جمهـورية العـراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جـامعة ديـــالى
كلية التـربية للعلـوم الصـرفة
قسـم علـوم الحيـاة

علاقـة الفيبـرينوجين ، البروتيـن التـفاعلي C والـهوموسستين بأمـراض القلــب الوعــائي

رسالة مقدمة
الى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة ـ جامعة ديالى
وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير
في علوم الحياة / علم الحيوان

تقدم بها الطالب

محمـد علـي حسيـن العزاوي

بكالوريوس علوم الحياة 2010

بإشراف

أ.د. حميد محمود مجيدالدليمي

ذي الحجة 1437هـ ايلول 2016 م

Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Diyala University
College of Education for Pure Sciences
Department of Biology

Relationship of Fibrinogen , C-reactive protein and homocysteine with cardiovascular Disease

A Thesis submitted
To

Council of College of Education for Pure Science
Diyala University In Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of
M. Sc. In Biology / Zoology

By

Mohammed ali Hussein Al-Azzawi

B.Sc. Biology, 2010

Supervised by

Dr. Hammed Mahmoud Majeed AL-Dileamy

2016 A.D **1437 A.H**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَٰنِ الرَّحِيمِ

﴿ اقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ۞ خَلَقَ
الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ ۞ اقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ
۞ الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۞ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ
مَا لَمْ يَعْلَمْ ﴾

صدق الله العظيم

سورة العلق ﴿ آلاية 1 الى 5 ﴾

الاهـــــــدإ ***

لله تعالى خالصاً لوُجَهه الكريم

إلى مُعلم البشرية الاولَ والمبعوث رحمةً للعالمين نبينا وقائدنا ورسوُلنا و

سيدنا محمد (ﷺ)

إلى الروح التي سكنت روحي

أخي الشهيد المهندس أمجد

إلى الشمعة التي ملئت فؤادي نوراً

أمي رحمها الله

إلى من اتشرف بحمل أسمهِ

والدي رحمه الله

إلى من شاركني حضن الأُم وبهم استمد عزتي وإصراري

اخوتي واخواتي

محمد

شكر وتقدير

بعد حمد الله الذي بنعمته تستقيم الامور والصلاة والسلام على نبيه في الأصال والبكور، على من لا نبي بعده صلاةً تقضي لنا بها الحاجات ، وترفعنا بها أعلى الدرجات ، و تبلّغنا بها أقصى الغايات من جميع الخيرات في الحياة وبعد الممات وعلى آله وصحبه وسلم تسليما كثيراً . والحمد لله أولاً وأخيراً على حسن توفيقه على ما فتح به عليَّ من إنجاز لهذه الرسالة

وبعد ...

يسعدني ويشرفني وأنا أنهي كتابة رسالتي أن أتقدم بجزيل الشكر والتقدير والعرفان بالجميل لأستاذيّ الفاضل **الأستاذ الدكتور حميد محمود مجيد** لما ابداه من توجيهات سديدة لي طوال مدة البحث داعياً الله القدير أن يوفقه ويجازيه عني خير الجزاء ، والى **أ.م.د علي موسى جعفر** والذي لم يبخل علي بالنصح والتوجيه والمساعدة خلال كتابة رسالتي فله مني كل الشكر والتقدير، واقدم شكري وتقديري ايضاً الى **الاستاذ الدكتور وسام مالك داوود** لمساعدته لي وابداء النصح متمنيا له من الله الشفاء العاجل والعودة المباركة ، والشكر موصول الى **أ.م.د نزار سليمان علي** /كلية الزراعة الذي لم يتوان عن مساعدتي فيما يتعلق بالتحليل الاحصائي ، كذلك اقدم شكري الى عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة ورئاسة قسم علوم الحياة لما قدموه لي من العون والمساعدة ...

وأتوجه بوافر الشكر والتقدير لقسم الإنعاش في مستشفى بعقوبة التعليمي لمساعدتهم لي في اتمام الجزء العملي من رسالتي واخص بالذكر منهم رئيس القسم الممرض الجامعي حربي ابراهيم جحيل والممرضة ريم جعفر والممرض الجامعي محمد فرحان . واتوجه بشكري ايضاً لأمين مكتبة الكلية الاستاذ ساهر محمود كاظم والسيد صادق طارق خضير لمساعدتهم لي في جمع البحوث والمصادر . ولا يفوتني ان أشكر زملائي و زميلاتي طلبة الدراسات العليا داعياً الله لهُم بدوام النجاح و التوفيق .

وأخيراً وليس اخراُ اقدم شكري وامتناني الى كل من مدّ يد العون والمساعدة لي ولو بكلمة تشجيع او أشعل في طريقي نور الأمل لإتمام هذه الرسالة .

محمد

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَٰنِ الرَّحِيمِ

إقـرار المشـرف

أشـهد بـأن إعـداد هـذه الرسـالة الموسـومة بــ **" علاقـة الفيبرنـوجين ، البروتين التفاعلي C والهوموسستين بأمراض القلب الوعـائي"** التـي تقدم بها طالب الماجستير **(محمد علي حسين)** قد جرت تحت إشرافي فـي كلية التربيـة للعلوم الصـرفة - جامعـة ديـالى وهـي جزء من متطلبـات نيل درجـة الماجســـــتير فـــــي علـــــوم الحيـــــاة (علـــــم الحيـــــوان) .

