث

نظراً لوجود الكثير من حالات انقطاع التنفس الانسدادي أثناء النوم دون تشخيصٍ (كما أظهرت الكثير من الدراسات) [3] , و لأنّ عدم علاج هذه المتلازمة و إهمالها سيؤدي إلى الكثير من المخاطر القلبية و الجهازية أيضاً [2] , كان من المفيد أن نبحث عن تحليل مخبري بسيط يساعد في التنبؤ بشدة هذه المتلازمة.

و نظراً لأنّ هذه المتلازمة عاملُ خطرٍ مستقلٍّ لأمراضِ القلب و الأوعية فضلاً عن كونها متلازمة جهازية معممّة [2], تمّ التفكير بقياس عدد الصفيحات الدموية و حجم الصفيحات الوسطي اللذين يلعبان دوراً هامّاً في الآلية الخثارية و الكثير من الأمراضِ القلبية[7,8], و البحث عن إمكانية إيجاد وجود علاقة بينهما .

سادساً : مناهج البحث و أدواته

تصميم الدراسة: Retrospective Cohort دراسة حشدية راجعة .

طريقة البحث : مراجعة سجلات المرضى المقبولين في الشعبة الصدرية و المجرى لهم اختبار النوم , حيث يتم بشكل روتيني تسجيل البيانات المتعلقة بمشعر كتلة الجسم لكل مريض , التدخين , التعرض المهني أو البيئي , السوابق المرضية و الدوائية , حساب مشعر توقف التنفس / ضعف التنفس (AHI) أثناء النوم , أقل أكسجة تمّ الوصول إليها أثناء اختبار النوم , الأكسجة القاعدية .

تمّ إجراء اختبار النوم للمرضى عبر الجهاز المحمول الموجود في المشفى حيث يُقاس الجريان الأنفي عبر قنية أنفية , و يُقاس إشباع الأوكسجين عبر مقياس الإشباع النبضي , و حركات جدار البطن و الصدر عبر أحزمة تلفّ حول جذع المريض و يتمّ تطبيق هذه التوصيات من قبل ممرضة مدرّبة و تحت إشراف طبيبٍ مقيم , ثم يتمّ تحليل النتائج عبر جهازٍ ملحق بجهاز النوم .

جمهرة الدراسة : المرضى الذين شخّص لهم متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم OSA في مخبر النوم في الشعبة الصدرية في مشفى الأسد الجامعي في دمشق .

مكان و زمان الدراسة :

مكان دراسة البحث : مستشفى الأسد الجامعي .

زمان دراسة البحث : في الفترة الممتدة بين 2020 و 2022.

الموارد المتاحة :

من مستشفى جامعة دمشق (مستشفى الأسد الجامعي) من خلال السجلات الطبية للمرضى.

الاعتبارات الأخلاقية :

لا يوجد أي مخاطر محتملة لهذا البحث (رصد نتائج) , و تمّ شرح مبررات و أخذ موافقتهم على الدخول بالدراسة مع التأكيد على سرية البيانات .

و تم أخذ موافقة المعنيّين في المشفى للاطّلاع على السجلات الطبية للمرضى , كما تم أخذ موافقة مستنيرة وفق النموذج الآتي :

الموافقة المستنيرة

عنوان البحث : دراسة العلاقة بين الحجم الوسطي للصفيحات الدموية و شدة متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم .

تفسير الإجراءات : سيتمّ تسجيل بيانات المريض التالية :

العمر – الوزن – السوابق المرضية و الدوائية – العادات كالتدخين – التعرض المهني والبيئي – إجراء اختبار النوم و تسجيل النتائج التالية : (درجة نقص الأكسجة أثناء النوم و مدتها – نتيجة مشعر توقف التنفس / ضعف التنفس)

المخاطر : لا توجد أي مخاطر إضافية لمشاركة المريض في هذه الدراسة و لأنّ الاستقصاءات ستجرى على أي حال لتشخيص الحالة المرضية .

الانسحاب من المشاركة : إن المشاركة في البحث طوعية مع إمكانية رفض المشاركة أو الانسحاب من الدراسة دون أن يترتب على ذلك أيّة عقوبات .

السرية : كلّ المعلومات التي ستجمع من الدراسة سريّة ولن يطّلع عليها إلا القائمون على البحث .

الكلفة : لا توجد أية تكاليف مادية إضافية مطلوبة من المشاركين بالبحث حيث أن الاستقصاءات متوافرة في المشفى كما لا توجد مكافآت مالية للمشاركين أو ذويهم .

الموافقة : لقد اطّلعت و أدركت محتوى الموافقة المستنيرة و أوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث و أدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة كما و أملك حقّ الانسحاب في أي وقت أشاء و دون أن يعرّضني ذلك لأي ضرر و عليه أوقع :

الرقم المتسلسل للمشترك: اسم الباحث : د. غفران حاتم فطايرجي

التوقيع : توقيع الباحث :

ملاحظة : بالنسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة و الكتابة , تمّ شرح هدف هذا البحث و أخذ موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلته .

معايير القبول :

- العمر 18 سنة فما فوق .
- مشعر AHI (توقف التنفس / ضعف النفس) يساوي أو أكثر من 5 مع وجود أعراض سريرية أو اختلاطات مرافقة , أو أنه أكثر من 15 مع أو بدون أعراض سريرية مرافقة و قد تمّ الحصول عليه من خلال اختبار النوم المجرى في مخبر النوم في الشعبة الصدرية في مستشفى الأسد الجامعي.
- القبول في المشفى بين آذار 2020 و آذار 2022.
- توافر جميع البيانات المطلوبة في السجلات الطبية (PLT عدد الصفيحات الدموية, MPV الحجم الوسطي للصفيحات الدموية , AHI مشعر توقف التنفس / ضعف النفس)

معايير الاستبعاد :

- العمر أقل من 18 سنة .
- عدم التوافر الكامل للبيانات المطلوبة (MPV, PLT, AHI)
- مرضى توقف التنفس المركزي أثناء النوم .
- المرضى الذين يتناولون الأدوية التالية :

(الاسبرين , الكلوبيدوغريل , الهيبارين) كونها تؤثر على الصفيحات الدموية .

سابعاً : الدراساتُ المرجعيّة

1 . دراسة Sinem et al [29]:

هي دراسة تركية نشرت في مجلة Clinical Study عام 2014 بعنوان :

Is Mean Platelet Volume Really a Severity Marker For Obstructive Sleep Apnea Syndrome ?

أُجريت هذه الدراسة بطريقة راجعة Retrospective , شملت 200 مريضاً تمّ قبولهم في المشفى بين كانون الثاني 2012 و تموز 2012 , و تمّ إجراء اختبار النوم لهم .

و تمّ تصنيفهم تبعاً لمشعر AHI إلى 3 مجموعات , مع استبعاد المرضى الذين يأخذون أدوية مضادة لالتصاق الصفيحات (كالإسبرين) في آخر شهر , و مَن لديهم اضطرابات دموية أو أيّ اضطراب يؤثر على عدد الصفيحات الدموية .

تمّ مقارنة عدد الصفيحات الدموية و حجم الصفيحات الوسطي و معدّل توزّع الصفيحات PDW لدى مجموعات الدراسة الثلاثة . أظهرت هذه الدراسة أن متوسط عمر المرضى كان قريباً من متوسط عمر المرضى في دراستنا, و أنّ نسبة الذكور أعلى من الإناث بفارقٍ بسيط , و كانت أمراضُ القلب و ارتفاع التوتر الشرياني أشيع الأمراض المرافقة .

كانت النتيجة وجود ارتفاع في قيمة MPV لدى مرضى Severe OSA بمتوسط (9.33 ± 0.72) , بفارق إحصائي P = 0.002 , نسبة أرجحية 5.2 , فاصل ثقة 95% هو 6 –25 , حساسية 85% و نوعيّة 45% , cutoff– point ≥ 8.9 , دون وجود انخفاض هامّ في عدد الصفيحات الدموية لدى هذه المجموعة (فارق إحصائي P = 0.081) .

لم يلاحظ أي فارقٍ إحصائي هامّ في PDW لدى مجموعات الدراسة الثلاثة (P = 0.81) .

و هذا ما يشابه دراستنا في جزءٍ منها كما سنرى .

2 . دراسة Souha Kallel et al [35]:

هي دراسة تونسية قامت بها Souha و زملاؤها في قسم أمراض الأذن و الحنجرة و نُشرت في مجلة European Respiratory Journal عام 2019 و كانت بعنوان :

Is there a relationship between Mean Platelet Volume and the severity of Obstructive Sleep Apnea ?

شملت هذه الدراسة 62 مريضاً بين عامي 2016 و 2018 (أقل من عدد مرضى بحثنا) بطريقة راجعة أيضاً Retrospective , مع غلبة الذكور على الإناث , كان متوسط مشعر كتلة الجسم BMI هو 26.2 ± 7.2 كغ / م^2 .

تمّ تصنيف المرضى تبعاً لمشعر توقف التنفس / ضعف النفس إلى مجموعتين:

Severe و Non – Severe .

حيث كان Severe OSA عندما AHI ≥ 30 و Non – Severe OSA عندما AHI < 30.

عند مقارنة الحجم الوسطي للصفيحات الدموية MPV , أظهرت هذه الدراسة وجودَ توافق بين قيمة AHI و قيمة MPV المخبرية (G1 : 8.21 ± 3.4 , G2 : 9.57 ± 1.9, P = 0.008) , و بالتالي فإنّ الدراسة التسلسليّة لقيم MPV عند مرضى OSA تفيد في تحديد شدة و خطورة هذه المتلازمة و يقترح وجود اضطرابات خثارية محتملة في الحالات الشديدة من هذه المتلازمة بنسبة أرجحيّة 8.8 , حساسيّة 93% , و نوعيّة 69.4% , دقّة 77.3% , و كانت أفضل عتبةٍ عند قيمة 8.7 , فاصل ثقة 95% : 15 – 30 .

لم تقارن هذه الدراسة بين عدد الصفيحات الدموية بين مجموعات الدراسة الثلاثة .

3 . دراسة Zeqin Fan et al [31]:

هي دراسةٌ كبيرةٌ أجريت في الصين قام بها Zeqin Fan و زملاؤه و نشرت في مجلة JCLA Journal of Clinical Laboratory Analysis عام 2019 و قد درست جميع عناصر الدم و علاقتها مع متلازمة توقف التنفس أثناء النوم و كانت بعنوان :

The association of hemocyte profile and obstructive sleep apnea

و هي دراسة راجعة أيضاً شملت 1087 مريضاً تمّ قبولهم في مركز النوم في مشفى Nanfang Hospital بين أيّار 2013 و شباط 2018 , و تمّ تصنيف المرضى فيها أيضاً تبعاً ل AHI إلى أربعة مجموعات : حيث كانت AHI < 5 هي مجموعة المرضى الطبيعيين و التي أُعتبرت مجموعة الشاهد , و كان ما يلي :

(5 ≤ AHI < 15) Mild OSA , (30 > AHI ≥ 15) Moderate OSA ,

(AHI ≥ 30) Severe OSA , ثم أُجريت التحاليل المخبريّة لهؤلاء المرضى (CBC).

كان متوسط أعمار المرضى 44.45 ± 1.18 سنة , مع غلبة الذكور بشكل كبيرٍ على الإناث بنسبة 75.6% , كان ارتفاع التوتر الشرياني أشيع السوابق المرضية لدى مرضى OSA بنسبة 54.8% .

كانت قيمة MPV مرتفعة لدى المرضى Severe OSA بمتوسط 2.3 ± 10.6 بفارق إحصائي هامّ (P = 0.0002 , نسبة أرجحيّة 6.2 , فاصل ثقة 95% : 7 – 17 , حساسية 87.3% و نوعيّة 83.4%, دقّة 79.2% , أفضل عتبة عند قيمة 9.9), مع ملاحظة انخفاض في متوسط عدد الصفيحات الدموّية لدى نفس المجموعة بفارقٍ إحصائي هامّ P = 0.003 , OR = 5.7 .

لم يُلاحظ توافق بين قيم اللمفاويات و العدلات و الهيماتوكريت مع قيم AHI .

و كانت هذه الدراسة أشبه النتائج بدراستنا .

ثامناً : مكوّنات البحث

البابُ الأوّل : القسمُ التمهيديّ.

البابُ الثاني : القسم النّظريّ , ويتحدَّثُ عن الإطارِ النَّظري لموضوعِ الدراسةِ وعنِ التَّعريفاتِ الأساسيَّةِ ليكونَ لدى القارئِ الإلمامُ الكاملُ، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من خمسةِ فصولٍ:

الفصلُ الأوّل : المُقدّمة و التي نتحدّثُ فيها عن متلازمة توقّف التنفّس الانسداديّ أثناء النوم بشكلٍ عام , و عن الأنماط الظاهرة المتغايرة لهذه المتلازمة .

الفصلُ الثاني : معدّل الانتشار و الفيزيولوجيا المرضيّة لمتلازمة توقّف التنفس الانسدادي أثناء النّوم .

و التي نتحدّث فيها عن معدل انتشار هذه المتلازمة تبعاً لدراساتٍ كثيرةٍ تمّ ذكرها , كما شمل هذا الفصل تعريف هذه المتلازمة و مشعر توقف التنفس / ضعف النفس , و العوامل المؤهبة لحدوث هذه المتلازمة .

تناول القسم الثاني من هذا الفصل الفيزيولوجيا المرضيّة من ارتخاء عضلات البلعوم و غيرها من الآليات الإمراضية المرافقة و العوامل المؤهبة لحدوثها .

الفصل الثالث : المضاعفاتُ و تشمل القلبية و الوعائية و آلية حدوثها و كذلك المضاعفات الاستقلابيّة .

الفصلُ الرابع : التشخيصُ و العلاج .

و نتحدّثُ فيه عن الأعراض السريرية لمرضى هذه المتلازمة مع ذكر مشعر Epworth لتقييم النعاس ثمّ تحدّثنا عن اختبار النوم المتعدّد PSG , و العلاج بجهاز CPAP و العلاجات الأخرى بغير ال CPAP كأجهزة تقديم الفك و العلاج الجراحي .

الفصل الخامس : الصفيحات الدمويّة .

و نتحدّث فيها عن تنظيم إنتاج الصفيحات و الحجم الوسطي للصفيحات و الحالات الذي يرتفع فيها MPV.

البابُ الثَّالثُ: القسمُ العمليّ:

وهو الإطارُ العمليُّ للدِّراسةِ والخططُ التي اتُّبِعَت خلالَ مدَّةِ الدِّراسةِ للوصولِ إلى النَّتائجِ في هذا البحثِ، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصـلُ الأوَّلُ، هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائِهِ:** ويحوي خلفيَّةَ البحثِ وأهميَّتهُ، وهدفَ البحث، وموادَّ وطُرُقَ البحثِ (تصميمَ الدِّراسةِ، وعيِّنةَ البحثِ، ومعاييرَ الاشتمالِ والاستبعادِ، وطريقةَ العملِ وكذلكَ الدِّراسةَ الإحصائيَّةَ المُتَّبعَةَ ونموذجَ الموافقةِ المُستنيرةِ والاستمارةَ التي استُخدِمت في البحث).

- **الفصلُ الثَّاني، نتائجُ البحثِ:** ويحوي عرضاً للنَّتائجِ الإحصائيَّةِ.

- **الفصـلُ الثَّالثُ، المُناقشـةُ والمقارنـةُ مع الدِّراسـاتِ العالميَّةِ:** ويحوي مراجعةً للنتائجِ التي تمَّ التوصُّـلُ إليها ومقارنتُها مع نتائجِ الدِّراساتِ العالميَّةِ المُشابهةِ.

- **الفصلُ الرَّابعُ، الاستنتاجاتُ والمُحدِّداتُ والتَّوصياتُ:** ويحوي خلاصةَ نتائجِ البحثِ والصُّعوباتِ أو العيوبِ في الدِّراسةِ والمُقترحاتِ المستقبليَّةَ لإجراءِ دراساتٍ حول هذا الموضوع لاحقاً .

البابُ الثاني : القِسْمُ النّظريّ

- يتكون هذ الباب من أربع فصول :

1- الفصل الأول : المُقدّمة .

2- الفصل الثاني : معدّل الانتشار, الفيزيولوجيا المرضية .

3- الفصل الثالث : المضاعفات .

4-الفصل الرابع : التشخيص و العلاج .

5-الفصل الخامس : الصفيحات الدموية .

الفصل الأوّلُ : مُقدّمة عن متلازمة توقّف التنفّس الانسدادي أثناء النوم

1 – 1- المُقدّمة

تسبّب هذه المتلازمة نوباً متكررة من انسدادٍ تامّ أو جزئي في البلعوم أثناء النوم يؤدي بدوره إلى نقص الأكسجة و ارتفاع كربون الدم و اليقظة من النوم [5] , و يمكن تصنيفها على أنّها متلازمةٌ شائعةٌ و مرضٌ مزمنٌ مترقٍ يعدّ المسؤول عن عددٍ من الإمراضيات المرافقة , كما يرتبطُ بزيادة في الوفيات بما فيها الوفيات المفاجئة لأسباب قلبية [2].

تصيب هذه المتلازمة ملايين الأشخاص حول العالم , و تتظاهرُ بطيفٍ واسع من الأنماط الظاهرية المتغايرة التي تتضمنُ شباب أسوياء الوزن ذوي التشوهات الوجهية و الفكية السفلية الذين يكون نقص الأكسجة المتقطّع لديهم محدوداً , إلى مرضى توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم متوسطي العمر الذين لديهم متلازمة استقلابية , أو مرضى نقص التهوية المتعلقة بالبدانة OHS , أو مرضى متلازمة التراكب (ترافق توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم مع الداء الانسدادي المزمن) [2].

في حين أن ثلثي مرضى قصور القلب لديهم توقف تنفس أثناء النوم مركزي أو انسدادي , تبدو متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم ذات تواتر حدوث عالٍ عند مجموعات معيّنة من المرضى , مثل مرضى ارتفاع التوتر الشرياني , و الحوادث الوعائية الدماغية , و نقص التروية الإكليلي و اللانظميات [2].

يسبّب تقطّع النوم و نقص الأكسجة المزمن المتقطع –والذي يعد واسماً لهذه المتلازمة– عدداً من الحدثيات الوسيطة كالإجهاد التأكسدي و تفعيل الجهاز الودي و الالتهاب , و هي المسؤولةُ عن الأعراضِ و الآثار القلبية و الاستقلابية [2].

قد لا يدرك معظم المرضى وجود اضطراب في التنفس أثناء النوم لديهم و بالتالي فإنهم لا يراجعون الطبيب للتقييم , علاوةً على ذلك فإن عدداً منهم قد لا يعتبرون فرط النعاس قضيةً هامةً تستدعي مناقشتها مع العاملين الصحيّين [5].

حتى الآن يبلغ معدل الوقوع لمتلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم في الولايات المتحدة 3% لدى النساء و 10% لدى الرجال بعمر 30 و 49 سنة, و يبلغ 9% من النساء و الرجال بعمر بين 50 و 70 سنة , و ما يقدّر ب 24 مليون شخص غير مشخصيّن بعد[5].

تتضمن عوامل الخطورة للمرض : الحالات المسبّبة لنقص حجم البلعوم أثناء الراحة أو زيادة قابلية انخماص الطرق الهوائية , و تعدّ البدانة السبب الأكثر أهميّة لتوقف التنفس الانسدادي أثناء النوم , تسبّب زيادة النسيج الشحمي للسان نقصاً في أبعاد الطرق الهوائية العلوية و تجعلها أكثرَ قابليةٍ للانخماص أثناء النوم[5].

الفصلُ الثاني : معدّل الانتشار و الفيزيولوجيا المرضيّة لمتلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم

1-2-معدّل انتشار متلازمة توقّف التنفس الانسدادي أثناء النوم

يتزايد في التاريخ الحديث معدل انتشار اضطرابات النوم بتسارعٍ خطيرٍ , و كان هناك تزايد في الحالات يصل إلى 55% في بعض فئات المجتمع الأمريكي [16].

في الوقت الحالي , يوجد مجموعتان كبيرتان من الدراسات الإحصائية في الولايات المتحدة حدّدت معدّل انتشار متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم , حيث قام Bexlir و زملاؤه بإجراء دراسة ثنائية الطور مستخدمين عينةً عشوائيةً من السكان وجدوا فيها أن معدل الانتشار لمتلازمة OSA بلغ 3.9% من الرجال و 1.2% من النساء , و بلغ معدّل الانتشار لدى النساء بعد سنّ الضّهي و اللواتي لا يخضعن لعلاج هرموني معيض 2.7% مقابل 0.6% لدى النساء قبل سن الضهي [16].

إن دراسة Wisconsin sleep cohort study كانت دراسة وبائية مقطعية طولانية صُممّت لتحريّ التاريخ الطبيعي لاضطرابات التنفس أثناء النوم و ذلك بإجراء اختبار تخطيط النوم المتعدد (PSG) Polysomnography مع إعادة القياسات بفاصل أربع سنوات و ذلك في عينة عشوائية من السكان , و قدّرت هذه الدراسة معدّل انتشارٍ عالٍ لكلٍّ من الرجال و النساء , حيث بلغ معدّل OSA 9% للنساء و 24% للرجال , و المتوسطة إلى الشديدة 42% للنساء و 9% للرجال[17].

أظهرت دراسة كليفلاند Cleveland family study أولَ البيانات المعبّرة عن معدّل وقوع اضطراب التنفس أثناء النوم لخمس سنوات و قد بلغ 7.5% للحالات المتوسطة إلى الشديدة و 16% للحالات الخفيفة. كما اقترحت هذه الدراسة أنّ العمر و الجنس الذكري و مشعر كتلة الجسم فقدت أهميتها كعوامل خطورةٍ للإصابة بمتلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم OSA, و مع ذلك فإن معدل الوقوع كان متقارباً بين الرجال و النساء بعمر الخمسين و كلما ازداد العمر زاد انتشار المرض[17].

دراسة وبائية أخرى عام 2013 لبيبرد Peppard وجد فيها أن معدل انتشار الحالات المتوسطة للشديدة يزداد في السكان إلى 10% عند الرجال بعمر 30–49% و عند النساء إلى 3% , بينما بعمر 50–70 فإن معدّل الانتشار يزداد إلى 17% عند الرجال و 9% عند النساء [17].

التعريف :

تعرف بأنها تشاركُ نعاسٍ نهاريّ شديدٍ غير مفسّرٍ مع انقطاع تنفّسٍ انسدادي (انقطاع أو ضعف النفس) خمس مرات على الأقل خلال ساعة أثناء النوم أي مشعر توقف التنفس / ضعف التنفس أكثر أو يساوي 5 (Apnea / Hypopnea Index $\geq$ 5) , و تكون هذه العتبة أكبر عند كبار السن[17].

يمكن تصنيف هذه المتلازمة تبعاً لهذا المشعر إلى خفيفة و متوسطة و شديدة .

- Mild OSA حيث $5 \leq AHI < 15$.
- Moderate OSA حيث $15 \leq AHI < 30$.
- Severe OSA حيث $AHI \geq 30$.

يعرّف انقطاع النفس Apnea عند البالغين بأنه توقف نفس استمرّ أكثر أو يساوي 10 ثوانٍ .

أما ضعف النفس Hypopnea فيستمرّ فيه النفس لكنّه يضعف بنسبة 50% على الأقل من التنفس القاعدي السابق لأكثر أو يساوي 10 ثوانٍ خلال النوم [17].

إنّ متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم OSA هي تشارك المظاهر السريرية و شذوذات باختبارات محدّدة , و عليه فإنّ الأفراد اللاعرضيين مع اضطراب تنفس أثناء النوم لا يصنّفون ضمن هذه المتلازمة[17].

2-2- الفيزيولوجيا المرضيّة لمتلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم

ينجم انقطاع التنفس و ضعف النفس عن انسدادٍ في الطريق الهوائي أثناء النوم و ذلك بسبب استرخاء عضلات الطريق الهوائي العلوي كما هو الحال بالنسبة لكلّ العضلات المخططة في الجسم فهي تسترخي بشكل طبيعي أثناء النوم [17] .

يصبح مرضى توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم غير قادرين – نتيجة هذا الاسترخاء – على معاكسة الضغط السلبي في الطرق الهوائية خلال الشهيق[17] .

لا يكمن الخلل عند هؤلاء المرضى في عضلات الطرق الهوائية فهي تعملُ بشكلٍ طبيعي أثناء الصحو إنّما يكون لديهم تضيق في الطرق الهوائية العلوية أثناء الصحو , و تكون فعاليّة العضلات الموسّعة للطرق الهوائية أعلى من الطبيعي الأمر الذي يضمن بقاء الطريق الهوائي مفتوحاً , أما أثناء النوم تنقص المقوية العضلية مما يسبب تضيقاً في الطريق الهوائي , و قد يسبّب الشخير حصول الانسداد التام المؤدي لتوقف النفس [17] , كما يظهر في الشكل (1) .

يتوقف انقطاع أو ضعف النفس عند استيقاظ المريض من نومه و قد يكون هذا الاستيقاظ مخاتلاً غيرَ قابلٍ للكشف بالتخطيط الكهربائي للدماغ و لكن يمكن الاستدلال عليه بتسرّع النبض أو ارتفاع الضغط أو زيادة المقوية الوديّة و يؤدي هذا الاستيقاظ إلى عودة المقوية العضلية و عودة توسع الطرق الهوائية مما يعيدها سالكةً من جديد [17].

تتضمّن العوامل المسبّبة لتضيق الطرق الهوائية لدى مرضى توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم البدانة – حيث إن 50% من السكان في الغرب لديهم مشعر كتلة الجسم BMI أكثر من 30 كغ/ م^2 –, و قصر الفك السفلي أو العلوي أو كليهما , هذا التغيير في شكل الفك قد يكون مخاتلاً أو عائلياً , يؤهّب قصور الدرق و ضخامة النهايات الأفراد لتطوّر متلازمة OSA عن طريق حدوث تضيق في الطرق التنفسية العلوية بسبب ارتشاح النسج فيها[18] .

تتضمن العوامل المؤهبة الأخرى الجنس المذكر , و العمر المتوسط (40 –65), و الحثول العضلية , و متلازمة أهلر دانلوس و ربّما التدخين [18].

في حين تذكر مراجع أخرى أن التضيّق البنيوي في الطرق الهوائية ليس السبب الأكبر للانسداد , حيث لوحظ وجودُ علاقةٍ ضعيفةٍ بين حجم الطرق الهوائية أثناء الصحو و مشعر توقف التنفس / ضعف التنفس AHI , علاوةً على ذلك أظهرت الدراسات مؤخّراً أن انخماص الطريق الهوائي العلوي ليس محدوداً في مكان محدّدٍ و إنّما هي ظاهرة حركيّة تبدأ في موضع معيّن و تمتد للأسفل , حيث أنّ الانسداد يحدث في أكثر من نقطة عند مرضى OSA [17].

يحصل انخماص الطريق الهوائي عندما لا يمكن توليد معاوضة كافية و ذلك عند اختلال التوازن بين عمل العضلات الموسّعة للطريق الهوائي العلوي و الحجاب الحاجز , و هذا يؤدي إلى انخماص الطريق الهوائي أثناء الشهيق أو على الأقل تضيّقه عند انخفاض جريان الهواء , و مع ذلك تتزايد الأدّلة على أن انخماص الطريق الهوائي يحدث أثناء الزفير [17] .

إضافة إلى ذلك يتصرّف الطريق الهوائي كالمقاومة في قانون ستارلينغ , الأمر الذي يجعل الانخماص يحدث بشكل مستقلّ عن القوة الماصّة للحجاب الحاجز , و متعلقاً بالتوازن بين ضغط الطريق الهوائي و ضغط النسيج في الموقع المعرّض للانخماص , تبقى الطرق الهوائية مفتوحةً بغضّ النظر عن القوى الزائدة المطبقة طالما بقي ضغط الإغلاق الحدّي P_{crit} في الدارة منخفضاً بالمقارنة مع ضغط الجريان الصاعد P_u في تلك القطعة , حيث يحدث الإغلاق عندما ينخفض ضغط الجريان P_u إلى مستويات أقلّ من ضغط النسج المحيطة P_{crit} في نموذج مقاومة ستارلينغ ينتج الجريان V_{max} عن قسمة مدروج الضغط في قطعة معينة على المقاومة الموجودة فيها تجاه الجريان R_u , كما يلي :

$$\mathbf{V_{max}} = \frac{Pu - Pcrit}{Ru}$$

يحدث انخماص الطرق الهوائية أخيراً خلال الزفير عندما – و بسبب غياب العضلات الموسعة– يتجاوز ضغط الإغلاق الحدي ضغط الجريان الصاعد [17].

عندما يتطاول زمن الزفير – كما يحدث عند توقف التنفس المركزي – تزداد الأهبة لحدوث الانخماص , مع وجود عوامل أخرى , لذلك تعتبر نوبُ توقف التنفس المركزية و الانسدادية مرتبطة بشكل وثيق [17].

شكل (1) : الشكل يوضح انسداد الطرق الهوائية العلوية [16]

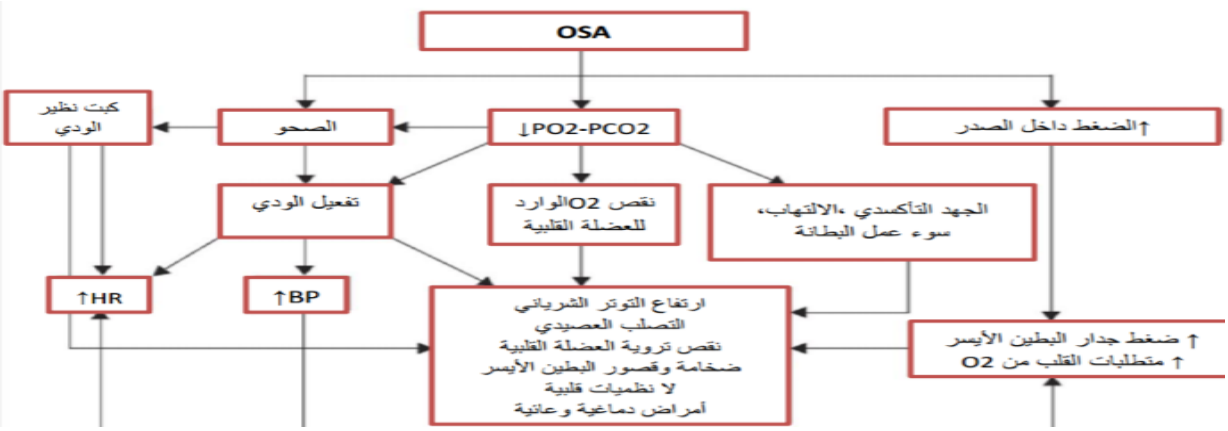
الفصلُ الثالث : مضاعفات متلازمة توقف التنفّس أثناء النوم

1-3-المضاعفات القلبيّة و الوعائية

يسبّب توقف التنفس الانسدادي ضغطاً سلبياً داخل الصدر مؤدّياً إلى زيادة الضغط عبر الجدار للبطين الأيسر و كذلك الحمل البعدي , و يؤدي أيضاً إلى عودة كمية أكبر من الدم إلى الصدر مسبّباً زيادة في الحمل القبلي على البطين الأيمن [17]. كما يسبب نقص الأكسجة المتقطع الناتج عن متلازمة توقف التنفس الانسدادي أذيةً في قلوصية العضلة القلبية و الاسترخاء الانبساطي. كما يلاحظ لدى مرضى هذه المتلازمة نقص في التوسع الوعائي البطاني المنشأ و نقص في أوكسيد النترات في الدوران [17] .

هذه التأثيرات معاً بالإضافة للفعالية الودية المقبضة للأوعية و الالتهاب , تؤهّب كلّها لحدوث ارتفاع التوتر الشرياني و التصلّب العصيدي , كما أنّ تفعيل الصفيحات و ميلها للتجمع تزيد الأهبة للأمراض الخثارية[17]. أظهرت الدراسات الوبائية أن مرضى متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم OSAS يمكن أن يتطوّر أو يتفاقم لديهم أمراض قلبية وعائية كارتفاع التوتر الشرياني و الأمراض القلبية و الإكليلية و قصور القلب و لا نظميات (لا نظميات تباطؤية , و رجفان أذيني , و بؤر هاجرة بطينية) و أمراض وعائية دماغية [17]. كما يظهر الشكل (2) .

شكل (2) : المضاعفات القلبية الوعائية لمتلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم [17].

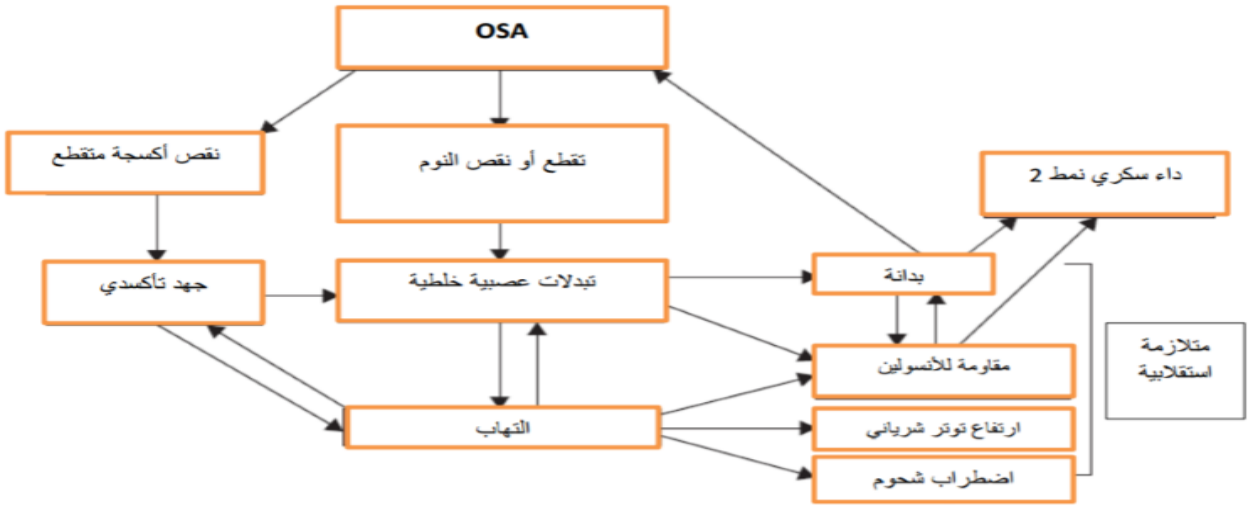


2-3- المضاعفات الاستقلابية

تتضمن متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم العديد من مكوّنات المتلازمة الاستقلابية , بشكل رئيسي المقاومة للأنسولين و الاستقلاب غير الطبيعي للشحوم ,حيث يسبّب تحدّد النوم مقاومة للأنسولين عن طريق تحريض حالة ما قبل التهابية (زيادة إفراز الانترلوكين IL-3 و عامل النخر الورمي TNF-a) [17] .

أظهرت الدراسات الوبائية أنّ نقص الأكسجة أثناء النوم يترافق مع اضطراب تحمّل الغلوكوز بغض النظر عن العمر و الجنس و محيط الخصر[17]. يمكن أن تتحرّض المتلازمة الاستقلابية بنقص الأكسجة الحاصل أثناء النوم أو حتى تقطع / الحرمان من النوم . كما يمكن أن تعزى المتلازمة الاستقلابية لتحرّر الحموض الدسمة الحرة , والأنجيوتنسين 2 , و السيتوكينات الشحميّة من النسيج الشحمي , التي قد تسبب أذية بنكرياسية مؤديّةً إلى عدم كفاية تحرّر الأنسولين و ظهور المقاومة له [17].

و يبدو أن أقلّ إشباع أوكسجين و متوسط إشباع الأوكسجين أثناء النوم يشكلان عاملاً محدداً مستقلاً للتنبؤ بحدوث المتلازمة الاستقلابية عند الأطفال و اليافعين ذوي الوزن الزائد [17] . كما يظهر الشكل (3)



الشكل (4) : شكل يوضح ارتباط متلازمة توقف التنفس مع المضاعفات الاستقلابية[17]

الفصلُ الرّابع : تشخيص متلازمة توقّف التنفس الانسدادي اثناء النوم و علاجه

1-4- تشخيص متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم

يعدّ اختبار تخطيط النوم الليلي في المخبر المعيار الذهبي للتشخيص و يتضمن قياس الجريان الهوائي عبر الأنف أو الفم حيث يقاس الجريان بأحد الطريقتين إما قياس تغيرات الحرارة أو الضغط [19] , و حركات جدار السطح أو البطن (عن طريق أحزمة تربط حول الصدر والبطن) [19] و قياس الشخير , و تخطيط الدماغ الكهربائي , و تخطيط حركات العين الكهربائي , و تخطيط العضلات الكهربائي و إشباع الأوكسجين (عن طريق مقياس الأوكسجين النبضي)[19], كما يتم في المخبر مراقبة المريض عن طريق الفيديو لتحديد فيما إذا كانت الفعاليات الكهربائية الدماغية تترافق مع تبدلات سلوكية [11]. لكن يمكن أيضاً استخدام الأجهزة المنزلية المحمولة للتشخيص [19].