التوقيع:

المشرف : د. حميد محمود مجيد

المرتبة العلمية : أستاذ

التاريخ : / / 2016 م

توصية رئيس قسم علوم الحياة

بناء على التوصيات المتوافرة أرشح هذه الرسالة للمناقشة

التوقيع :

الاسم : د.عمار احمد سلطان

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

رئيس لجنة الدراسات العليا / رئيس قسم علوم الحياة

التاريخ : \ \ 2016 م

بسم الله الرحمن الرحيم

إقرار المقوم اللغوي

أشهد أن هذه الرسالة الموسومة بـ **" علاقة الفيبرنوجين ، البروتين التفاعلي C والهوموسستين بأمراض القلب الوعائي"** التي تقدم بها طالب الماجستير (**محمد علي حسين**) قد تمت مراجعتها من الناحية اللُغوية وصُحّحَ ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية ، ولذا أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.

التوقيع :

الاسم : محمد صالح حسين

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

التاريخ : / / 2016 م

بسم الله الرحمن الرحيم

إقرار الخبير العلمي

أشهد أن هذه الرسالة الموسومة بـ **" علاقة الفيبرنوجين ، البروتين التفاعلي C والهوموسستين بأمراض القلب الوعائي"** التي تقدم بها طالب الماجستير (**محمد علي حسين**) قسم علوم الحياة / علم الحيوان ، قد تم مراجعتها من الناحية العلمية ولذا أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة .

التوقيع :

الاسم : زهير معروف حسين

المرتبة العلمية : استاذ

التاريخ : / / 2016 م

بسم الله الرحمن الرحيم

إقرار لجنة المناقشة

نشهد إننا أعضاء لجنة المناقشة قد أطلعنا على الرسالة الموسومة بـ **" علاقة الفيبرنوجين ، البروتين التفاعلي C والهوموسستين بأمراض القلب الوعائي"** والمقدمة من قبل الطالب (**محمد علي حسين**) وقد ناقشنا الطالب في محتوياتها وفيما له علاقة بها بتاريخ 30 \ 11 \ 2016 م في كلية التربية للعلوم الصرفة\جامعة ديالى ، وإنه جدير بالقبول لنيل درجة الماجستير في علوم الحياة \ علم الحيوان بتقدير (**امتياز**) .

رئيس اللجنة

التوقيع :
الاسم : د.عباس عبود فرحان
المرتبة العلمية : استاذ
التاريخ : / / 2016

عضو اللجنة

التوقيع :
الاسم: د.علي موسى جعفر
المرتبة العلمية : استاذ مساعد
التاريخ : / / 2016

عضو اللجنة

التوقيع :
الاسم: د. بري حبيب سيف الله
المرتبة العلمية : أستاذ مساعد
التاريخ : / /2016

عضو مشرف

التوقيع :
الاسم : د.حميد محمود مجيد
المرتبة العلمية : استاذ
التاريخ : / / 2016

مصادقة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة

التوقيع :

العميد د.غالب إدريس عطية

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

التاريخ: / / 2016

الخلاصة

بسبب الانتشار الواسع للالتهابات وخاصة المزمنة منها بين مرضى القلب والاوعية الدموية تم قياس مستويات ثلاثة عوامل التهابية كدوال حيوية Biomarkers على أمراض القلب التاجية ، الا وهي البروتين التفاعلي C عالي الحساسية hs-CRP ، الفيبرنوجين ، الهوموسستين ، ومن ثم تم ايجاد علاقة الارتباط بين هذه العوامل وعوامل خطورة امراض القلب التاجية CHD الاخرى مثل العمر ، معامل كتلة الجسم ، ضغط الدم ، سكر الدم ، والنسق الشحمي .

أُجريت هذه الدراسة في مستشفى بعقوبة التعليمي للمدة من 1/ 9 / 2015 الى 1 / 3 / 2016 ، تم خلالها جمع عينات من المرضى الراقدين في وحدة الانعاش ، والمكونة من 35 مريض مصاب باحتشاء عضلة القلب (24 ذكور ، 11اناث) و 35 مريض مصاب بالذبحة الصدرية (19 ذكور ، 16 اناث) . اذ قورنت مجموعتي احتشاء عضلة القلب والذبحة الصدرية من المرضى بمجموعة اصحاء مكونة من 20 شخص (12 ذكور ، 8 اناث) ، تراوحت اعمار المجاميع الثلاث بين 40 – 70 سنة . استخدم لقياس الفيبرنوجين في الدم جهاز Coagulation Haemostasis Analyzer ، وتم قياس الهوموسستين باستخدام تقنية الاليزا Elisa ، اما البروتين التفاعلي C عالي الحساسية hs-CRP فقيس باستخدام تقنية (العكورة الصناعية) Immune turbid metric عن طريق جهاز Cobas integra 400 plus .

أظهرت نتائج الدراسة :

1- وجود فروقات معنوية $p<0.05$ في مستويات البروتين التفاعلي C عالي الحساسية ، الفيبرنوجين ، الهوموسستين ، معامل كتلة الجسم ، ضغط الدم الانقباضي ، سكر الدم الصيامي ، البروتين الشحمي منخفض الكثافة ، وانخفاض مستويات البروتين

الشحمي عالي الكثافة لمجموعتي مرضى احتشاء عضلة القلب والذبحة الصدرية مقارنة

2- وجود علاقة ارتباط بين مستويات كل من :

أ- البروتين التفاعلي C عالي الحساسية وضغط الدم الانقباضي ، سكرية الدم ، ووجود علاقة عكسية بين hs-CRP و HDL-C .