حيث يمتلك الاختبار حساسية (78 – 100%) و نوعية (67 –100%) [17] .

هذه الأجهزة المحمولة تتضمن إلكترودات أقل و هي بالتالي تبدو مريحة أكثر للمرضى , لكنها تقدّم معلومات تقنية أقلّ لذلك تستخدم عند المرضى الذين يكون لديهم الاحتمالية ما قبل الاختبار متوسطة إلى شديدة [21].

أظهرت نتائج دراسة عشوائية متعددة المراكز أنّ نتائج اختبار النوم المنزلي في تشخيص و علاج متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم المتوسطة ليس أقلّ من الاختبار المجرى في المخابر الخاصة من حيث القبول و المطاوعة و التحسّن الوظيفي , لكنّ هذه الدراسة استبعدت المرضى الذين لديهم مراضات مرافقة مثل قصور القلب , و الأمراض الرئوية , و الأمراض العصبية العضلية , حيث يعتبر الاختبار المنزلي عند هؤلاء المرضى غير مستطب [19].

يتم تقييم النعاس حسب مقياس ايبوورث Epworth Sleepiness Scale (الجدول رقم 1) , الذي يميّز حالات النعاس الطبيعية عن المرضية [17].

ESS	0 لا يوجد نعاس	1 احتمال ضعيف	2 احتمال متوسط	3 احتمال قوي
النعاس أثناء مشاهدة التلفاز				
الجلوس غير النشيط في مكان عام				
الجلوس و التحدث إلى شخص				
الجلوس بهدوء بعد الغذاء بدون كحول				
التوقف في السيارة لعدة دقائق دون قيادة				
الجلوس و القراءة				
السفر في حافلة لمدة ساعة أو أكثر				
الاستلقاء بعد الظهيرة				

الجدول (1) : مشعر Epworth لتقييم النعاس[3]

حيث يعتبر من (0 –10) طبيعي .

و من (10 – 12) ضمن الحد الأعلى الطبيعي .

و من (12 –24) غير طبيعي .

تمّ تطوير مقياس سهل التطبيق عملياً لتحري الاحتمالية ما قبل الاختبار Protest probability لوجود متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم OSA و تمّ تسميته STOP BANG حيث يرمز كل حرف إلى نقاط تحسب للمريض حيث: [20]

S (Snoring) : الشخير

T (Tired): التعب و النعاس النهاري

O (Observed) : نوب توقف التنفس أثناء النوم ملاحظة من قبل الشريك

P (High Blood Pressure) : ارتفاع التوتر الشرياني

B (BMI) : مشعر كتلة الجسم كغ/ م^2

A (Age) : العمر > 50 سنة

N (Neck circumference) : محيط العنق > 43 سم و 41 سم للنساء

G (Gender) : الجنس المذكر .

مجموع النقاط عند المريض يفسر كما يلي :

- 0 – 2 احتمالية منخفضة
- 3 _ 4 احتمالية متوسطة
- 5 – 8 احتمالية مرتفعة [9]

2-4- علاج متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم

تقسم المقاربة العلاجية إلى قسمين رئيسين :

العلاج بأجهزة الضغط الإيجابي المستمر Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) [17]

والعلاجات غير الCPAP [17].

و يختلف استخدامها حسب شدّة المرض [19].

أولاً : العلاج بجهاز CPAP

يدرك معظم الأطباء أن العلاج ب CPAP هو العلاج الأكثرُ نجاعةً في علاج OSA و أثبت فعاليته في دراسات حالة – شاهد عديدة [17].

حيث ساعد استخدامه على تحسين نوعية النوم , من حيث تقليل مشعر اليقظة , زيادة مراحل النوم 3 و 4 مقابل نقص المرحلة 1 و ذلك في دراسة مقارنة مع العلاج الغفل (باستخدام كبسولات)[17].

بالإضافة لذلك في الحالات الخفيفة لمتلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم OSA ساهم استخدامه في تحسين الأعراض التي يصفها المرضى مثل الشخير , و النوم غير المريح , و النعاس النهاري و الهياج .

و يظهر ذلك أيضاً في تحسّن نتائج الاختبارات العصبية النفسية بعد العلاج الفعال ب CPAP [17].

علاوةً على ذلك فإن مستويات ضغط الدم تنخفض بالمقارنة مع الدواء الغفل , خصوصاً عند المرضى الذين يستخدمون CPAP لفترة تزيد عن 3.5 ساعات خلال الليل و الذين يكون لديهم مشعر توقف التنفس / ضعف التنفس AHI لديهم أكثر من 20 على وجه الخصوص [17].

***آلية عمل CPAP على الطرق الهوائية العلوية :**

يمكن منع حدوث انخماص في الطرق الهوائية العلوية عندما نستطيع إنقاص قيم المقاومة R_U أو قيم ضغط النسج المحيطة P_{crit} و ذلك حسب المعادلة :

$$V_{max} = \frac{Pu - Pcrit}{Ru}$$

و مع ذلك فإن استخدام ال CPAP يكون فعالاً من خلال قدرته على المحافظة على جريانٍ

فعّالٍ عن طريق زيادة قيم ضغط الجريان الصاعد و لهذا السبب يكون تأثير الCPAP أفضل من الخيارات العلاجية الأخرى مثل تصنيع اللهاة و الحنك و البلعوم Uvlopalatopharyngoplasty (UPPP) كما تثبت العديد من الدراسات .[16]

***تأثير الCPAP على القلب :**

يستخدم الCPAP في علاج وذمة الرئة قلبية المنشأ مع انزياح الحجم من الحيز داخل الصدر

إلى خارجه , يمكن أن يحسن CPAP توقف التنفس المركزي CSA عند مرضى قصور القلب الاحتقاني و ذلك عن طريق رفع تركيز ثاني أوكسيد الكربون فوق عتبة توقف التنفس , يمكن ل CPAP أن يخفض التهوية عن طريق إعادة توزيع الماء الزائد في الرئة إلى الحيز خارج الصدر مما يقلل تفعيل المستقبلات الشهيقية عن طريق زيادة مطاوعة الرئة بسبب إعادة توزيع السوائل كما شرح سابقاً [17].

قد يخفض ال CPAP الحمل البعدي للبطين الأيسر بشكل ملحوظ عن طريق إنقاص الضغط عبر جدار عند المرضى ذوي الوظيفة القلبية المعاوضة , في القلب السليم يتعلّقُ النتاج القلبي بشكل وثيق بالحمل القبلي , ينقص ال CPAP النتاج القلبي عن طريق إنقاص العود الوريدي للقلب الأيسر و بالمقابل في قصور القلب لا يكون هناك حساسية لهذه التغيرات في العود الوريدي نسبياً و إنّما تكون الحساسيةُ عاليةّ لانخفاض الحمل البعدي , إن انخفاض الضغط عبر الجدار للبطين الأيسر المحرض بال CPAP يمكن أن يزيد النتاج القلبي [17].

يمكن أيضاً لجهاز CPAP أن يقلل الفعالية الودية و يزيد التأثير المبهمي على القلب عن طريق تأثيراته الجيّدة على ضبط التوتر الشرياني [17] .

من الجدير بالذكر , أنه في دراسة تقدميّة كبيرة وجدت أن توقف التنفس الانسدادي الشديد غير المعالج كان سبباً زيادة في الحوادث القلبية الوعائية القاتلة و غير القاتلة مقارنة بالجمهرة , و اختفت هذه الزيادة عند العلاج بال CPAP[17] .

***تأثير ال CPAP على المضاعفات الاستقلابية الجهازية ل OSA :**

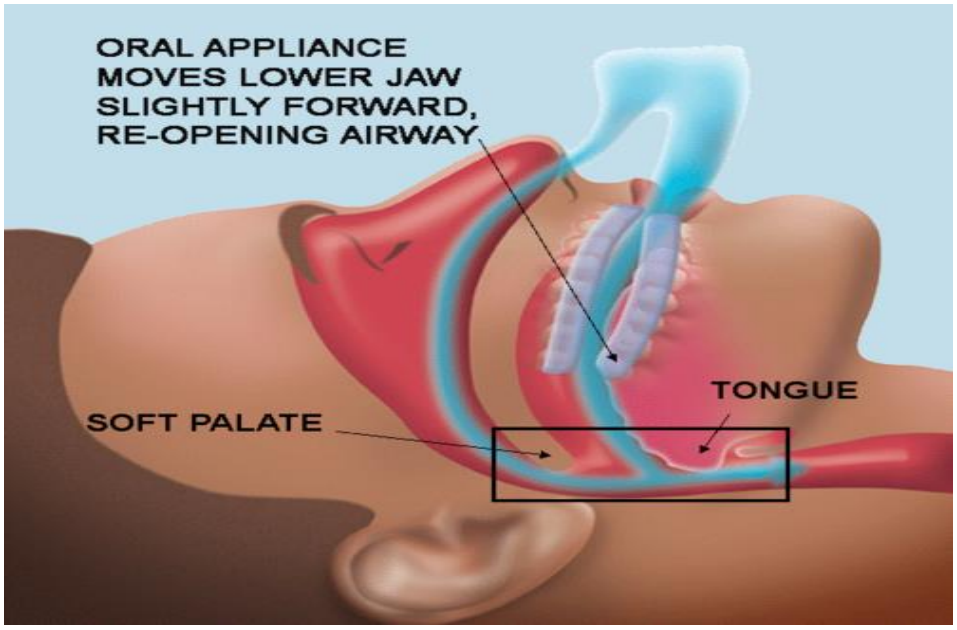
قد يحسن ال CPAP من المتلازمة الاستقلابية على الرغم من أنه لم يثبت هذا التأثير كونه تأثيره مستقلاً , كما أنه ينقص (CRP–TNFa –IL6)[17] .

شكل (4) : جهاز CPAP [20]

ثانياً : العلاجات غير ال CPAP:

***أجهزة تقديم الفك السفلي :** تعدّ هذه الأحهزة Mandibular advancement devices (MAD) الأكثر تطبيقاً في علاج ال OSA و / أو الشخير , تتألف من قطعة واحدة أو قطعتين , تكون هذه الأجهزة فعالة عندما تسهم في زيادة حجم الطرق الهوائية و التي قد تضيق في مناطق أخرى مما يجعل نتائج هذه الأجهزة أقل من المطلوب أحياناً , حيث أن 65% من المرضى يحققون تراجعاً في AHI بمقدار 50% . بالإضافة إلى ذلك فإنه يقلّل من الشخير و النعاس النهاري و التأثيرات العصبية النفسية و الخطر القلبي الوعائي [17] .

شكل (5) : أجهزة تقديم الفك السفلي[9]



***العلاج الجراحي** [17]:

تمّ تطبيق العديد من التقنيات الجراحية بهدف زيادة حجم الطرق التنفسية العلوية لإنقاص ضغط الإغلاق. تساعد عملية (UPPP) على تخفيف انسداد الطرق التنفسية العلوية بتقصير اللهاة و قصّ الحنك الرخو و تبعيد أعمدة البلعوم . يتم استئصال اللوزتين في نفس الوقت إذا كانتا متضخمتين .

تقوم عملية قطع عظم الفك العلوي و السفلي بتقديمهما للأمام لزيادة الحيز خلف اللسان و خلف الحنك . عند الأطفال تعدّ عمليةُ استئصال اللوزات و الناميات هي الخطّ الأول , يتمّ اختبار زرع ناظم خطا يرسلُ تحريضاً كهربائياً للعضلات المقدّمة للسان و وُجد أنه فعّالٌ عند مرضى معيّنين , على الرغم من ذلك نحتاج إلى دراسات سريريّة أخرى لتحديد مجموعات المرضى التي يمكن أن نستفيد منها .

مؤخراً , أظهرت بعض الدراسات السريرية أنّ نتائج زرع ناظم الخطا قد تكون ذات قيمةٍ في المستقبل .

يمكن التنبؤ بنتائج استئصال اللوزات لدى مرضى متلازمة داون باستخدام تقنيات تصوير متطوّرة , بالإضافة إلى ذلك إن نتائج تحريض العضلات تحت اللسان تتعلق بوجود فكرة تشريحية مسبقة للطريق الهوائي العلوي , التي يمكن الحصول عليها بعدّة تقنيات تصويريّة .

و يبدو أنّ هذا المجال قابلٌ للتطوير في المستقبل القريب حيث يمكن قبل إجراء العمليات الجراحية الغازية و غير القابلة للعكس أن يخضع المرضى لتقنيات تصوير معينة تجعل العلاج يستهدف كل مريض حسب حالته [17] .

الفصل الخامس : الصفيحات الدمويّة

1-5-المُقدّمة :[23, 24]

تنشأ الصفيحات من الخلية النواء Megakaryocyte و تشكّل 0.05 إلى 0.1 % من كلّ الخلايا المنواّة في نقي العظم و التي يزداد عددها حسب متطلّبات الحالة , و يبلغ قطرها المتوسط حوالي 25 ميكرون و حجمها 4700 ± 100 فيمتوليتر , و عمرها قصير يتراوح بين 7 و 10 أيام , و يقدّرُ أن كل خلية نواء تنتج حوالي 1000 إلى 3000 صفيحة و تظهر الخلية النواء الناضجة واضحة الحدود و محدّدة بواسطة المجهر الضوئي[27] .

و للصفيحات مهامٌ عديدةٌ في الجسم أهمّها تشكل الخثرات و الإرقاء , ففي الحالة الطبيعية تجول الصفيحات في الدم و هي في حالة كمون , لكنها تخضع لتفعيل سريع و قويّ عند حدوث أذية في جدار الوعاء الدموي حيث تلتصقُ الصفيحات على بروتينات المطرق خارج الخلوي كالكولاجين و عامل فون ويلبراند [27] ممّا يؤدي لتشكل السدادة الوعائية و إغلاق مكان الأذية[27] .

و إنّ الصفيحات غنية ببروتينات الإشارة و المستقبلات السطحية لتسهيل الاستجابة السريعة كما يترافق تفعيلها مع توليد وسائط التلقيم الراجع الإيجابي أو مضخات الإشارة و هي الأدينوزين ثنائي الفوسفات (ADP) و الثرومبوكسان A2 , و إطلاق بروتينات الالتصاق و هي الفيبرينولوجين و عامل فون ويلبراند التي تدعم تكدّس الصفيحات و توليد الثرومبين عبر شلال التخثر , و من ناحيةٍ أخرى فإنّ تفعيل الصفيحات في الأوعية الدموية المريضة كما في مواقع تمزق اللويحة العصيدية يسبب أمراضاً خثارية كالجلطة الدماغية و احتشاء القلب [28] .

و تقوم الخلايا البطانية في الأحوال الطبيعية بإطلاق أوكسيد الآزوت (NO) و توليد البروستاسكلين لتثبيط تفعيل الصفيحات و إبقائها بحالة كمون[28] .

بالإضافة لذلك تقوم الصفيحات بتنظيم الجريان الوعائي , و تملك دوراً في المناعة حيث تساعد على بلعمة الجراثيم و الفيروسات و تملك دوراً التهابياً كالجذب الكيميائي و التفاعل مع الكريات البيضاء , لذا فهي تلعب دوراً في التصلب العصيدي , الربو التحسسي , و أمراض الكلية [28].

2-5- تنظيم إنتاج الصفيحات :

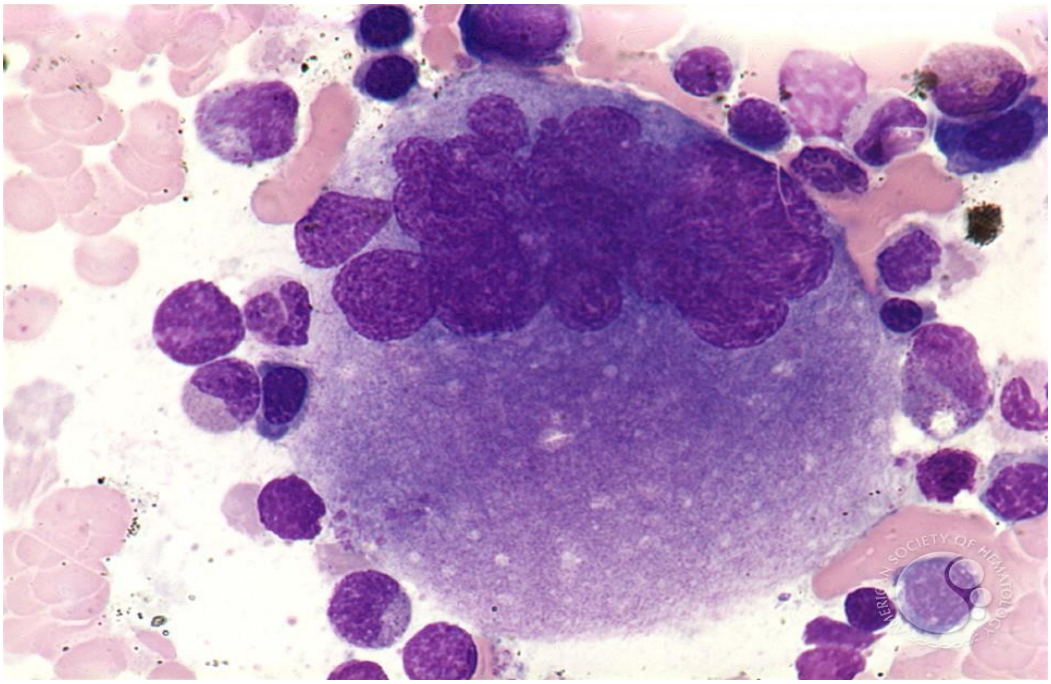
يبقى عدد الصفيحات ثابتاً خلال الحياة ما لم يعاني الشخص من حالة فيزيولوجية كالحمل أو مرضيّة كعسرة تصنع النقي مثلاً , و هناك تفاوتٌ كبيرٌ في تعداد الصفيحات لدى الناس الطبيعيين و التي يبلغ عادةً بين 150 -450 ألف / ميكرو مول , و يوجد علاقة عكسية بين عدد الصفيحات الطبيعي و المتوسط الطبيعي لحجم الصفيحات (MPV) مما ينتج عنه كتلة ثابتة بشكل محكم للصفيحات الجوالة في الدم و التي تنظم أساساً بواسطة الثرومبوبيوتين , و تستجيب الخلايا النواء في نقي العظم للتغيرات في الطلب على الصفيحات بتغيير عددها و حجمها[28] .

و الثرومبوبيوتين : هو بروتين ينتج بمعدّل ثابت من الكبد ليدخل الدوران و يزال بواسطة مستقبلات الثرومبوبيوتين الشرهة على الصفيحات الطبيعية و بعض الخلايا النواء في النقي , و الكمية الباقية من الثرومبوبيوتين يعمل على تحريض الخلية النواء لإنتاج عدد الصفيحات القاعدي و بالتالي كميته تنظم إنتاج الصفيحات من الخلايا النواء [22].

و يحصل نقصٌ في إنتاج الصفيحات من النقي عندما تتأذى أو يُثبّط و كلّ الاضطرابات التي تسبب أذية النقي أو تخريبه تقريباً تؤثر على إنتاج الكريات الحمراء و البيضاء [28], مثل :

- الإنتانات الفيروسية (الحصبة , النكاف , الحصبة الألمانية , التهاب الكبد C , ابشتاين بار) و بعض العوامل الخمجية تصيب الخلية النواء مباشرةً كفيروس العوز المناعي البشري .
- بعد العلاج الكيميائي أو الشعاعي لأماكن إنتاج الصفيحات .
- نقص تنسّج النقي الوراثي و المكتسب كمتلازمة فانكوني .
- السميّة المباشرة للكحول.

- عوز فيتامين B12 و حمض الفوليك .



الشكل (6) : الخلية النواء بالمجهر الضوئي [28]

3-5- الحجم الوسطي للصفيحات الدموية MPV

تشير بعض الدراسات إلى أن قيمته عند الولدان تساوي قيمته عند البالغ و التي تكون (8.21 ± 0.65) فيمتوليتر (fl) [24], و لكن بعض الدراسات وجدت أن قيمته تكون أصغر عند الخدج من تامي الحمل [25] , و تصغر الصفيحات في الحجم كلما ازدادت عمراً و بالتالي فإنّ حجم الصفيحات المرتفع يدل على زيادة في الإنتاج أو التحطم [22].

و لحجم الصفيحات الوسطي (MPV) قيمة تقديرية جيدة في الأمراض القلبية [26] , و تطوّر النشبة و الاحتشاء [24], و ترتفع القيمة في الداء السكري و البدانة و الأمراض الرئوية [23], و كذلك حمى البحر الأبيض المتوسط[25] ,و كذلك الولدان المصابين بداء الأغشية الهلامية [25].

و هناك علاقة عكسيّة بين تعداد الصفيحات و حجم الصفيحات الوسطي [24] ,حيث تزداد قيمتها بازدياد عدد الصفيحات الفتيّة الناجم عن تحطيم الصفيحات , و يمكن أن يترافق الداء الانسدادي المزمن بارتفاع في حجم الصفيحات الوسطي [25].

أظهرت الدراسات وجود علاقة بين الحجم الوسطي للصفيحات الدموية مع شدّة متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم في المراحل الشديدة (29 ,25, 35 , 31) .

إن الآلية الدقيقة لنشاط الصفيحات الدموية لدى مرضى OSA ليست واضحة , و يمكن اقتراح ثلاث آليات رئيسية [29, 30] :

- إنّ نقص الأكسجة في الدم و الاستيقاظ المتكرر من النوم يسبّب زيادةً في النشاط الودّي الذي بدوره يزيد تركيز الأدرينالين و النورأدرينالين و الذي بدوره يؤثر على الصفيحات و ينشطها [29, 30].
- يمكن لنقص الأكسجة المتقطع الحاد و المزمن أن ينشط الصفيحات الدموية بشكل مباشر[29].
- إن متلازمة توقف التنفس الانسدادي تسبّب التهاباً جهازياً مزمناً مما يؤدي إلى زيادة إفراز الإنترلوكينات (IL – 6 , IL – 3) و غيرها من السيتوكينات الجهازية [30].

يمكن للإنترلوكينات (IL–3) و (IL–6) أن تؤثر في إنتاج صفيحات دموية أكثر فعالية و أكبر حجماً , و بالتالي فإن مستويات (IL–6) لدى OSA يمكنه أن يسبّب زيادةً في الحجم الوسطي للصفيحات عن طريق تنشيط الصيغة الصبغيّة للخلايا ذات النوى الكبيرة [29].

أوجدت الدراسات أنّ قابلية تراكم الصفيحات الدموية قد ازدادت بشكل ملحوظ لدى مرضى متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم OSA في الحالات الشديدة مقارنةً مع المرضى الذين يعانون من الحالات الخفيفة إلى المتوسطة [29,30].

و قد وُجد أن العلاج بجهاز CPAP لستة أشهر يسبّب انخفاضاً في قيم MPV لدى المرضى الذين لديهم حالة شديدة من هذه المتلازمة OSAS [29].

الباب الثّالثُ : القِسْمُ العَمَلِيُّ

يتألف البابُ الثالثُ من أربعةِ فصولٍ :

1 – الفصل الأوّل : هدفُ البحثِ و طريقةِ إجرائه .

2 – الفصلُ الثاني : نتائج البحثِ .

3 – الفصلُ الثالث : المناقشةُ و المراقبةُ مع الدراسات السابقة .

4 – الفصلُ الرابع : الخُلاصة , المُحدّدات , و التوصيات .

الفصل الأوّل : هدفُ البحثِ و طريقةُ إجرائه

1 -1- هدفُ البحث

يهدف هذا البحث لدراسة العلاقة بين الحجم الوسطي للصفيحات الدموية MPV و متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم OSA .

و هل يمكننا اعتبار هذا التحليل المخبري مشعراً هامّاً للتنبؤ بشدة متلازمة OSA ؟

2 -1 – خلفيّةُ البحثِ و أهمّيّتُهُ

تُعرف متلازمة توّقف التنفس الانسدادي أثناء النوم OSA بنوبات متكررة من انسدادٍ في مجرى الهواء العلويّ الجزئيّ أو الكامل أثناءَ النومِ التي تسبّبُ تشتّتٌ في النومِ , أو النعاسُ المُفرطُ في النهارِ , و هو اضطراب شائعٌ يُؤثر على الذكورِ و الإناثِ بأعمارٍ مختلفةٍ .[1]

يتمّ تقدير شدّة هذه المتلازمة OSA من خلال السريريّات و مشعر توقف التنفس / ضعف النفس AHI و الذي يحسب عدد مرات توقف التنفس و ضعف النفس الذي يحدثُ في كلّ ساعةٍ من النّومِ. [2]

على الرغمِ من أنّ الآليات الامراضية المسببّة لهذه المتلازمة مختلفةٌ , إلّا أنّها تؤدّي إلى مضاعفاتٍ خطيرةٍ على مستوى القلبِ و الأوعية بما فيها قصور العضلة القلبيّة , و عدم انتظام ضربات القلب , و ارتفاع ضغط الدم , و ارتفاع الضغط الرئوي [4] .

و نظراً لأنّ زيادة تنشيط الصفيحات الدمويّة و تجميعها يرتبط ارتباطاً وثيقاً بالمضاعفات القلبيّة و الاضطرابات الخثاريّة [6, 7], و أبلغت الكثير من الدراسات عن زيادة في تنشيط الصفيحات الدمويّة عند مرضى متلازمة توقّف التنفس الانسدادي أثناء النوم [6, 7] , و نظراً لأن الحجم الوسطي للصفيحات الدمويّة

MPV يعكسُ نشاطها و تفعيلها , تمّ التفكير و البحث عن علاقة تربط بين عدد الصفيحات و حجمها الوسطي عند مرضى متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم , و لا سيما أنّ الحجم الوسطي أداةٌ سهلةٌ و مفيدةٌ و يتمّ تحليلها بشكل روتيني عند مرضى OSA أثناء قبولهم في المشفى [6] .

كما أشارت الكثير من الدراسات أنّ الحجم الوسطي للصفيحات MPV يعتبرُ مؤشراً التهابياً هامّاً , لذلك كان من المتوقع أن يرتفع في الحالات الشديدة من متلازمة توقّف التنفس الانسدادي أثناء النوم [9].

لذلك حاول بحثنا الحالي أن يبحث عن علاقةٍ تربط بين هذا التحليل المخبري البسيط و شدّة متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم .

3 – 1 – مناهج البحثِ و أدواته

3 –1 – 1– مكان الدراسة و زمنها

مكان الدراسة : مستشفى الأسد الجامعي .

زمان الدراسة : بين آذار 2020 و آذار 2022.

3 –1 –2 – تصميمُ البحث

دراسة حشدية راجعة Retrospective Cohort

3 –1 – 3– معايير الاشتمال

- العمر 18 سنة فما فوق .
- مشعر AHI توقف التنفس / ضعف النفس يساوي أو أكثر من 5 مع وجود أعراض سريرية أو اختلاطات مرافقة , أو أنه أكثر من 15 مع أو بدون أعراض سريرية مرافقة و قد تمّ الحصول عليه من خلال اختبار النوم المجرى في مخبر النوم في الشعبة الصدرية في مستشفى الأسد الجامعي.
- القبول في المشفى بين آذار 2020 و آذار 2022.

- توافر جميع البيانات المطلوبة في السجلات الطبية (PLT عدد الصفيحات الدموية, MPV الحجم الوسطي للصفيحات الدموية , AHI مشعر توقف التنفس / ضعف النفس)

3 – 1 – 4 – معايير الاستبعاد

- العمر أقل من 18 سنة .
- عدم التوافر الكامل للبيانات المطلوبة (MPV, PLT, AHI)
- مرضى توقف التنفس المركزي أثناء النوم .
- المرضى الذين يتناولون الأدوية التالية :

(الاسبرين , الكلوبيدوغريل , الهيبارين) كونها تؤثر على الصفيحات الدموية

3 – 1 – 5– حجم عينة الدراسة

كانت عينة الدراسة النهائية مؤلّفة من 140 مريض استناداً إلى موقع www.powerandsamplesize.com و من أجل قوّة الدراسة 95 % , و مستوى دلالة 5 % , و اعتماداً على معادلة ريتشارد جيجر لحساب حجم العينة :

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

حيث:

n: حجمُ العيّنة

N: حجم المجتمع المستهدف

Z: الدرجة المعيارية المقابلة لمستوى الدلالة 0.95

d: نسبة الخطأ

3 – 1 – 6 – طريقةُ الدّراسة

جمعت البيانات بشكل راجع Retrospective بالعودة لسجلات المرضى المقبولين في مستشفى الأسد الجامعي بين آذار 2020 و آذار 2022.

تشخيص متلازمة توقّف التنفس الانسدادي أثناء النوم : يتمّ إجراء اختبار النوم للمرضى المقبولين بأعراض سريرية توحي بوجود هذه المتلازمة كانقطاع النفس النوبي أثناء النوم , الشخير الليلي , النعاس المفرط أثناء النهار , الصداع الصباحي و يتمّ إجراء هذا الاختبار عبر الجهاز المحمول الموجود في المشفى حيث يقاس الجريان الأنفي عبر قنية أنفية , و يقاس إشباع الأوكسجين عبر مقياس الإشباع النبضي , و حركات جدار البطن و الصدر عبر أحزمة تلف حول جذع المريض و يتم تطبيق هذه التوصيات من قبل ممرضة مدرّبة و تحت إشراف طبيب مقيم , ثم يتم تحليل النتائج عبر جهاز ملحق بجهاز النوم .

و بناءً عليه يتم تصنيف المرضى إلى ثلاث مجموعات حسب قيمة مشعر توقف التنفس / ضعف النفس AHI (Apnea / Hypopnea Index) خفيف و متوسط و مرتفع الشدة .

يتم بشكل روتيني تسجيل البيانات المتعلّقة بمشعر كتلة الجسم لكل مريض , التدخين , التعرض المهني أو البيئي , السوابق المرضية ,السوابق الدوائية ,العمر , العلامات الحيوية .

البيانات الديموغرافية و الشخصيّة :

- العمر
- الجنس
- BMI
- السوابق المرضية و الدوائية
- التدخين
- التعرض المهني
- العلامات الحيويّة (الضغط الشرياني , الأكسجة , معدّل التنفس)

البيانات المخبريّة :

- تعداد الدم الكامل (يشمل عدد الصفيحات الدموية PLT, و الحجم الوسطي للصفيحات MPV)

مشعر توقف التنفس / ضعف النفس : و الذي يقيس عدد مرات توقف النفس و ضعف النفس في كلّ ساعة نوم (مرة / الساعة) , و تمّ سابقاً تعريفُ توقف التنفس Apnea و ضعف النفس Hypopnea.

حيث تمّ تصنيف المرضى كالتالي :

- Mild OSA حيث $5 \leq AHI < 15$.
- Moderate OSA حيث $15 \leq AHI < 30$.
- Severe OSA حيث $AHI \geq 30$.

3 – 1– 7 – الميزانيّة

لم يكن هناك أيّ ميزانيّةٍ أو كلف إضافيّةٍ .

3 – 1 – 8 – المُحدّدات الأخلاقيّة

تقتضي أخلاقيَّاتُ البحثِ العلميّ احترامَ حقوقِ الآخرين وآرائهِم وكرامتهِم سواءً كانوا من الزُّملاءِ الباحثين أو المشاركين في البحثِ أو المُستهدفِين في البحثِ، وتتبنَّى مبادئُ أخلاقيَّاتِ البحثِ العلميّ عامَّةً قيمتي العملِ الإيجابيّ وتجنُّبِ الضَّررِ، وينبغي أن تكونَ هاتان القيمتان ركيزتيّ الاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ في أثناءِ عمليَّةِ البحثِ. وفي بحثنا هذا، سيتمُّ الالتزامُ بالاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ من المصداقيَّةِ، والثِّقةَ، والالتزامَ بِسريَّةِ المعلوماتِ من خلالِ العودةِ إلى سجلَّاتِ المرضى والحصولِ على النتائجِ دونَ إلحاق الأذَى بهم.

3 – 1– 9 – تحليلُ البيانات :

أُجريَ التَّحليلُ باستخدامِ برنامجِ الحِزمة الإحصائيَّةِ للعلومِ الاجتماعية (Statistical Package for the Social Sciences) (SPSS) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) (النسخة 20)

وكذلكَ برنامجَ Excel 2010. اعتُبِرَت القيمةُ التَّنبؤيَّةُ الأقلُّ من 0.05 (P value < 0.05) مهمَّةً إحصائيَّاً.

الإحصاءُ الوصفيُّ (Description Statistical): للمتغيِّراتِ الفئويَّةِ، اعتُمِدَ على التَّكرارِ، والنِّسبِ المئويَّةِ، والأشكالِ البيانيَّةِ. للمتغيِّراتِ المتواصلةِ، استُخدِمَت مقاييسُ النَّزعةِ المركزيَّةِ (المتوسِّطُ الحسابي والانحراف المعياري، والمجالُ).

الإحصاءُ الاستدلاليُّ (Inferential Statistical): بالنسبةِ لاختبارِ العلاقاتِ الإحصائيَّةِ بينَ الخصائصِ القاعديةِ استُخدِمَت الأساليبُ الإحصائيَّةُ التَّاليةُ:

- تحليلُ مُنحنى خصائصِ تشغيلِ المُستَقبِل (ROC)، ولوحِظَت القدرةُ التَّنبؤيَّةُ لكلٍّ من الحجم الوسطي للصفيحات الدمويّة MPV و عدد الصفيحات الدمويّة PLT باستخدامِ المنطقةِ تحت المنحنى (AUC). استُخدِمَ مُشعِرُ Youden لتحديدِ أفضلِ عتبةٍ (cutoff–point) من أجل التنبؤِ بشدّة المتلازمة وعُبِّرَ عن الخطرِ بنسبةِ الأرجحيَّةِ (odds ratio).

تعرض منحنيات ROC (الحساسية) مقابل (1–النوعية) بحيث تتباين المنطقة تحت المنحنيات من 0.5 إلى 1، وكلما ارتفعت المنطقة تحت المنحني، أشار ذلك إلى قدرة تمييزية أعلى. حُسِبَت الحساسيَّةُ، والنوعيَّةُ، والقيمةُ التنبؤيَّةُ الإيجابيَّةُ، والقيمةُ التنبؤيَّةُ السلبيَّةُ، والدَّقةُ لقيمة MPV و PLT للتنبؤ بشدّة المتلازمة :

- الحساسيَّة (sensitivity): تُعرّف بأنها نسبةُ عدد الحالات التي أظهر الاختبار أنها إيجابية إلى عدد الحالات الإيجابية فعلاً، وهي تعبِّرُ عن مدى قدرةِ الاختبار على كشف الحالات المرضية في العيِّنةِ المدروسة.
- النوعيَّة (specificity): تُعرَّف بأنَّها نسبة عدد الحالات التي أظهر الاختبار أنها سلبيَّة إلى عدد الحالات السلبيَّةِ فعلاً، وهي تعبّرُ عن مدى قدرةِ الاختبارِ على استبعادِ الحالاتِ غيرِ المرضيَّةِ في العيِّنةِ المدروسةِ.
- القيمة التنبؤيَّة السلبيَّة (negative predictive value): تُعبِّرُ عن احتماليَّةِ أنَّ شخصاً خالٍ من المرض ونتيجة الاختبار عنده سلبيَّة.

- القيمة التنبؤيَّة الإيجابيَّة (positive predictive value): تُعبِّرُ عن احتماليَّةِ أنَّ شخصاً مصاباً حقيقيَّاً بالمرض ونتيجة الاختبار عنده إيجابيَّة.

الدقة (Accuracy): مجموع الحالات الإيجابيّة الحقيقيّة والسلبيّة الحقيقيَّة نسبةً للمجموع.