ب- الفيبرنوجين و العمر ، معامل كتلة الجسم ، ضغط الدم الانقباضي ، سكرية الدم ، ووجود علاقة ارتباط سالبة مع HDL-C .

ج- الهوموسستين و العمر ، سكرية الدم ، ضغط الدم الانقباضي بعلاقة ارتباط موجبة وعلاقة ارتباط سالبة مع HDL-C .

قائمة المصطلحات

List of terms

Adipocytes	الخلايا الشحمية (الدهنية)
angina pectoris	الذبحة الصدرية
C-Reactive protein	بروتين C الفعال
Complement System	نظام المتمم
atherosclerosis	التصلب الشرياني
Cytokines	السايتوكينات
Complement proteins	بروتينات المتمم
Chemotaxis	الجذب الكيميائي
foam cells	خلايا رغوة
hyperhomocysteinemia	فرط الهوموسستين
hyperinsulinemia	فرط إلانسولين
hyperfibrinogenemia	فرط الفيبرنوجين
plaque	اللويحة التصلبية
stroke	الجلطة الدماغية

قائمة المختصرات

List of abbreviation

AMI	Acute myocardial infraction
CAD	Coronary artery diseases
CBS	cystathion β synthase
CHD	Coronary heart disease
CVD	Cardiovascular disease
ECs	Endothelial cells
ECG	electrocardiography
HDL-C	High density lipoprotein- cholesterol
hs-CRP	High sensitive C-reactive protein
IDDM	Insulin dependent diabetes mellitus
IL-6	Interleukin-6
IHD	Ischemic heart disease
LDL-C	Low density lipoprotein- cholesterol
LPL	Lipoprotein lipase
MS	methionine synthase
MTHFR	Methylene tetra hydro folate reductase
NIDDM	Non-insulin dependent diabetes mellitus
NO	Nitric oxide
PVD	Peripheral vascular disease
TC	Total cholesterol
TG	Triglyceride
ROS	Reactive oxygen species
TNF	Tumor necrosis factor
VLDL-C	Very low density lipoprotein- cholesterol

قائمة المحتــويات

List of Contents

التسلسل	الموضوع	الصفحة
	الآية القرآنية	I
	الاهداء	XIV
	الشكر والتقدير	IXIV
	الخلاصة	XIV
	قائمة المصطلحات	XIV
	قائمة المختصرات	XIV
	قائمة المحتويات	XIV
	قائمة الجداول	XIV
	قائمة الأشكال و المخططات	XIV
الفصل الاول : المقدمة		
1.1	المقدمة	1
2.1	أهداف الدراسة	4
الفصل الثاني : استعراض المراجع		
2	استعراض المراجع	5
1.2	مرض القلب التاجي	5
1.1.2	احتشاء العضلة القلبية	6
2.1.2	الذبحة الصدرية	8
2.2	الهوموسستين	10
3.2	الفيبرنوجين	15
4.2	البروتين التفاعلي C عالي الحساسية	17
5.2	تكوين اللويحة التصلبية	19
6.2	داء السكري	22

7.2	التدخين	23
8.2	السمنة	23
9.2	معامل كتلة الجسم	24
10.2	النسق الشحمي	25
1.10.2	الكوليسترول الكلي	26
2.10.2	الدهون الثلاثية	27
3.10.2	البروتين الشحمي عالي الكثافة	28
4.10.2	البروتين الشحمي منخفض الكثافة	28
5.10.2	البروتين الشحمي منخفض الكثافة جدا	29
الفصل الثالث : المواد وطرائق العمل		
3	المواد وطرائق العمل	30
1.3	مجاميع الدراسة	31
2.3	جمع عينات الدم	32
3.3	قياس ضغط الدم	33
4.3	حساب معامل كتلة الجسم	33
5.3	طرائق قياس المؤشرات الكيموحيوية	34
1.5.3	قياس مستوى الكوليسترول الكلي في مصل الدم	34
2.5.3	قياس مستوى الدهون الثلاثية في مصل الدم	35
3.5.3	قياس مستوى البروتين الشحمي عالي الكثافة في مصل الدم	37
4.5.3	قياس مستوى البروتين الشحمي منخفض الكثافة جداً في الدم	39
5.5.3	قياس مستوى البروتين الشحمي منخفض الكثافة في مصل الدم	39
6.5.3	قياس مستوى الكلوكوز في مصل الدم	40
6.3	قياس مستوى hs CRP في مصل الدم	42
7.3	قياس مستوى الفيبرنوجين في بلازما الدم	43
8.3	قياس مستوى الهوموسستين في مصل الدم	44
9.3	التحليل الاحصائي	48

الفصل الرابع : النتائج والمناقشة

4	النتائج والمناقشة	49
1.1.4	البروتين التفاعلي C عالي الحساسية	49
2.1.4	الفيبرنوجين	51
3.1.4	الهوموسستين	51
1.2.4	العمر	52
2.2.4	معامل كتلة الجسم	57
3.2.4	ضغط الدم	60
4.2.4	سكر الدم	63
5.2.4	النسق الشحمي	66
1	الكوليسترول الكلي	66
2	الدهون الثلاثية	67
3	البروتين الشحمي عالي الكثافة	67
4	البروتين الشحمي منخفض الكثافة	70
5	البروتين الشحمي منخفض الكثافة جدا	71
الاستنتاجات والتوصيات		
الاستنتاجات		72
التوصيات		73
المصادر		
المصادر العربية		74
المصادر الاجنبية		75
الملاحق		98