3 – 2 – 10 – استبيان البحث العلميّ

اسم المريض :	عمر المريض :	جنس المريض:
العادات و السوابق		
العادات الشخصية: مدخن (نعم / لا)؟	التعرضات المهنية و البيئية :	السوابق الدوائية : هل يتناول الاسبرين او الكلوبيد او الهيبارين أم لا ؟
العلامات الحيويّة :		
	القيم المخبرية	
مشعر كتلة الجسم BMI (كغ/م^2)	رقم الصفيحات الدموية: 10^3*PLT	الحجم الوسطي للصفيحات الدموية MPV
نتائج اختبار النوم		
توقف التنفس (Apnea)/ الساعة	ضعف النفس (Hypopnea)/ الساعة	مشعر توقف التنفس/ شعف النفس AHI (/ الساعة)
عدد مرات نقص الأكسجة :	الأكسجة القاعدية : Base SatO2	أقلّ أكسجة تم الوصول إليها Minimum Sato2
الأعراض السريرية :		

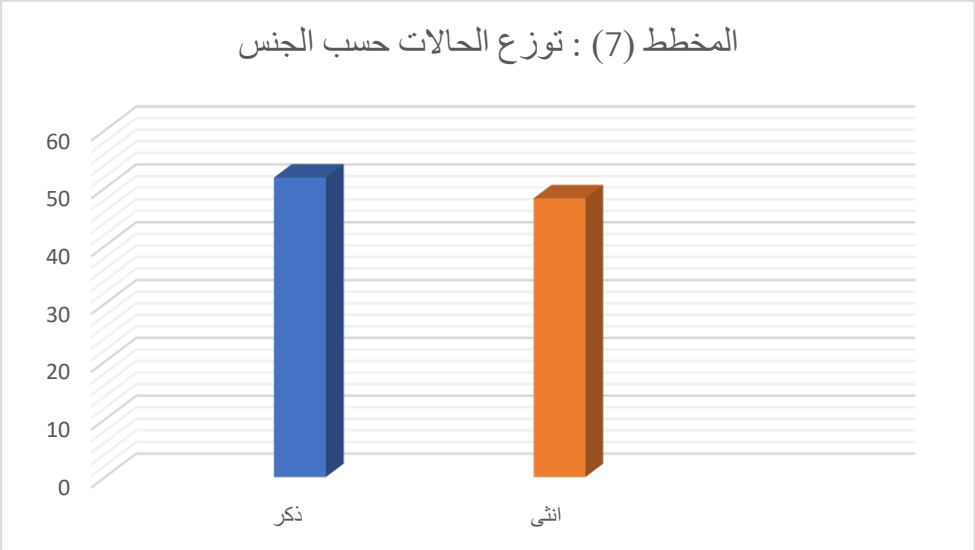
الفصل الثاني : نتائجُ البحثِ (Results)

1 – 2 – الخصائص القاعديّة لمرضى البحث

1 – 2 – 1 – الجنس

لوحظ غلبة الذكور على الإناث بشكل بسيط حيث بلغت نسبة الذكور 51.8% و هو ما يعادل 72 مريض من مرضى دراستنا , مقابل 48.2% للإناث أي 68 مريضة من مجمل مرضى الدراسة , كما يظهر في الجدول التالي (3) :

الجدول الأول (3) : توزع الحالات حسب الجنس	
الجنس	**العدد / النسبة**
ذكر	**72 (51.8%)**
أنثى	**68 (48.2%)**
المجموع	**140 (100%)**

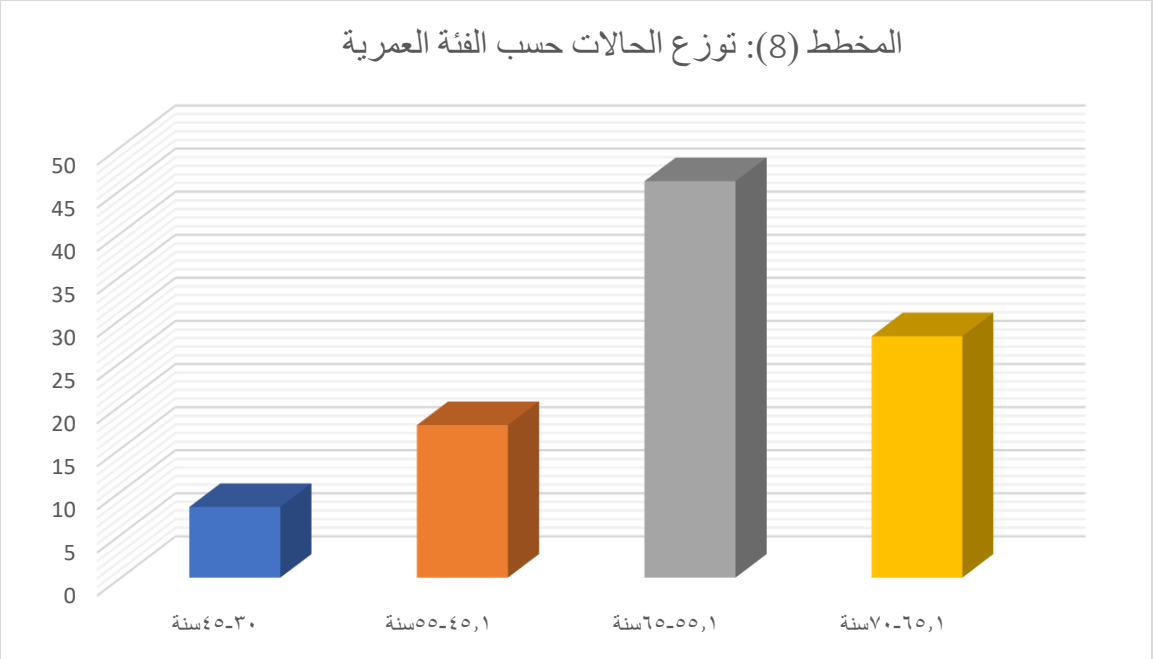


2 – 1 – 2 – العمر

تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين 30 و 70 سنة , و بلغ المتوسط 3.2 ± 55.3 سنة , و كان معظم مرضى الدراسة ضمن الفئة العمرية (55.1 – 65 سنة) و ذلك بنسبة 45.9% , تلته الفئة العمرية (65.1 – 70 سنة) و ذلك بنسبة 28.2% , فيما كانت الفئة العمرية (30 – 45 سنة) الأقل شيوعاً و ذلك بنسبة 8.2% من مجمل الحالات , كما يظهر الجدول (4) :

الجدول (4) : توزع الحالات حسب الفئة العمرية

الفئة العمرية	العدد / النسبة
30 – 45 سنة	12 (8.2%)
45.1 – 55 سنة	24 (17.7%)
55.1 – 65 سنة	64 (45.9%)
65.1 – 70 سنة	40 (28.2%)
المجموع	140 (100%)
SD / المتوسط (سنة)	55.3 ± 3.2

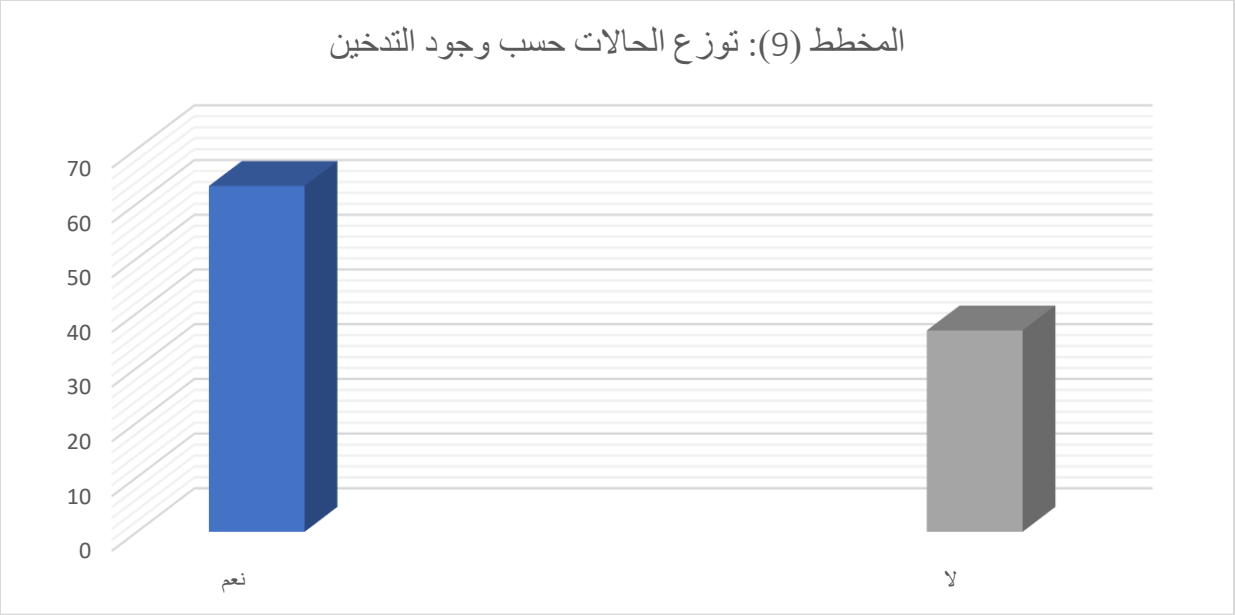


2 – 1 – 3 – التدخين

بلغت نسبة المدخنين 63.2 % (سواء تدخين حالي أو سابق) من مجمل مرضى الدراسة المشخّص لهم متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم أي ما يعادل 89 مريضاً , مقابل 36.8% أي 51 مريضاً , كما يظهر الجدول التالي (5) :

الجدول (5) : توزع الحالات حسب وجود التدخين :

وجود التدخين	العدد
نعم	89 (%63.2)
لا	51(%36.8)
المجموع	140 (%100)



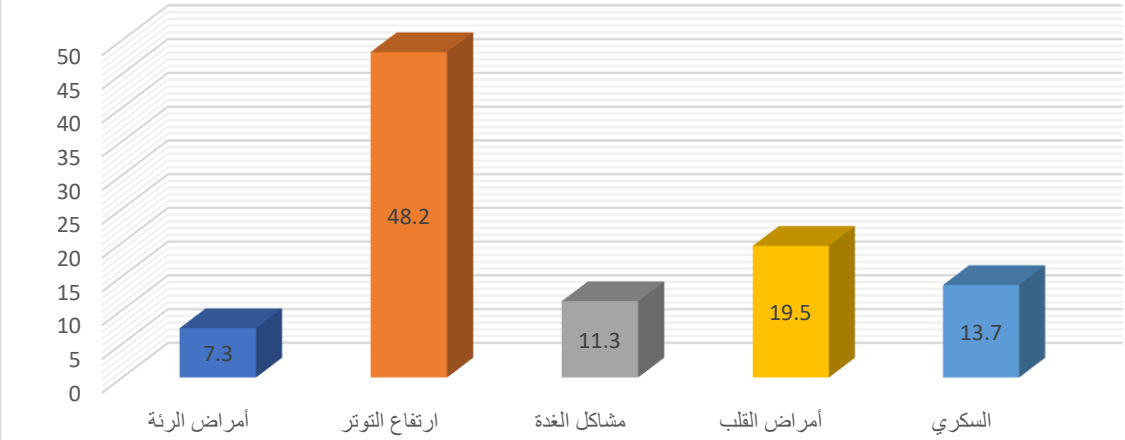
2 – 1- 4 – السوابق المرضيّة و عوامل الخطر المرافقة

لدى تحري السوابق المرضية و عوامل الخطر المرافقة كان ارتفاع التوتر الشرياني أشيعها و ذلك بنسبة 48.2% أي ما يعادل 68 مريضاً , تلاها أمراض القلب بنسبة 19.5% أي 27 مريضاً من مجمل مرضى الدراسة, ثم الداء السكري بنسبة 13.7% أي 19 مريضاً, و كانت اضطرابات الغدة الدرقية موجودة بنسبة 11.3% أي 15 مريضاً , ثم الأمراض الرئوية المزمنة بنسبة 7.3% (10 مريض) , كما يظهر الجدول(6)

الجدول (6): توزع الحالات حسب السوابق و عوامل الخطر المرافقة :

السوابق و عوامل الخطر المرافقة :	العدد / النسبة
الأمراض الرئوية المزمنة	10 (7.3%)
ارتفاع التوتر الشرياني	68 (48.2%)
اضطرابات الغدة الدرقية	15 (11.3%)
أمراض القلب	27 (19.5%)
الداء السكري	19 (13.7%)
المجموع	140 (100%)

المخطط (10): توزع الحالات حسب السوابق و عوامل الخطر المرافقة

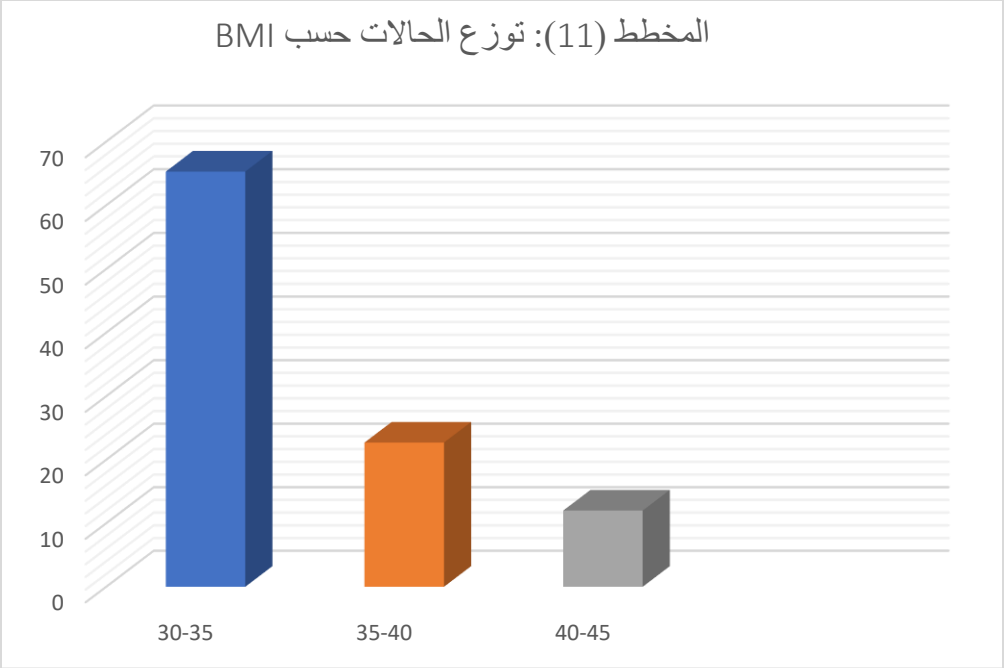


BMI -5 – 1 – 2

بلغ متوسط قيم مشعر كتلة الجسم (BMI) 9.4 ± 31.2 و تراوحت القيم من 22 إلى 45 كغ / م^2 .

حيث بلغ المجال (30 – 35) أعلى نسبة 65.3% أي ما يعادل 91 مريضاً , يليها المجال (35 – 40) بنسبة 22.7% أي 31 مريضاً , و من ثم المجال (40 – 45) بنسبة 12% كما يظهر الجدول (7) :

الجدول (7) : توزع الحالات حسب قيم BMI	
قيم BMI كغ / م^2	العدد / النسبة
المجال (30 – 35) كغ / م^2	91 (65.3%)
المجال (35 – 40) كغ / م^2	31 (22.7%)
المجال (40 – 45) كغ / م^2	17 (12%)
المجموع	140 (100%)
SD / المتوسط	9.4 ± 31.2



2 -1- 6 – القيم المخبريّة لمرضى الدراسة

تمّ حساب المتوسط الحسابي لبعض القيم المخبرية لمرضى دراستنا بما فيها تعداد الدم الكامل الذي يشمل عدد الصفيحات الدموية و الحجم الوسطي للصفيحات كما يظهر الجدول (8)

الجدول (8) : متوسط القيم المخبريّة لمرضى الدراسة

التحاليل المخبرية	المتوسط	SD الانحراف المعياري
WBC × 10^3 كرية / ملم^3	5.6	1.5
عدلات × 10^3 كرية / ملم^3	3.3	2.4
لمفاويات × 10^3 كرية / ملم^3	1.2	0.5
خضاب (غ / دل)	13.9	1.4
الصفيحات × 10^3 (صفيحة / ملم)^3	200.8	11
الحجم الوسطي للصفيحات MPV (fl)	8.5	1.04

2 – 2 – تقسيم عيّنة الدّراسة

بناءً على شدّة الأعراض السريرية (كانقطاع النفس أثناء النوم النوبي ,الشخير الليلي , الصداع الصباحي , فرط النعاس النهاري حسب مشعر Epworth) , و بناءً على نتائج اختبار النوم من عدد مرات نقص الأكسجة و قيمة مشعر AHI و أقل أكسجة تم الوصول إليها , و الأكسجة القاعدية , تمّ تقسيم عينة الدراسة إلى ثلاث مجموعات :

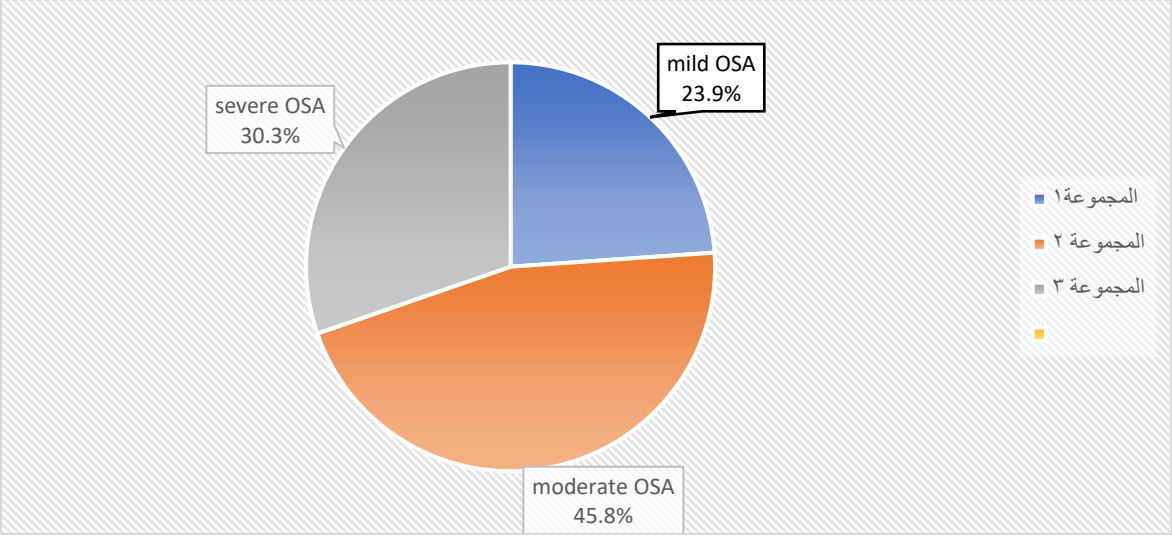
المجموعة (1) : و هي تضم المرضى الذين لديهم OSA خفيف الشدة (Mild OSA) .

المجموعة (2) : و التي تضم مرضى OSA متوسط الشدة (Moderate OSA) .

المجموعة (3) : تضم مرضى OSA مرتفع الشدة (Severe OSA) .

فكانت نسبة المرضى كما يلي:

23.9% للمجموعة (1) , و 45.8% للمجموعة (2) , و 30.3% للمجموعة (3) , حسب الشكل التالي (12) :



الشكل (12) : تقسيم عينة الدراسة

فكانت أعلى نسبة للمرضى الذين كان لديهم OSA متوسط الشدة , يليها مرتفع الشدة و من ثم خفيف الشدة.

كما يظهر الجدول التالي (9) :

الجدول (9) : تقسيم عينة الدراسة	
تصنيف مرضى OSA	نسبة عدد المرضى
Mild OSA	(33) 23.9%
Moderate OSA	(64) 45.8%
Severe OSA	(43) 30.3%
المجموع	(140) %100

2 – 2 – 1- تصنيف مجموعات الدراسة تبعاً لنتائج اختبار النوم :

تمّ اعتبار قيمة مشعر توقف النفس / ضعف النفس (Apnea / Hypopnea Index) ما يلي:

- القيمة (AHI < 5) طبيعية .
- القيمة (5 ≤ AHI < 15) هي Mild OSA .
- القيمة بين (15 ≤ AHI < 30) هي Moderate OSA .
- القيمة (30 ≤ AHI) هي Severe OSA .