قـــائمة الجـــداول
List of Tables

رقم الجدول	العـــنـــوان	الصفحة
1.2	التصنيف العالمي لمعامل كتلة الجسم	25
1.3	عدد القياس المستخدمة في الدراسة مع الشركات المجهزة لها	30
2.3	الأجهزة والمستلزمات المستخدمة والشركات المُجهزة له والمنشأ	30
1.4	متوسطات hs-CRP، الفيبرنوجين ، الهوموسستين في مرضى القلب التاجي CHD مقارنة بالسيطرة	50
2.4	متوسطات بعض العوامل الخاصة بخطورة امراض القلب التاجي CHD مقارنة بالسيطرة	55

قائمة الأشكال و المخططات

List of the Figure and Schemes

رقم الشكل	عنوانه	الصفحة
1.2	عوامل الخطر المساهمة بأمراض القلب التاجي	6
2.2	ايض حامض الهوموسستين في الجسم	12
3.2	العوامل المؤثرة على مستوى الهوموسستين	14
4.2	مكونات الليبوبروتين وانواعه	26
1.3	منحنى تركيز الهوموسستين بوحدة نانومول /ملي لتر	47
a1.4	العلاقة بين hs-CRP والعمر	53
b1.4	العلاقة بين الفيبرنوجين و العمر	54
c1.4	العلاقة بين الهوموسستين و العمر	55
a2.4	العلاقة بين hs-CRP ومعامل كتلة الجسم	58
b2.4	العلاقة بين الفيبرنوجين ومعامل كتلة الجسم	59
c2.4	العلاقة بين الهوموسستين ومعامل كتلة الجسم	59
a3.4	العلاقة بين hs-CRP وضغط الدم الانقباضي	61
b3.4	العلاقة بين hs-CRP وضغط الدم الانبساطي	61
c3.4	العلاقة بين الفيبرنوجين وضغط الدم الانقباضي	62
d3.4	العلاقة بين الفيبرنوجين وضغط الدم الانبساطي	62
e3.4	العلاقة بين الهوموسستين وضغط الدم الانقباضي	63
f 3.4	العلاقة بين الهوموسستين وضغط الدم الانبساطي	63
a4.4	العلاقة بين hs-CRP وسكر الكلوكوز	65
b4.4	العلاقة بين الفيبرنوجين وسكر الكلوكوز	65
c4.4	العلاقة بين الهوموسستين وسكر الكلوكوز	66
a5.4	العلاقة بين hs-CRP و HDL-C	68

b5.4	العلاقة بين الفيبرنوجين و HDL-C	69
c5.4	العلاقة بين الهوموسستين و HDL-C	69

الفصل الاول

المقدمة

Introduction

1.1 المقدمة Introduction

يتضمن مرض القلب التاجي CHD كل من مرض احتشاء عضلة القلب التاجي والذبحة الصدرية بنوعيها المستقرة وغير المستقرة ، وهو مرض يصيب عضلة القلب بسبب عدم كفاية الاوكسجين والمواد الغذائية المجهزة للقلب ، وهناك عوامل عدة ترفع من خطورة الاصابة بهذا المرض ، منها (العمر ، الجنس ، التدخين ، السمنة ، قلة ممارسة النشاط البدني ، تناول الكحول ، ارتفاع ضغط الدم ، ارتفاع مستوى الفيبرنوجين والهوموسستين) (AL-Dileamy و AL-Obeidy ، 2009 ؛ Al–Jubawii واخرون ، 2016) .

اشارت منظمة الصحة العالمية WHO (2015) الى ان عدد وفيات CHD في عام 2012 بلغت حوالي 7.4 مليون من مجموع 17.5 مليون وفاة بأمراض القلب الوعائي CVD ، وان 80% من هذه الوفيات كانت في الدول المنخفضة والمتوسطة الدخل . ومن المتوقع انه بحلول عام 2020 سترتفع إعداد الوفيات بسبب مرض القلب التاجي الى 11.1 مليون حالة وفاة (AHA ، 2004) . وعلى الرغم من التراجع والتناقص في معدل وفيات امراض القلب الوعائي الا ان هناك اكثر من 4 مليون حالة وفاة في اوروبا وحدها ، 42% منها ترجع الى مرض القلب التاجي (WHO ، 2012) . ويقدر عدد المصابين بأمراض الشرايين التاجية في الولايات المتحدة وحدها بحوالي 16 مليون شخص منهم 8 مليون شخص مصاب باحتشاء عضلة القلب ، اذ يعد مرض الشريان التاجي الأكثر شيوعاً (AHA ، 2004) .

وفي العراق ورغم القيود التي تقيد اصدار احصائيات الوفيات ألا ان وفيات الأمراض القلبية الوعائية تعد السبب ألاول للوفيات (Ala'din ، 2004) .

بسبب الانتشار الواسع للالتهابات وخاصةً المُزمنة منها بين مرضى القلب والاوعية الدموية تمت دراسة ثلاثة عوامل التهابية كأدلة حيوية Biomarkers على امراض القلب التاجية وهي البروتين التفاعلي C عالي الحساسية hs–CRP ، الفيبرنوجين ، الهوموسستين ، كما تم ربطها مع عوامل خطورة CHD الاخرى مثل العمر ، معامل كتلة الجسم ، ضغط الدم ، سكر الدم ، والنسق الشحمي . ان العلاقة بين hs–CRP و خطورة امراض CVD قد تم وصفها في العديد من الدراسات ، إذ ان دور CRP في الية تكون الخثرة الدموية معقد جداً ، كون CRP ربما يسهل التصاق الخلايا الوحيدة monocyte وهجرتها الى جدار الوعاء الدموي والتي تعد الخطوة الاولى في عملية التصلب الشرياني Atherosclerosis ، بالإضافة الى استقطاب الخلايا البلعمية Macrophage بواسطة CRP و الحث الالتهابي الاولي لترسب الخثرة مؤدياً الى تسرب الخلايا البلعمية للنسيج الشحمي والضرر التصلبي الشرياني (Libby ، 2013 ، Kones واخرون ، 2011) . بجانب الحث المناعي لل CRP في ترسيب الخثرة ، فان الدراسات المختبرية in vitro اوضحت ايضاً علاقة ارتباط بين CRP وتثبيط تخليق اوكسيد النتريك NO من الخلايا الطلائية الوعائية واضعاف الفعالية الوعائية (Jialal واخرون ، 2009) .

يؤدي الفيبرنوجين دوراً مهماً في بدء تطور التصلب الشرياني من مرحلة تكون اللويحة التصلبية plaque لغاية تكون الخثرة والتي هي السبب الاكثر شيوعاً في تكون احتشاء عضلة القلب ، اذ ان تكوين الخثرة thrombosis في حالة الضرر في التصلب الشرياني يكون العامل الاكثر شيوعاً في احتشاء عضلة القلب الحاد acute myocardial infarction (AMI) . اذ

يسهم الفيبرنوجين في تكوين التصلب الشرياني والخثرة الدموية عن طريق زيادة لزوجة البلازما ، زيادة التجمع العكسي لكريات الدم الحمراء ، ارتباطه بمستقبلات اغشية الصفائح الدموية مسبباً زيادة تجمع الصفيحات الدموية (Bembde ، 2012) .

اما المستوى المرتفع للهوموسستين hyperhomocysteinemia في الدم فيسبب تضيق وقساوة في الشرايين مما يؤدي الى ضعف التدفق الدموي ، كما ان المستويات المرتفعة من الهوموسستين في الدم تؤدي لميل الدم للتخثر بصورة مفرطة ، ويمكن للجلطات الدموية داخل الشرايين ان تضعف تدفق الدم ، ومنه فان نقص التروية الدموية لعضلة القلب تؤدي لحدوث نوبة قلبية او نقص التروية الدموية للدماغ وتؤدي لحدوث السكتة الدماغية stroke .

كما يؤدي ارتفاع مستويات الهوموسستين لزيادة تجلط الدم في الاوردة (الخثار الوريدي العميق) ، وان الية حدوث ذلك معقدة ، لكنها مشابهة للطريقة التي تسهم في حدوث التصلب الشرياني ، وحتى لو كان ارتفاع مستوى الهوموسستين متوسطاً فانه يسهم بحوادث تخثر وعائية متكررة (Michael واخرون ، 2006 ؛ Lloyd واخرون ، 2010) .

2.1 أهداف الدراسة Aims of study

1- دراسة تأثير مستويات العوامل الالتهابية الثلاث (البروتين التفاعلي C عالي الحساسية hs- CRP ، الفيبرنوجين ، الهوموسستين) وعلاقتها بأمراض القلب التاجي CHD .

2- دراسة علاقة الارتباط بين hs-CRP ، الفيبرنوجين ، الهوموسستين وعوامل الخطورة الاخرى لأمراض القلب التاجي CHD مثل (العمر ، معامل كتلة الجسم ، ضغط الدم ، سكر الدم ، البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL-C ، البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL-C ، البروتين الشحمي منخفض الكثافة جداً VLDL-C ، الدهون الثلاثية) .

الفصل الثاني

استعراض

المراجع

Literature review

2 . استعراض المراجع Literature Review

1.2 مرض القلب التاجي coronary heart disease (CHD)

يعد مرض القلب التاجيCHD من الامراض الشائعة فهو المسبب الرئيس للوفيات في دول عدة من دول العالم منها دول اوروبا ، دول البلطيق ، روسيا ، امريكا الشمالية والجنوبية ، استراليا ، نيوزلندا ومن المتوقع ان يحتل هذا المرض الموقع الاول للوفيات بين الامراض الاخرى في العام 2020 ، وفي المملكة المتحدة هناك حالة وفاة واحدة من بين 3 حالات وفاة بين الرجال، وحالة وفاة واحدة من بين4 حالات وفيات بين النساء ترجع الى مرض القلب التاجي (Boon واخرون ، 2006) . ان من اهم اعراض مرض القلب التاجي CHD هو الم الصدر والذي يمكن ان يكون مصحوباً بضيق في التنفس والتعب الشديد وقد يكون المرض بدون ظهور أي اعراض على المريض لسنوات طويلة (Boudi ، 2014 ؛ Al-salihy ، 2016) . وقد دلت الاحصائيات في العراق وخصوصاً في السنوات العشرين الماضية على الارتفاع في معدلات امراض القلب التاجي CHD وتوقف القلب الفجائي cardiac sudden(العبيدي ، 2005) .