فكان متوسط قيمة AHI في مجموعة المرضى منخفضي الشدة 9.58 / الساعة , و كان 21.12 / الساعة في مجموعة المرضى متوسطي الشدّة , و كان متوسط قيمة AHI هو 54.17 / الساعة لدى مجموعة المرضى الأخيرة (3) مع وجود فارق إحصائي هام (P = 0.001).

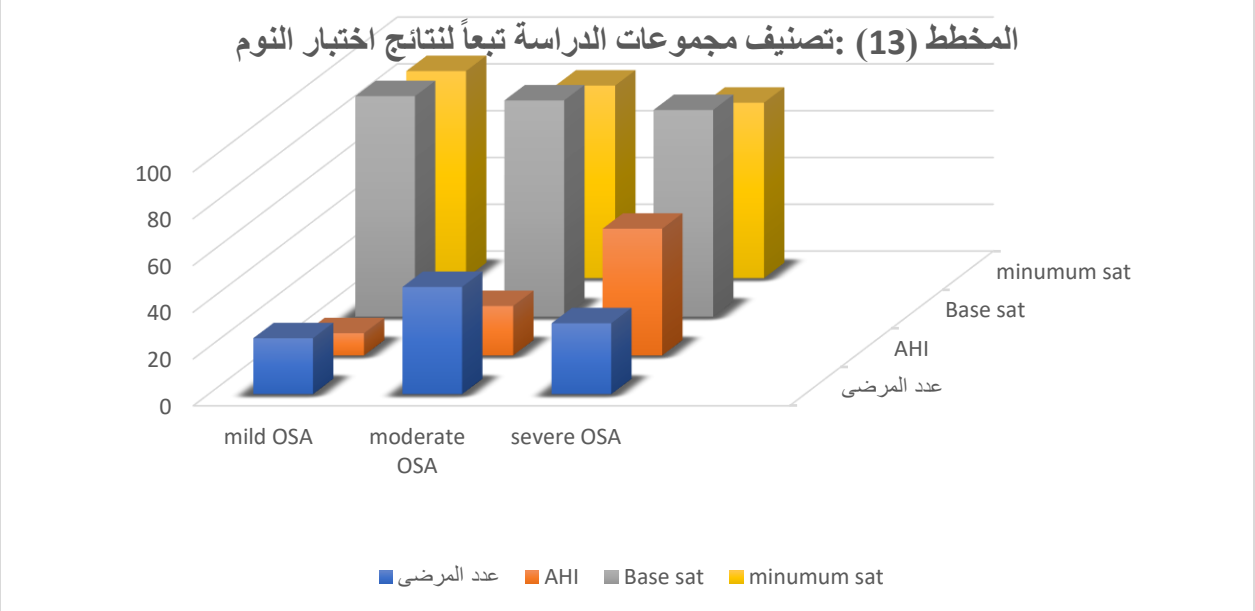
أظهرت دراستنا أن معدّل الأكسجة القاعدية (Base Spo2) كان 94.3% , 92.5% ثم 88.4% للمجموعات الثلاثة على التوالي مع وجود فارق إحصائي هام (P = 0.002) .

كما تمّ قياس أقل أكسجة تمّ الوصول إليها أثناء اختبار النوم (Minimum Spo2) فكانت للمجموعة الأولى (88.55 ± 4.7) % و (82.29 ±12.8)% للمجموعة الثانية و (74.98 ± 14.09) % للمجموعة الأخيرة مع وجود دلالة إحصائية هامة (P = 0.002) .

كما يظهر الجدول التالي (10) :

الجدول (10): تصنيف مجموعات الدراسة تبعاً لنتائج اختبار النوم

نتائج اختبار النوم / مجموعات الدراسة	Mild OSA خفيف الشدة	Moderate OSA متوسط الشدة	Severe OSA مرتفع الشدة	P – value
AHI events/hour	9.58 ± 2.91	21.12 ± 3.8	54.17 ± 8.8	0.001>
Base SPO2 الأكسجة القاعدية	94.3 ± 8.2 %	92.5 ± 1.8 %	88.4 ± 3.2 %	0.002
أقل أكسجة تمّ الوصول لها Minimum SPO2	88.55 ± 4.72 %	82.29 ± 12.82 %	74.98 ± 14.09 %	0.002



2 – 2 – 2 – خصائصُ مرضى البحث تبعاً لشدة المتلازمة

تمّ حساب متوسط العمر لدى كل مجموعة مرضيّة , فكان متوسط العمر لدى المجموعة الأولى (31.4 ± 3.2) و (43.5 ± 8.9) للثانية , و (49.3 ± 9.2) للثالثة بفارق هام إحصائياً (P = 0.002).

كانت نسبة الجنس الذكري 57.5% , 39% و 65.1% للمجموعات 1, 2, 3 على التوالي مع وجود دلالة إحصائية هامة (P = 0.002) .

و نسبة التدخين كانت كالتالي : 60% للأولى و 54.6% للثانية , 79% للثالثة (p = 0.037) .

كان متوسط مشعر كتلة الجسم BMI لمجموعات الدراسة كما يظهر الجدول التالي (11) :

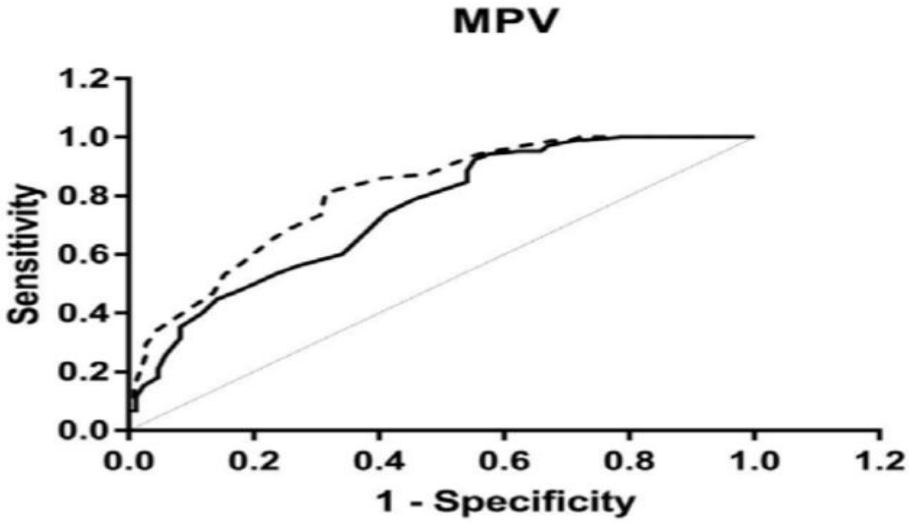
الجدول (11): خصائص مرضى البحث تبعاً لشدة المتلازمة

الخصائص/ مجموعات الدراسة	Mild OSA (G1)	Moderate OSA (G2)	Severe OSA (G3)	P– value
العدد	(33) % 23.9	(64) % 45.8	(43) %30.3	–
العمر Age (سنة)	3.2 ± 31.4	8.9 ± 43.5	9.2 ± 49.3	0.002
الجنس (%male)	(19) %57.5	(25) %39	(28) %65.1	0.002
التدخين (%)	%60 (20)	%54.6 (35)	%79 (34)	0.037
BMI (كغ / م^2)	3.5 ± 32.4	1.9 ± 35.7	2.3 ± 45.9	0.001

3 – 2 – المقارنة بين القيم المخبريّة لمجموعات الدّراسة

3 – 2 – 1 – المقارنة بين قيم MPV لمجموعات الدّراسة الثلاثة

تمّ العودة لسجلات المرضى و تسجيل قيم الصفيحات الدموية PLT و قيمة الحجم الوسطي للصفيحات الدموية MPV لكلّ مريض. وجدت دراستنا أن قيمة MPV كانت أعلى لدى المجموعة (3) أي عند مرضى Severe OSA فكان المتوسط (9.8) , مقارنةً بقيم MPV لدى مرضى المجموعتين (خفيف و متوسط الشدة) حيث كان حجم الصفيحات الوسطي هو (7.4) لمجموعة مرضى Mild OSA , و كان (7.9) لمرضى Moderate OSA , بوجود فارق هام إحصائياً ($p < 0.0001$) , بنسبة أرجحيّة 8.3 فاصل ثقة 95% : 7.5– 9.6 , حيث استطاع ارتفاع قيمة MPV أن يساعد في التنبؤ بشدّة متلازمة توقّف التنفس الانسدادي أثناء النوم بحساسيّة 81% و نوعيّة 73.7% و كانت أفضل عتبة للتنبؤ بشدة المتلازمة (cutoff– point ≥ 9.1), و قيمة تنبؤيّة إيجابيّة 51.6% و قيمة تنبّؤيّة سلبية 90.3% . بلغت المساحة تحت منحني ROC لدور ارتفاع MPV في التنبؤ بشدة OSA حيث (AUC = 0.809) كما ظهر في الشكل (14) .

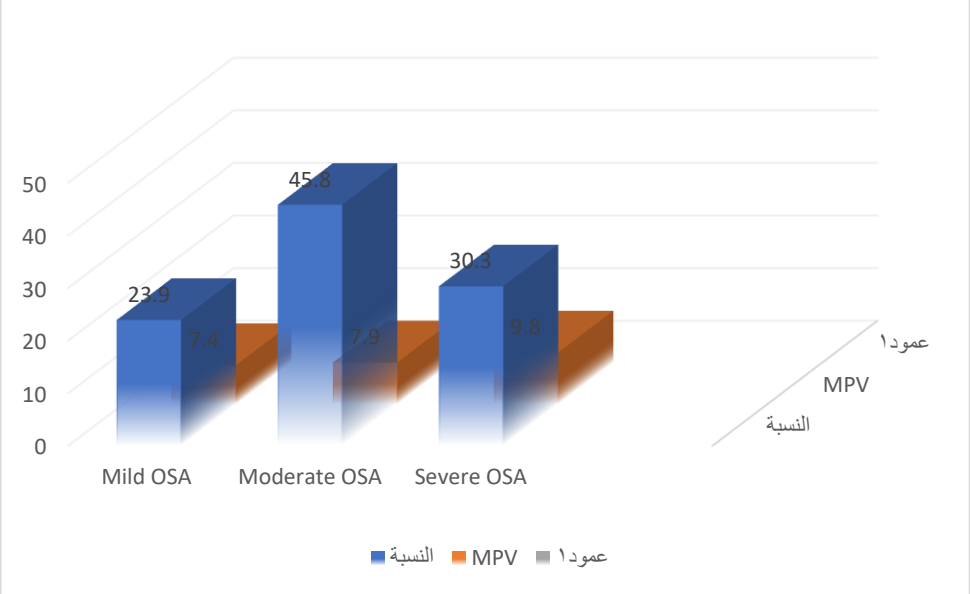


الشكل (14) : منحنى ROC لدور الحجم الوسطي للصفيحات و الصفيحات الدموية في التنبؤ بشدة متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم .

الخط المنقّط MPV (AUC = 0.809)
الخط الأسود PLT (AUC = 0.746)

الجدول (12) : المقارنة بين قيم MPV لمجموعات الدراسة الثلاثة

مجموعات الدراسة:	Mild OSA منخفض الشدة	Moderate OSA متوسط الشدة	Severe OSA مرتفع الشدة	P - value	نسبة أرجحية OR	فاصل ثقة %95 CL95%
نسبة كل مجموعة	(%23.9) 34	(%45.8) 64	(%30.3) 43	-	-	-
حجم الصفيحات الوسطي (fl)	0.9 ± 7.4	1.12 ± 7.9	1.09 ± 9.8	<0.0001	8.3	9.6 – 7.5



المخطط (15) : يوضح المقارنة بين قيم MPV لمجموعات الدراسة الثلاثة

3 – 2 –2– المقارنة بين قيم PLT لمجموعات الدراسة الثلاثة

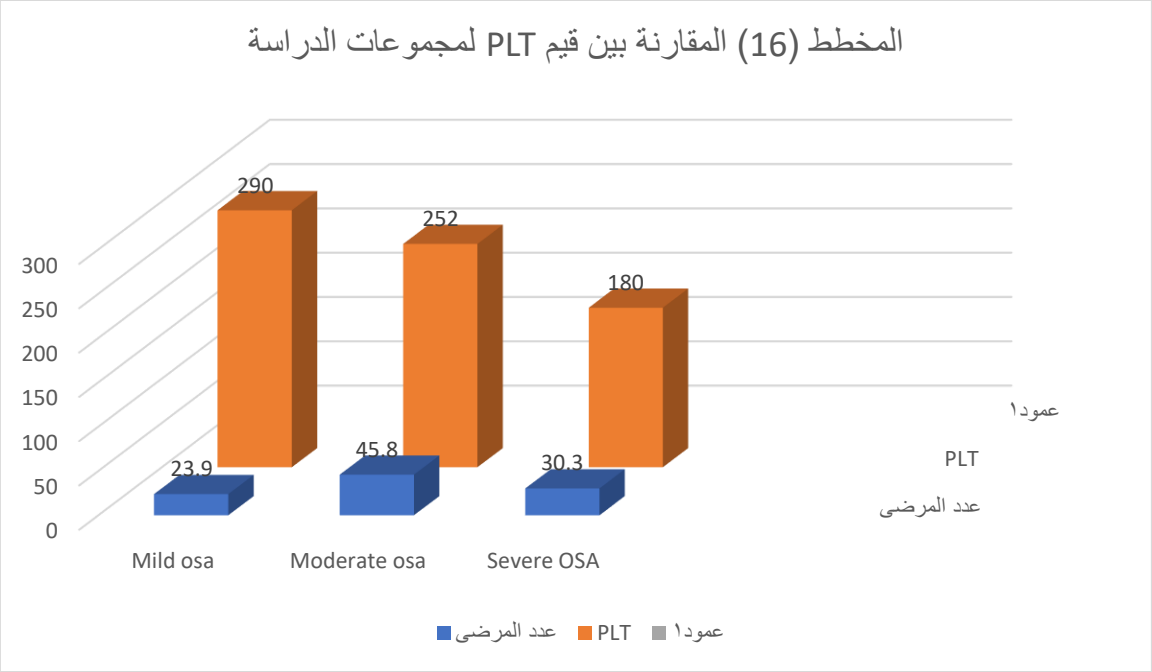
أظهرت دراستنا أن عدد الصفيحات الدموية كان منخفضاً عند مرضى المجموعة الثالثة Severe OSA بشكل معاكس لحجم الصفيحات الوسطي فكان المتوسط (180.4 ± 10.5) $\times 10^3$ (صفيحة / ملم^3), بنسبة أرجحيّة 3.2 و كانت الحساسية 92% و النوعية 44% , و قيمة تنبؤيّة إيجابيّة 39.4% , و قيمة تنبؤيّة سلبيّة 81.4% , دقّة 64% , (cutoff – point ≤ 190.3) و بلغت المساحة تحت منحنى ROC (AUC = 0.746) و (P = 0.03) .

مقارنةً مع المجموعتين 1 و 2 أي Moderate OSA , Mild OSA .

كما يظهر الجدول التالي (13) .

مجموعات الدراسة	Mild OSA منخفض الشدة	Moderate OSA متوسط الشدة	Severe OSA مرتفع الشدة	P-value	نسبة أرجحية OR	فاصل ثقة %95
نسبة كل مجموعة	34(23.9%)	64 (45.8%)	4 (30.3%)	-	-	-
عدد الصفيحات الدموية × (10)^3	290 ± 12	252.7 ± 10	180.4 ± 10.5	0.03	3.2	-190 170.5

الجدول (13) : المقارنة بين قيم PLT لمجموعات الدراسة الثلاثة


المخطط (16) المقارنة بين قيم PLT لمجموعات الدراسة
300
250
200
150
100
50
0
290
252
180
23.9
45.8
30.3
Mild osa
Moderate osa
Severe OSA
عمود١
PLT
عدد المرضى
عدد المرضى
PLT
عمود١

الفصلُ الثّالثُ : المناقشةُ و المُقارنةُ بالدّراساتِ العالميّةِ

- بلغ عدد مرضى الدراسة 140 مريضاً ممّن شخّص لهم متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم , و لوحظ غلبة الرجال على النساء بشكل بسيط حيث بلغت نسبة الذكور 51.8% مقابل 48.2% للإناث من مجمل مرضى الدراسة .
- تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين 30 و 70 سنة , و بلغ المتوسط 55.3 سنة , و كان معظم مرضى الدراسة ضمن الفئة العمرية (55.1 – 65) سنة و ذلك بنسبة 45.9% , فيما كانت الفئة العمرية (30 – 45) سنة الأقل شيوعاً لدى المرضى و ذلك بنسبة 12% من مجمل الحالات .
- لدى تحري السوابق المرضية و عوامل الخطر المرافقة , كان ارتفاع التوتر الشرياني أشيعها و ذلك بنسبة 48.2% , تلاها أمراض القلب بنسبة 19.5% , و كان الداء السكري موجوداً بنسبة 13.7% , و كانت اضطرابات الغدة الدرقية موجودة بنسبة 11.3% , و أمراض الرئة المزمنة بنسبة 7.3% من مجمل الحالات , و بلغت نسبة المدخنين 63.2% من مجمل المرضى المشخص لهم OSA .
- عند تقييم مشعر كتلة الجسم BMI لمرضى الدراسة , كانت القيم بين 22 و 45 كغ /م^2 , و كان المتوسط 31.2 ± 9.4 , فكانت أعلى نسبة للمرضى الذين تراوحت قيم BMI بين (30 – 35) كغ / م^2 و هي 65.3% , و أقل نسبة للمرضى الذين كانت قيم BMI بين (40– 45) كغ /م^2 و هي 12% .
- و تمّ تصنيف المرضى تبعاً للأعراض السريرية كوجود الشخير الليلي و وجود نوب من انقطاع التنفس و الصداع الصباحي و النعاس النهاري (حسب مشعر Epworth) و حسب نتيجة اختبار النوم كمشعر AHI و عدد مرّات نقص الأكسجة و الأكسجة القاعدية و أقل أكسجة تمّ الوصول إليها إلى ثلاث مجموعات : خفيف و متوسط و مرتفع الشدة .
- فكانت نسبة المرضى الذين لديهم Mild OSA (23.9%) .
- و نسبة مرضى Moderate OSA (45.8%) .
- و نسبة مرضى Severe OSA (30.3 %) .