تتزود عضلة القلب بالدم عن طريق ثلاثة شرايين رئيسية تسمى بالشرايين التاجية coronary arteries وتشمل (الشريان التاجي الايمن والايسر والدائري والذي يكون جزء من الشريان الايسر) ، اذ يعد الشريان التاجي الايسر اهم الشرايين التاجية اذ يغذي حوالي 50% من عضلة القلب ، اذ تعمل هذه الشرايين على ايصال الدم المحمل بالأوكسجين والغذاء الى عضلة القلب ، لذا فان أي قصور في اداء هذه الشرايين يؤدي الى نقص تجهيز القلب بالدم مما ينتج عنه عدة اعراض مرضية (Warnica ، 2013 ؛ Amsterdam واخرون ، 2014) .

يشير الشكل (2–1) الى عوامل الخطورة لمرض القلب التاجي CHD وهي التدخين ، ارتفاع ضغط الدم ، ارتفاع نسبة الكوليسترول في الجسم ، مرض السكري ، البدانة ، الشيخوخة ، الضغط النفسي ، قلة ممارسة النشاط البدني ، سوء التغذية (Mclaughlin ، 2014) .



الشكل (2–1) عوامل الخطر المساهمة بأمراض القلب التاجي (لايكر ، 2013)

ويشمل مرض القلب التاجي CHD :

1.1. 2 احتشاء العضلة القلبية Myocardial Infarction (MI)

الاحتشاء القلبي myocardial infarction هو التطور السريع في تنخر عضلة القلب والناتج عن الاختلال في التوازن في الاوكسجين المقدم والمطلوب من قبل العضلة القلبية ، ويحصل الاحتشاء للعضلة القلبية MI نتيجة لتمزق سطح اللويحة التصلبية مع تشكل الخثرة الدموية في الشريان التاجي ، وبالتالي ينتج عن ذلك انخفاض حاد في الدم الواصل الى جزء من العضلة القلبية مما يسبب موت ذلك الجزء من القلب . وخلال بضع دقائق تفقد خلايا العضلة القلبية قابليتها وقدرتها على التقلص ، لذلك فان هذا الجزء من القلب سيتوقف عن العمل بسبب

النقص في التروية ، الا ان موت هذه الخلايا يبدأ بعد مرور 20– 40 دقيقة (Schoen واخرون ، 2010 ؛ Waheed واخرون ، 2016) .

ان الاعراض المصاحبة للاحتشاء القلبي تتمثل بآلام في الصدر ويوصف احياناً بضيق في التنفس وفي بعض الحالات ينتشر الالم الى الذراع الايسر ، وقد يمتد الى الذراع الايمن والى الرقبة والى الفك السفلي ويحصل ضيق التنفس dyspnea . اما الاعراض الاخرى للاحتشاء فهي القيء ، ضعف الجسم ، الغثيان ، تعرق غزير ، خفقان ، وقد تصل الى الموت المفاجئ للعضلة القلبية (Spodick ، 2004 ؛ NHLBI ، 2013) . وينتج الاحتشاء القلبي بشكل مفاجئ لمعظم الحالات المصابة نتيجة تمزق اللويحة التصلبية . واحتشاء عضلة القلب الحاد acute myocardial Infarction (AMI) له دور كبير في ارتفاع معدل الوفيات ، اذ يقدر عدد الوفيات بين المرضى ب 20% قبل الوصول الى المستشفى، وحوالي 5–15% من المرضى يموتون في المستشفى (Barry وThomas ، 2002) . و هناك حوالي 25% من المرضى يموتون خلال الدقائق الاولى قبل تلقي العلاج والعناية الطبية ، و حوالي 50% من الوفيات تحدث خلال 24 ساعة الاولى بسبب عدم انتظام النبض arrhythmias ، لهذا فان العناية العاجلة والفورية لمرضى الاحتشاء القلبي الحاد AMI لها دور كبير و واضح في التقليل من الوفيات (Ignatius واخرون ، 2004) .

2.1.2 الذبحة الصدرية Angina pectoris

الذبحة الصدرية هي حالة مرضية تتسبب في ألم شديد في منطقة الصدر خلف عظم القص ، يكون ناتج عن عدم قدرة الشرايين المغذية لعضلة القلب على مواكبة احتياج القلب ، وبالتالي يؤدي الى انخفاض الدم الوارد الى عضلة القلب . ان هناك امراض عدة تشبه في اعراضها الذبحة الصدرية كالنوبات القلبية وتمزق الشريان الابهري، لذا فمن الضروري التشخيص

المبكر للحالة المرضية والعناية الفورية بالمريض (Kassim ، 2012) . وكلمة angina pectoris هي كلمة لاتينية ومعناها (عصر الصدر) ، واول من وصف المرض هو العالم الانكليزي William Heber den في العام 1768 ميلادي .

يحدث آلالم عادة بشكل مفاجئ ، وعند القيام بمجهود معين ، ويشعر المريض بضيق في الصدر ، ويستمر الالم من دقيقة واحدة الى حوالي 3 دقائق ، وفي حالات نادرة يستمر الألم لمدة نصف ساعة وقد يتكرر الالم عدة مرات في اليوم الواحد ، أو لا يحدث لمدة اشهر او سنوات ، ويكون الالم اكثر تركيزا في المنطقة القصية وقد يمتد الى الجهة اليسرى من الصدر ، والى الذراعين والذراع الايسر على الاغلب والى الرقبة والى الفك السفلي ، وتكمن خطورتها في الاساس بظهورها المفاجئ (Charney واخرون ، 2011) . اما اسباب الذبحة الصدرية فهي تراكم الدهون ، الكوليسترول على جدران الشرايين التاجية ، والذي يبدأ من سن مبكرة ، وبالتالي يؤدي الى تضييق وانسداد الشريان التاجي ، اذ يعتمد تأثير وشدة الذبحة على النشاط اليومي ، الضغط النفسي والبدني والاجتماعي (Brunner واخرون ، 2008) .

يمكن ان تكون الذبحة الصدرية بسبب التناقص في كمية الاوكسجين المجهزة كما في حالات (anemia ، hypotension ، hypoxemia) . وفي حالات اخرى تكون بسبب الزيادة في تجهيز الاوكسجين مثل (تضخم البطين ventricular hypertrophy ، فرط ضغط الدم hypertensive crisis ، تسارع ضربات القلب tachycardia) (Ross ، 1999) .

انواع الذبحة الصدرية Types of angina pectoris

1– الذبحة الصدرية المستقرة stable Angina pectoris

وتُسمى ايضاً بالذبحة المتعلقة بالجهد ، وتحدث في العديد من الاشخاص ممن يعانون من مرض الشريان التاجي او امراض القلب الاخرى ، ويمكن وصفها بانها الم شديد او الاحساس

بالضغط في منطقة الصدر، وتستمر لفترة قصيرة تصل لعدة دقائق ، ثم تختفي بمجرد الخلود للراحة ، وقد ينتقل الالم الى منطقة الظهر والذراعين (Quincy ، 2004) . والذبحة الصدرية تحذير واضح وعلامة محتملة للإصابة باحتشاء العضلة القلبية MI ، فقد ذكر loyid واخرون (2010) ان 18% من حالات الذبحة الصدرية angina pectoris تتحول الى احتشاء العضلة القلبية ، وان 20% من الجلطات القلبية تحدث بدون ظهور أعراض المرض .

2 – الذبحة الصدرية غير المستقرة unstable Angina pectoris

تحدث بسبب تشنجات الأوعية الدموية ، مما يتسبب عنه ضيق مؤقت لتلك الاوعية الدموية وتختلف عن الذبحة العادية ، في كونها تحدث في وقت الراحة وتكون غير متوقعة ووقتها أطول فقد تستمر لمدة 30 دقيقة (Quincy ، 2004) .

2.2 الهوموسستين Homocysteine (HCY)

الهوموسستين هو حامض اميني يحتوي على الكبريت ، وينتج هذا الحامض من ايض الحامض الاميني الاساسي الميثونين methionine metabolism ، يرتبط الهوموسستين ارتباطاً وثيقاً بهذا الحامض والحامض الاميني الثاني غير الاساسي cysteine ، عند حدوث خلل في مسار هذا الايض فانه سيترتب عليه عدة امراض و تأثيرات اخرى (Schalinske و Smazal ، 2012) . قام butz وvigneaud بعزل حامض الهوموسستين لأول مرة في عام 1932 ، واول من اشار الى علاقة الهوموسستين بالأمراض هما Carson و Neil في اوراقهما البحثية في عام 1962 ، اذ اشارا الى علاقة الحامض باليوريا من خلال ارتفاع معدل الحامض في بول الاطفال المتخلفين عقلياً (Plazar وJurdana ، 2012) . واشار Wilcken الى علاقة الهوموسستين بأمراض القلب التاجي CHD لأول مرة في عام 1976 (Tayal واخرون ، 2011) .

أن المستوى الطبيعي للهوموسستين في الدم يتراوح ما بين 5–15 مايكرومول / لتر (bostom واخرون ، 2000) . اذ يوجد الهوموسستين على أربع صور (Ridker واخرون، 2004 ,) .

1 – 70–80% مرتبط مع البومين البلازما بوساطة آصرة ثنائية الكبريت .

2 – 20– 30% مرتبط على صورة dimmer hcy .

3– 1% في الدوران على صورة thiol حر .

4– يوجد بصورة حرة ويكون بنسبة قليلة جداً في الدم .