- كان متوسط مشعر قيم AHI لدى المجموعة (1) هو 9.58 مرة / الساعة , و 21.12 مرة / الساعة للمجموعة (2) , و 54.17 مرة / الساعة للمجموعة (3) مع وجود فارق إحصائي هام حيث P–value < 0.05 .
- بينما كان متوسط الأكسجة القاعدية Base Sat O2 لمرضى دراستنا 94.3% , 92.5% و 88.4% للمجموعات (1) , (2) و (3) على التوالي بفارق إحصائي هام .
- كان أقل أكسجة تم الوصول إليها Minimum Sat O2 لمرضى الدراسة 88.55% , 82.29% و 74.98% للمجموعات (1) ,(2) و(3) على التوالي بوجود فارق إحصائي هام .

- تمّ تصنيف المرضى حسب المجموعات السابقة تبعاً للموجودات المخبرية , فوجدت دراستنا أن قيمة MPV كانت أعلى لدى المجموعة (3) أي عند مرضى Severe OSA فكان المتوسط (9.8 ± 1.09) , مقارنةً مع متوسط قيم MPV لدى مرضى المجموعتين (خفيف و متوسط الشدة) حيث كان حجم الصفيحات الوسطي هو (7.4 ± 0.9) لمجموعة مرضى Mild OSA , و كان (7.9 ± 1.12) لمرضى Moderate OSA , بوجود فارق هام إحصائياً ($p < 0.0001$) , بنسبة أرجحية (8.3 فاصل ثقة 95%: 7.5 – 9.6) , حيث استطاع ارتفاع قيمة MPV أن يساعد في التنبؤ بشدّة متلازمة توقّف التنفس الانسدادي أثناء النوم بحساسية 81% و نوعيّة 73.7% , و قيمة تنبؤيّة إيجابيّة 51.6% و قيمة تنبّؤيّة سلبية 90.3% , و كانت أفضل عتبة عند $MPV \geq 9.1$ cutoff – point. بلغت المساحة تحت منحني ROC لدور ارتفاع MPV في التنبؤ بشدة OSA حيث (AUC = 0.809) .

- كما أظهرت دراستنا أن عدد الصفيحات الدموية كان منخفضاً عند مرضى المجموعة الثالثة Severe OSA بشكل معاكس لحجم الصفيحات الوسطي فكان المتوسط (180.4 ± 10.5) $\times 10^3$, (بنسبة أرجحيّة 3.2 , فاصل ثقة 95% : 170.5 – 190) و كانت الحساسية 92% و النوعية 44% , و قيمة تنبؤيّة إيجابيّة 39.4% , و قيمة تنبؤيّة سلبيّة 81.4% , دقّة 64% , و بلغت المساحة تحت منحنى ROC (AUC = 0.746) و (P = 0.03) , و ذلك مقارنةً مع المجموعتين 1 و 2 أي

Moderate OSA , Mild OSA فكان المتوسط لقيم الصفيحات على الترتيب (290 ± 12) , (252.7 ± 10) × $(10)^3$ صفيحة / ملم^3.

- أظهرت الكثير من الدّراسات العلاقة بين MPV و AHI , باعتبار أنّ الحجم الوسطي للصفيحات الدمويّة يعكس تنشيط الصفيحات و تفعيلها , و الذي نراه متزايداً عند مرضى OSA في الحالات الشديدة , و الذي يمكنه أن يقترحَ زيادة المخاطر القلبية و الاحتمالية الخثاريّة عند مرضى هذه المتلازمة [34, 37].
- في دراسة Sinem [29]و زملائه التي أجريت في تركيا , تمّ مقارنة عدد الصفيحات الدموية و حجم الصفيحات الوسطي و معدّل توزّع الصفيحات PDW لدى مجموعات الدراسة الثلاثة . أظهرت هذه الدراسة أن متوسط عمر المرضى كان قريباً من متوسط عمر المرضى في دراستنا , و أنّ نسبة الذكور أعلى من الإناث بفارقٍ بسيط , و كانت أمراض القلب و ارتفاع التوتر الشرياني أشيع الأمراض المرافقة [29].

كانت النتيجة وجود ارتفاع في قيمة MPV لدى مرضى Severe OSA بمتوسط (9.93 ± 0.72) , بفارق إحصائي P = 0.002 , نسبة أرجحية 5.2 , فاصل ثقة 95% هو 6 –25 , حساسية 85% و نوعيّة 45% , و كانت أفضل عتبة عند 8.9 , دون وجود انخفاض هامّ في عدد الصفيحات الدموية لدى هذه المجموعة (فارق إحصائي p > 0.05).

لم يلاحظ أي فارق إحصائي هام في PDW لدى مجموعات الدراسة الثلاثة (P = 0.81) .

و هذا ما يشابه دراستنا في جزءٍ منها .

- أمّا دراسة Souha و زملاؤها[35] درست العلاقة أيضاً بين MPV و AHI .

عند مقارنة الحجم الوسطي للصفيحات الدموية MPV , أظهرت هذه الدراسة وجود توافق بين قيمة AHI و قيمة MPV المخبرية (G1 : 8.21 ± 3.4 , G2 : 9.57 ± 1.9, P = 0.008) , و بالتالي فإن الدراسة التسلسليّة لقيم MPV عند مرضى OSA تفيد في تحديد شدة و خطورة هذه المتلازمة و يقترح وجود اضطرابات خثارية محتملة في الحالات الشديدة من هذه المتلازمة بنسبة أرجحيّة 8.8 , حساسيّة 93% , و نوعيّة 69.4% , دقّة 77.3% , أفضل عتبة عند 8.7 .

- لم تقارن هذه الدراسة بين عدد الصفيحات الدموية بين مجموعات الدراسة الثلاثة .
- هناك دراسة أخرى صينية قامت بها Zeqin Fan و زملاؤه[31] شملت 1087 مريضاً , ظهر فيها أنّ قيمة MPV مرتفعة لدى المرضى Severe OSA بمتوسط 2.3 ± 10.6 بفارق إحصائي هامّ (P = 0.0002 , نسبة أرجحيّة 6.2 , فاصل ثقة 95% : 7 – 17 , حساسية 87.3% و نوعيّة 83.4% , دقّة 79.2% , أفضل عتبة عند 9.9) , مع ملاحظة انخفاض في متوسط عدد الصفيحات الدموّية لدى نفس المجموعة مقارنة مع بقية مجموعات الدراسة لفارق إحصائي هامّ (OR = 5.7 , P = 0.003).
- لم يُلاحظ توافق بين قيم اللمفاويات و العدلات و الهيماتوكريت مع قيم AHI .
- و كانت هذه الدراسة أشبه النتائج بدراستنا .

أوّلاً : المقارنة مع دراسة Sinem و زملائه

1. المقارنة حسب عدد مرضى الدراسة :

كان عدد مرضى الدراسة 200 مريضاً في دراسة Sinem مقارنةً مع دراستنا التي شملت 140 مريضاً .

الجدول (14) : المقارنة حسب عدد المرضى		
عدد المرضى	دراستنا	دراسة Sinem
	140	200

2. المقارنة تبعاً للعمر و الجنس :

كان متوسط العمر في دراسة Sinem هي 47.27 ± 2.4 سنة ,و هي أقل من متوسط العمر في دراستنا 55.3 ± 3.2 سنة .

كما لوحظ غلبة الذكور على الإناث في دراسة Sinem كما هو الحال في دراستنا .

مع رجحان لدراسة Sinem حيث بلغت نسبة الذكور 63.8 % مقابل 51.8 % للذكور في دراستنا.

الجدول (15) : المقارنة تبعاً للعمر و الجنس		
المقارنة حسب	دراستنا	دراسة Sinem
متوسط (سنة) /SD	55.3 ± 3.2	47.27 ± 2.4
الجنس	دراستنا	دراسة Sinem
ذكر	51.8%	63.8%
أنثى	48.2%	36.2%

3. المقارنة تبعاً لوجود التدخين :

كانت نسبة التدخين أعلى بقليل لدى المرضى في دراسة Sinem حيث بلغت 68.2 % مقابل 63.2% في دراستنا .

الجدول (16) : المقارنة حسب وجود التدخين		
وجود التدخين	دراستنا	دراسة Sinem
نعم	63.2%	68.2%
لا	36.8%	31.8%

4. المقارنة حسب قيم BMI :

بلغ متوسط قيم BMI في دراسة Sinem (30.75 ± 4.5) كغ / م^2 و هي أقلّ بفارقٍ بسيط من متوسط قيم BMI في دراستنا التي بلغت (31.25 ± 9.4) كغ / م^2.

الجدول (17) : المقارنة حسب متوسط قيم BMI		
قيم BMI (كغ / م^2)	دراستنا	دراسة Sinem
المتوسط / SD	31.25 ± 9.4	30.75 ± 4.5

5 . المقارنة حسب عوامل الخطر و السوابق المرضية :

وجدت دراستنا أن ارتفاع التوتر الشرياني هو أشيع السوابق المرضية بنسبة 48.2% , يليها أمراض القلب بنسبة 19.5% , ثم داء السكري بنسبة 13.7% .

بينما أظهرت دراسة Sinem أن أمراض القلب هي أشيع السوابق المرضية لدى مرضى OSA بنسبة 40.5% , يليها ارتفاع التوتر الشرياني بنسبة 23.5% , و من ثم الدرق و أمراض الرئة و داء السكري .

الجدول (18) : المقارنة حسب السوابق المرضية و عوامل الخطر المرافقة		
السوابق المرضية	دراستنا	دراسة Sinem
ارتفاع التوتر الشرياني	%48.2	%23.5
أمراض القلب	%19.5	%40.5
داء السكري	%13.7	%7.2
أمراض الدرق	%11.3	%15.3
أمراض الرئة المزمنة	%7.3	%13.5

6 . المقارنة حسب نتائج اختبار النوم :

أظهرت دراستنا أن متوسط قيم مشعر AHI (Apnea / Hypopnea Index) كانت في الحالات الشديدة 54.17 ± 8.8 مرة / الساعة مقابل 50.5 ± 1.9 في دراسة Sinem و زملائه .

كان معدّل الأكسجة القاعدية في دراستنا للحالات الشديدة من OSA هي 3.2 ± 88.4 % و هي أقل من معدل الأكسجة في دراسة Sinem و هي 3.2 ± 91.9 %, كما يظهر الجدول التالي :

الجدول (19) : المقارنة حسب نتائج اختبار النوم				
دراستنا				
نتائج اختبار النوم	Mild OSA	Moderate OSA	Severe OSA	P– value
AHI	9.58 ± 2.91	21.12 ± 3.8	54.17 ± 8.8	0.002
Base Sat O2	94.3 ± 8.2	92.5 ± 1.8	88.4 ± 3.2	0.001
Sato2 Mini	88.55 ± 4.72	82.29 ± 12..82	74.98 ± 14.09	0.002
دراسة Sinem				
نتائج اختبار النوم	Mild OSA	Moderate OSA	Severe OSA	P – value
AHI	12.5 ± 5.7	28.6 ± 3.2	50.5 ± 1.9	0.006
Base Sat O2	96.7 ± 7.1	93.2 ± 6.9	91.9 ± 3.2	0.003
sat o2 Mini	87.9 ± 2.5	80.3 ± 3.5	79.6 ± 4.6	0.002

6 . المقارنة تبعاً للموجودات المخبرية :

بعد أن تمّ تصنيف المرضى لمجموعات حسب شدة المتلازمة بناء على السريريات و نتائج اختبار النوم , تم مقارنة نتائج الحجم الوسطي للصفيحات عند كل مجموعة .

أوجدت دراستنا وجود ارتفاع في قيم MPV لدى مجموعة المرضى مرتفعي الشدة Severe OSA مقارنة مع المجموعتين Mild و Moderate بوجود فارق هام إحصائياً ($p < 0.0001$) و نسبة أرجحية 8.3 فاصل ثقة 95% : 7.5 – 9.6 , و أظهرت أيضاً وجود انخفاض معاكس في قيمة عدد الصفيحات الدموية PLT لدى مرضى Severe OSA مقارنة بالمجموعتين بفارق إحصائي هامّ ($p = 0.002$) .

في دراسة Sinem, وجد ارتفاع بسيط في قيمة MPV عند المجموعة (3) بفارق إحصائي أقل ($p = 0.002$) و نسبة أرجحية (معامل الخطر) 5.2 و فاصل ثقة 95% هو 6 – 25.

الجدول (20) : المقارنة بين القيم المخبرية للدراستين

دراستنا		
تصنيف مرضى OSA	MPV	PLT
Mild OSA	7.4 ± 0.9	290 ± 12
Moderate OSA	1.12 ± 7.9	252 ± 10
Severe OSA	9.8 ± 1.09	180.4 ± 10.5
P-value	0.0001>	0.03
OR	8.3	3.2
دراسة Sinem و زملائه		
تصنيف مرضى OSA	MPV	PLT * (10^3)
Mild OSA	7.7 ± 0.75	271.57 ± 51.83
Moderate OSA	7.9 ± 0.94	260.76 ± 64.5
Severe OSA	9.93 ± 0.72	250.7 ± 62.11
P _ value	0.002	0.081
OR	5.2	1.5

ثانياً : المُقارنة مع دراسةِ Souha و زملائها

1 . المقارنة حسب عدد مرضى الدراسة :

كان عدد مرضى دراسة Souha و زملائها 62 مريضاً و هو أقل مقارنة مع عدد مرضى دراستنا 140 مريضاً .

الجدول (21) : المقارنة حسب عدد مرضى الدراسة		
عدد المرضى	دراستنا	دراسة Souha
	140	62

2. المقارنة تبعاً للعمر و الجنس :

كان متوسط العمر في دراسة Souha (52.3 ± 13.1) سنة مقابل (55.3 ± 3.2) سنة في دراستنا .

و كان نسبة الذكور في دراسة Souha 55% و نسبة 45% للإناث , مقابل 51.8 % للذكور في دراستنا و 48.2% للإناث .

الجدول (22) : المقارنة تبعاً للعمر و الجنس		
المقارنة حسب	دراستنا	دراسة Souha
SD/ متوسط العمر (سنة)	55.3 ± 3.2	52.3 ± 13.1
الجنس	دراستنا	دراسة Souha
ذكر	%51.8	55%
أنثى	%48.2	45%

3 . المقارنة تبعاً لوجود التدخين :

كانت نسبة المدخنين في دراسة Souha 45.3% مع رجحان النسبة لصالح دراستنا 63.2% .

الجدول (23) : المقارنة تبعاً لوجود التدخين		
وجود التدخين	دراستنا	دراسة Souha
نعم	%63.2	%45.3
لا	%36.8	%54.7

4 . المقارنة حسب BMI :

كان متوسط مشعر كتلة الجسم BMI في دراسة (Souha) 26.2 كغ / م^2,و هو أقل من متوسط BMI في دراستنا 31.25 كغ / م^2.

الجدول (24) : المقارنة تبعاً لمشعر BMI		
BMI (كغ/م^2)	دراستنا	دراسة Souha
المتوسط / SD	31.25 ± 9.4	26.2 ± 7.2

5 . المقارنة تبعاً لنتائج اختبار النوم :

كان متوسط قيمة مشعر AHI عند مرضى دراسة Souha هو 50.8 مرة / الساعة في الحالات الشديدة , و هو أقل من متوسط AHI الذي بلغ في دراستنا 54.17 في الحالات الشديدة بفارق إحصائي هام عند كلا الدراستين .

بينما كان متوسط الأكسجة القاعدية 88.4% في الحالات الشديدة في دراستنا مقابل قيمة أعلى في دراسة Souha 91.2% بفارق إحصائي هام في كلا الدراستين.

و كان Minimum Sat O2 في دراسة Souha في الحالات الشديدة 73.3 % و هو ما يشابه دراستنا حيث بلغت 74.98% . كما يظهر الجدول التالي (25) :

الجدول (25) : المقارنة حسب نتائج اختبار النوم				
دراستنا				
نتائج اختبار النوم	Mild OSA	Moderate OSA	Severe OSA	P– value
AHI	9.58 ± 2.91	21.12 ± 3.8	54.17 ± 8.8	0.002
Base Sat O2	94.3 ± 8.2	92.5 ± 1.8	88.4 ± 3.2	0.001
Minimum Sat O2	88.55 ± 4.72	82.29 ± 12.82	74.98 ± 14.09	0.002
دراسة Souha				
نتائج نتائج النوم	Mild OSA	Moderate OSA	Severe OSA	P– value
AHI	3.2 ± 9.2	4.8 ± 20.2	10.7 ± 50.8	0.001
Base Sat O2	6.1 ± 93.2	2.3 ± 92.3	4.1 ± 91.2	0.001
Minimum Sat O2	4.2 ± 88.5	8.1 ± 80.3	3.1 ± 73.3	0.002

6 . المقارنة تبعاً للقيم المخبرية :

تم تقسيم المرضى في دراسة Souha إلى مجموعتين :

- مجموعة Non – Severe حيث AHI فيها أقل من 30.
- مجموعة Severe و التي يكون AHI أكثر أو يساوي 30.

فكانت قيمة MPV مرتفعة في مجموعة Severe OSA بفارق إحصائي هامّ (P = 0.008) نسبة أرجحية (OR = 8.8), حساسيّة 93% و نوعيّة 69.4 % , دقّة 77.3% , cutoff – point ≥ 8.7 , فاصل ثقة 95% : 15 – 30 .

و لم يتم مقارنة عدد الصفيحات الدموية عند المجموعتين .

و هو ما يشابه دراستنا حيث كانت قيمة MPV أعلى لدى مرضى Severe OSA مع وجود فارق إحصائي أكبر في دراستنا

حسب الجدول التالي :

الجدول (26) : المقارنة تبعاً للقيم المخبرية		
دراستنا		
تصنيف OSA	MPV	PLT * (10^3)
Mild OSA	7.4 ± 0.9	290 ± 12
Moderate OSA	7.9 ± 1.12	252 ± 10
Severe OSA	9.8 ± 1.09	180.4 ± 10.5
P – value	< 0.0001	0.03
OR (odds ratio)	8.3	3.2
دراسة Souha		
تصنيف OSA	MPV	PLT * (10^2)
Non – severe OSA	8.21 ± 3.4	-
Severe OSA	9.57 ± 1.9	-
P – value	0.008	-
OR (Odds Ratio)	8.8	-

أظهرت هذه الدراسة التونسية وجود فارق إحصائي هام لقيمة MPV عند مرضى OSA مرتفعي الشدة و هو ما يشابه دراستنا , دون دراسة العلاقة بين عدد الصفيحات الدموية PLT بين مجموعات الدراسة .

ثالثاً : المقارنة مع دراسة Zeqin و زملائه

قارنت هذه الدراسة جميع عناصر الدم لدى مرضى متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم و سنقوم بمقارنة حجم الصفيحات الوسطي MPV و عدد الصفيحات الدموية PLT مع دراستنا .

1. المقارنة حسب عدد مرضى الدراسة :

كان عدد مرضى الدراسة كبير جداً في دراسة Zeqin حوالي 1087 مريضاً , مقابل 140 مريض في دراستنا .

الجدول (27) : المقارنة حسب عدد مرضى الدراسة		
عدد المرضى	دراستنا	دراسة Zeqin
	140	1087

2. المقارنة حسب العمر و الجنس :

كان متوسط العمر في دراسة Zeqin هو 44.45 ± 1.18 سنة , مقابل 55.3 ± 3.2 سنة في دراستنا , و كانت نسبة الذكور في دراسة Zeqin هي 75.6% و هي أعلى من نسبة الذكور في دراستنا التي بلغت 51.8% .

الجدول (28) : المقارنة حسب العمر و الجنس		
المقارنة حسب	دراستنا	دراسة Zeqin
SD/متوسط العمر (سنة)	55.3 ± 3.2	44.45 ± 1.18
الجنس	دراستنا	دراسة Zeqin
ذكر	51.8%	75.6%
أنثى	48.2%	24.4%

3. المقارنة تبعاً للسوابق المرضية و عوامل الخطر المرافقة :

كان ارتفاع التوتر الشرياني و أمراض القلب أشيع السوابق المرضية في دراسة Zeqin من مجمل مرضى OSA , و هو ما يشابه دراستنا .

حسب الجدول التالي :

الجدول (29) : المقارنة تبعاً للسوابق المرضية و عوامل الخطر المرافقة

السوابق المرضية	دراستنا	دراسة Zeqin
ارتفاع التوتر الشرياني	%48.2	%54.8
أمراض القلب	%19.5	%22.4
داء السكري	%13.7	-
أمراض الدرق	%11.3	%3.5
أمراض الرئة المزمنة	%7.3	-

4 . المقارنة حسب نتائج اختبار النوم :

كان متوسط قيم AHI في الحالات الشديدة في دراسة Zeqin هو 59.4 مرة / الساعة مقابل 54.17 مرة / الساعة في دراستنا .

كان معدل الأكسجة القاعدية في دراستنا هو 88.4 % في الحالات الشديدة و هي أقل من معدل الأكسجة القاعدية 90.9% في دراسة Zeqin.

كان أقل أكسجة تمّ الوصول إليها في الحالات الشديدة في دراسة Zeqin أقل من دراستنا , فكانت 66.6% مقابل 74.98% .

مع وجود فارق إحصائي هام في كلا الدراستين .

الجدول (30) : المقارنة حسب نتائج اختبار النوم				
دراستنا				
نتائج اختبار النوم	Mild OSA	Moderate OSA	Severe OSA	P– value
AHI	9.58 ± 2.91	21.12 ± 3.8	54.17 ± 8.8	0.002
Base Sat O2	94.3 ± 8.2	92.5 ± 1.8	88.4 ± 3.2	0.001
Minimum Sat O2	88.55 ± 4.72	82.29 ± 12.82	74.98 ± 14.09	0.002
دراسة Zeqin				
نتائج نتائج النوم	Mild OSA	Moderate OSA	Severe OSA	P– value
AHI	9.4 ± 2.8	22.1 ± 4.4	59.4 ± 8.2	<0.001
Base Sat O2	95.1 + 1.64	94.9 + 1.59	90.9 + 4.46	<0.001
Minimum Sat O2	84 + 5.12	79.1 + 7.6	66.6 + 11.12	<0.002

5 . المقارنة حسب نتائج القيم المخبرية :

كانت قيمة MPV في دراسة Zeqin أعلى في الحالات الشديدة , حيث بلغت 10.6 ± 2.3 في مجموعة Severe OSA , و هو ما يشابه دراستنا , مع وجود فارق إحصائي (P = 0.0002 , 0R = 6.2) , كانت الحساسية 87.3% , و النوعيّة 83.4% , الدقّة 79.2% , أفضل عتبة عند قيمة 9.9 .

بينما كان عدد الصفيحات الدموية منخفضاً في الحالات الشديدة في دراسة Zeqin مقارنةً مع الحالات الخفيفة و المتوسطة (P = 0.003 , OR = 5.7)

كما يظهر الجدول التالي :

الجدول (31) : المقارنة تبعاً للقيم المخبرية		
دراستنا		
تصنيف OSA	MPV	PLT × (10^3)
Mild OSA	7.4 ± 0.9	290 ± 12
Moderate OSA	7.9 ± 1.12	252 ± 10
Severe OSA	9.8 ± 1.09	180.4 ± 10.5
P – value	< 0.0001	0.03
OR	8.3	3.2
دراسة Zeqin		
تصنيف OSA	MPV	PLT × (10^3)
Mild OSA	8.6 ± 0.82	226.4 ± 15.08
Moderate OSA	8.9 ± 1.3	225.2 ± 12.74
Severe OSA	10.6 ± 2.3	190.4 ± 11.4
P – value	0.0002	0.003
OR	6.2	5.7

خُلاصة المقارنة بين الدراسات

الدراسات	دراستنا	دراسة Sinem et al	دراسة Souha et al	دراسة Zeqin Fan et al
عدد المرضى	140	200	62	1087
الجنس	% 51.8	% 63.8	55%	75.6%
الأعمار	55.3 ± 3.2	47.27 ± 2.4	52.3 ± 13.1	44.45 ± 1.18
التدخين	%63.2	%68.2	45.3%	–
MPV (Mild OSA)	7.4 ± 0.9	7.7 ± 0.75	8.21 ± 3.4	8.6 ± 0.82
MPV (Moderate OSA)	7.9 ± 1.12	7.9 ± 0.94	–	8.9 ± 1.3
MPV (Severe OSA)	9.8 ± 1.09	9.9 ± 0.72	9.5 ± 1.9	10.6 ± 2.3
P – value	< 0.0001	0.002	0.008	0.0002
OR نسبة الأرجحية	8.3	5.2	8.8	6.2
فاصل ثقة 95%	9.6 – 7.5	25 – 6	30 – 15	17 – 7
الحساسية	81%	85%	93%	87.3%
النوعية	73.7%	45%	69.4%	83.4%
أفضل عتبة	9.1	8.9	8.7	9.9

الجدول (32) : جدول المقارنة مع الدراسات

الفصل الرابع : الخُلاصة , المُحدّدات و التّوصيات

1 – 4 – الخُلاصة

أظهرت أغلب الدراسات التي تمّ ذكرها غلبة الذكور على الإناث عند مرضى متلازمة توقّف التنفس الانسدادي أثناء النوم , مع غلبة المدخنين على غير المدخنين , كما لوحظ ارتفاع في متوسط قيم مشعر الجسم BMI بنسب متفاوتةٍ, و كان ارتفاع التوتر الشرياني من أشيع السوابق المرضيّة لدى مجموعات الدّراسة .

أثبتت معظم الدراسات بما فيها دراستنا أن قيمة الحجم الوسطي للصفيحات الدمويّة يتناسب طرداً مع ارتفاع قيمة المشعر AHI , مع انخفاض معاكس في قيمة عدد الصفيحات الدمويّة أي عكساً مع زيادة AHI , بقيم إحصائية مختلفة , و حساسية و نوعيّة مختلفة بين الدّراسات [34].

و يمكن تفسير ذلك بأنّ الحجم الوسطي للصفيحات الدّمويّة MPV يعكسُ نشاط و تفعيل الصفيحات الدمويّة, و بالتالي فإنّ الحجم الكبير للصفيحات يشير إلى احتوائها على حبيبات أكثر كثافة و بالتالي فهي أكثر نشاطاً و قدرةً على تجلط الدّم [37], و بالتالي تزداد الاحتمالية الخثاريّة عند مرضى OSA في الحالات الشديدة , فضلاً عن كون MPV مؤشرٌ التهابيٌّ هامّ كما أشارت بعضُ الدّراسات و لأنّ متلازمة توقّف التنفس الانسدادي متلازمة التهابية جهازية , فمن المنطقي وجود ارتفاع في قيمة MPV عند مرضى OSA, و هذا ما أثبتته دراستنا و بقيّة الدراسات[33] .

و بالتالي يمكننا الاستفادة من هذا التحليل المخبريّ البسيط الذي يُجرى بشكل روتيني لمرضى OSA عند قبولهم في المشفى , و يمكننا أن نعتبره عاملاً جيّداً يساعدنا في التنبؤ بشدة المتلازمة و المخاطر المرافقة لها , تبعاً لما أظهرته دراستنا و الدّراسات العالميّة الأخرى .

2 – 4 – المُحدّدات

إنّ ما يحدّد دراستنا و يقلل من قوّة دراستنا ما يلي :

1. الطَّبيعةُ الرَّاجعةُ للدِّراسةِ ، إنَّ إجراءَ دراساتٍ استباقيَّةٍ من شأنهِ أن يؤدّي إلى أدلَّةٍ أكثر قوَّةً على العلاقةِ بين ارتفاع MPV و شدة هذه المتلازمة.
2. قلّة عدد المرضى مقارنة مع الدراسات العالميّة ,
3. إجراء البحث ضمن مركزٍ تعليميّ واحد , و هذا ما يضعف من قوّة البحث , و ذلك بسبب وجود جهاز النوم ضمن مستشفى الأسد الجامعي فقط .
4. لم تظهر هذه الدّراسة العلاقة بين استخدام جهاز CPAP و قيمة MPV (الذي أظهرته بعض الدراسات), فلم نتمكن من ذلك بسبب عدم القدرة على متابعة جميع المرضى بعد التخريج .

3 – 4 – التوصيات

نوصي باستخدام تحليل MPV و الاهتمام به عند مرضى متلازمة توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم , كما نرجو إجراء دراسات استباقيّة بمراكز متعددة .

دراسة العلاقة بين MPV و استخدام جهاز CPAP , و هل يمكن للعلاج بجهاز CPAP أن يخفض قيمة MPV ؟ .

المراجع

1. McNicholas WT, Bonsigore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence basic and research priorities.Eur Respir J.2018;29(1):156–78

2.Martin JF, Trowbridge EA, Salmon GL, Plumb J. The biological sig-nificance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA con-centration. Thromb Res. 2019;32(5):443–60.

3. Joseph Loscalzo, MD, PhD HARRISON'S Pulmonary and CriticalCare Medicine 2019 chapter 23 SLEEP APNEA 228.

4.Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR , et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoas : a literature –based analysis . Lancet Respir Med 2019:7:687.

5. Berry RB, Brooks R, Garmaldo CE, et al: definition. AASM Man. scoring sleep Assoc. events rules, Terminol. Tech. Specif. version 2.0, Darian, IL, 2019, Am.Acad. Sleep Med

6. Lin QC Xie HS ,Liu XJ ,Zhou JM. Relationship between obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and high sensitivity C-reaction protein in non-obese subjects. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2015:93(30):2355-8.

7. Jakubowski JA, Thompson CB, Vaillancourt R, Valeri CR, Deykin D. Arachidonic acid metabolism by platelets of differing size. Br J Haematol. 2017;53

8. Kanbay A, Tutar N, Kaya E,Buyukoglan H, Ozdogan N, Oymak FS, et al. Mean platelet volume in patients with obstructive sleep apnea syndrome and its relationship with cardiovascular diseases. Blood Coagul fibrinolysis 2019:24(5):532-6.

9. Bosanquet JP, Bade BC , Zia MF Karo A,Hassan O , Hess BT, et al. Patients with venous thromboembolism appear to have higher prevalence of obstructive sleep apnea than the general population. Clin Applied Thromb Hemost.2017:17(6):119-24.

10. Chi L, Comyn FL, Keenan BT et al. Heritability of craniofacial structures in normal subjects and patients with sleep apnea . Sleep 2019 :37 :1689.

11. Panautsoulos A,Kallianons A, Kostopoulos K, Seretis C, Koufogiorga E, Protogerou A, et. 2012(12):18:747-51.

12.Mutlu P, Zateri C, Zohra A, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in female patients with fibromyalgia. Saudi Med J 2020:41:740.

13.Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity Clin Appl Thromb Hemost. 2016;9(3):177–90,

14. Guardiola JJ, Matheson PJ, Clavijo LC, Wilson MA, Fletcher EC. Hypercoagulability in patients with obstructive sleep apnea. Sleep Med. 2016;2 : 23_517.

15.Unal Y ,Ozturk DA, Tosun K, Kutlu G. Association between obstructive sleep apnea syndrome and waist-to-height ratio . Sleep breath 2019 :23:523.

16. Barbé F, Pépin J-L, Monograph E. Preface. In: Antonio Anzueto (San Antonio, TX, USA), Leif Bjermer (Lund, Sweden), John Hurst (London U, and Carlos Robalo Cordeiro (Coimbra P, eds. Obstructive Sleep Apnoea. 1st ed. European Respiratory Society; 2015:142-155. doi:10.1183/2312508X.10000915

17 . Palange, P., & Rohde G (Eds.). ERS HANDBOOK Respiratory Medicine 3rd Edition.; 2019.

18 . EUGENE BRAUNWALD M, ANTHONY S. FAUCI M, DENNIS L. KASPER M, STEPHEN L. HAUSER M, DAN L. LONGO M, JOSEPH LOSCALZO, MD P. HARRISON'S Pulmonary and CriticalCare Medicine. 17th Editi. (Joseph Loscalzo, MD P, ed.). McGraw-Hill Companies; 2010.

19 . MARIA ELENA VEGA SANCHEZ, SAMUEL KRACHMAN AFJ. Essentials of Clinical Pulmonology. first. (Shah PL, Herth FJF, Lee YCG, Criner GJ, eds.). Taylor & Francis Group; 2019.

20 . Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire. Chest. 2016;149(3):631-638. doi:10.1378/chest.15-0903

21 . Laaban J-P, Chailleux E. Daytime Hypercapnia in Adult Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome in France, Before Initiating Nocturnal Nasal Continuous Positive Airway Pressure Therapy. Chest. 2005;127(3):710-715. doi:10.1378/chest.127.3.710

22 . . Ilhan D, Ozbabalik D, Gulcan E. Evaluation of platelet activation, coagulation, andfibrinolytic activation in patients with symptomatic lacunar stroke. Neurologist 2010; 16: 188-191.

23. . Gawaz M, Dickfeld T, Bogner C. Platelet function in septic multiple organ dysfunction syndrome. Int Care Med; 23:379-85.

24 . . Erikci AA, Muhcu M, Dundar O. Could mean platelet volume be a predictive marker for COPD Exacerbation? Hematology 2008;13: 46-48.-

25. . Canpolat FE, Yurdakok M, Armangil D. Mean platelet volume in respiratory distress syndrome. Int 2009; 51: 314-316.

26. Chu SG, Becker RC, Berger PB. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and metaanalysis. J Thromb Haemost 2010: 8: 148-156.

27. RUGGERI, Z.M. Platelets in atherothrombosis. Nat Med, 8,11, 2002: 1227-1234.

28. WATSON, S.P.; HARRISON, P. The Vascular Function of Platelets. Postgraduate Haematology: Wiley-Blackwell, 2010.

29. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: A state-of-the-art review. Respir Care. 2010;55(10):1347-1362.

30. Veasey SC, Rosen IM. Obstructive Sleep Apnea in Adults. Solomon CG, ed. N Engl J Med. 2019;380(15):1442-1449. doi:10.1056/NEJMcp1816152

31. Varol E, Ozturk O, Yucel H, Gonca T, Has M, Dogan A, Akkaya A. The effects of continuous positive airway pressure therapy on mean platelet volume in patients with obstructive sleep apnea. Platelets 2011;22:552-6.

32. Nena E, Papanas N, Steiropoulos P, Zikidou P, Zarogoulidis P, Pita E, et al. Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width in non-diabetic subjects with obstructive sleep apnoea syndrome: new indices of severity? Platelets 2012;23:447-54

33. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2011; 34: S62–S69

34. Katsiki N, Papanas N, Mikhailidis DP, Fonseca VA. Glycated hemoglobin A1c (HbA1c) and diabetes: a new era? Curr Med Res Opin 2011;27:7-11.

35. Martínez-Ruiz de Apodaca P, Carrasco-Llatas M, Esteller-Moré E. Surgical versus non-surgical treatment in the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2020;138:110310

36. Sökücü SN, Ozdemir C, Dalar L, et al. Is mean platelet volume really a severity marker for obstructive sleep apnea syndrome without comorbidities? Pulmonary Med. 2014;2014:754839.

37 . Sökücü SN, Ozdemir C, Dalar L, et al. Is mean platelet volume really a severity marker for obstructive sleep apnea syndrome without comorbidities? Pulmonary Med. 2014;2014:754839.

38. ender M, Palankar R. Platelet shape changes during thrombus formation: role of actin-based protrusions. Hamostaseologie. 2021;41:14–21.

39 . Archontogeorgis K, Voulgaris A, Papanas N, et al. Mean platelet volume and platelet distribution width in patients with obstructive sleep apnea syndrome and concurrent chronic obstructive pulmonary disease. Clin Appl Thromb Hemost. 2018;24:1216–22.

المُلخص باللغة الانكليزيّة (Abstract)

Introduction : Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSA) is ralated to a high risk of cardiovascular complications and other disorders . The Mean Platelet Volume

(MPV) is an indicator of platelets aggregation , and is closely linked to cardiovascular diseases and thromboembolic events .

Aim : The aim of our study was to find a link between the severity of OSA and MPV.

Methods : We examined retrospectively Cohort medical records of 140 patients for a simple polygraphic recording , between 2020 and 2022 .

Obstructive Sleep Apnea was diagnosed by polygraphy if the apnea / hypopnea index (AHI) was greater than 5 . MPV was calculated based on blood samples .

According to the AHI , subjects were divided into 3 groups : mild (AHI $\geq$ 5) , moderate (5 > AHI $\geq$ 15) and severe (AHI $\geq$ 30).

Results : The population discussed in our study (sex ratio 51.85) had an average age of 55 $\pm$ 3.2 years .

There were 33 (23.9%) and 64 (45.8%) and 43 (30.3%) participants from G1 and G2 and G3 respectively . 68 (48.2%) patients had history of HTN (Hypertension) .

There was correlation between the MPV and AHI . The comparative study of MPV (femtoliter) between G1 , G2 and G3 showed (G1 ; 7.4 $\pm$ 0.9 , G2 ; 7.9 $\pm$ 1.12 , G3 ; 9.8 $\pm$ 1.09 , p – value < 0.0001, OR ; 8.3 , cutoff – point $\geq$ 9.1 , sensitivity 81% , specificity 73.7%)

Conclusion : We have shown in our series that the MPV was significantly increased in patients whom suffer from severe OSA .

This may suggest a greater thrombo – embolic risk in case of severe OSA .