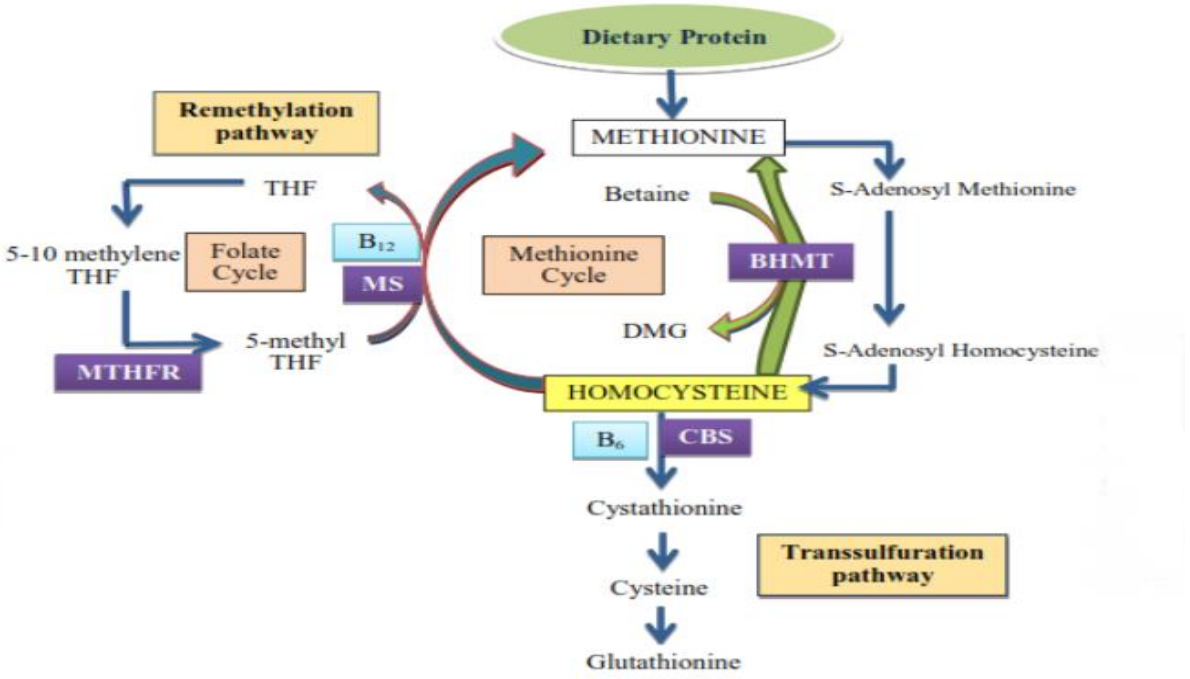
يوجد الهوموسستين في اللحوم ومنتجات الألبان لذا فأن الافراط في تناول هذه المواد يسبب زيادة في انتاج الهوموسستين . كذلك يمكن أن يرتفع مستوى الهوموسستين بسبب النقص في فيتامين B12 ، B6 او نقص حامض الفوليك folic acid كون ان هذه الفيتامينات تعمل كعامل مساعد أساسي co– enzyme في ايض الهوموسستين ، وكذلك يمكن ان يرتفع مستوى الهوموسستين لوجود خلل وراثي في احد الانزيمات المشاركة في ايض الهوموسستين (Marja واخرون ،2001) . اذ ان هناك علاقة قوية بين ارتفاع الهوموسستين ومخاطر الامراض القلبية الوعائية CVD ، اذ ان الزيادة في تركيز الهوموسستين في الدم سيتسبب بهذه الامراض والعديد من الامراض الاخرى ، ويرتبط ارتفاع تركيز الهوموسستين hyperhomocysteinemia ايجاباً مع عوامل الخطر للإمراض القلبية الذاوية (IHD) ischemic heart disease وتجلط الاوردة العميقة deep vein thrombosis وانسداد الوعاء الدموي الرئوي pulmonary embolism والجلطة الدماغية stroke ومرض الزهايمر Alzheimer disease (Stipanuk ، 2014 ؛ Schalinske و Smazal ، 2012) .

أشار Boushey واخرون (1995) أن زيادة مقدارها(5) مايكرومول/لتر عن الطبيعي في الهوموسستين ترفع من خطورة الاصابة بأمراض الشرايين التاجية CAD بمقدار 70 % وتزداد معها خطورة أمراض الأوعية الدموية الدماغية cerebral vascular disease حوالي 50% ، وترتبط بقوة مع امراض الاوعية الدموية المحيطية (PVD) . وان حوالي 10% من الأشخاص المصابين ب CVD يمكن عزوها الى الهوموسستين ، وأن هناك علاقة ايجابية ما بين مستوى الهوموسستين ومخاطر الامراض القلبية الوعائية CVD (Eikelboom واخرون ، 1999) .

ان اّهمية فيتامين B6، B12 ، والفولات تكمن في انها تؤدي دور co–enzyme في ادخال الهوموسستين الى دورة حامض الستريك citric acid cycle ، اذ اكدت الدراسات على ان الزيادة في تركيز الهوموسستين ترتبط مع النقص في تركيز الفولات folate ، ونقص فيتامين B12 ، والنقص في riboflavin و pyridoxine (Ganji و Kafai ، 2003 ؛ Konstantinova واخرون ،2007) . لذا فان فيتامين B ضروري جداً لتحويل الميثونين الى الهوموسستين ، وذلك لأنه يعمل كعامل مساعد co enzyme لثلاث انزيمات مباشرة في ايض الهوموسستين وهي :

1- methionine synthase (MS)
2- cystathion β synthase (CBS)
3- methylene tetra hydro folate reductase (MTHFR)

لذلك فان النقص في الفولات folate وفيتامين B12 سيقلل من فعالية هذه الانزيمات المشتركة في ايض الهوموسستين .



الشكل (2-2) أيض حامض الهوموسستين في الجسم (Baig واخرون ، 2015)

يستحث الهوموسستين على اكسدة الكوليسترول LDL-C ، ويؤدي الى تشكيل خلايا رغوة foam cells في الاوعية الدموية مع زيادة قابلية تخثر الدم blood coagulation لذا فان زيادة تراكم الهوموسستين في الانسجة والدم تؤدي الى مضاعفات الأوعية الدموية نتيجة الضرر الذي يلحقه بالخلايا الطلائية البطانية endothelial cells ، لذا تكون العلاقة بين الهوموسستين وعوامل الخطر في امراض القلب الوعائية CVD علاقة قوية (Givvimani واخرون ، 2011) . تتم معالجة مرضى CAD بإعطائهم folic acid وفيتامين B12 ومواد مضادة للأكسدة ، إذ يخفض من معدل الهوموسستين الكلي والبروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL-C كون folic acid يعمل على ازالة الجذور الحرة (Bunout ، 2000) . يرتبط الهوموسستين بقصور عمل الخلايا الطلائية البطانية endothelial cells ، ويرتبط ايضاً مع زيادة تجمع الصفيحات الدموية ، التصاق خلايا الدم البيضاء WBC بجدار الاوعية الدموية ، لذلك فان هذه العوامل مجتمعة يمكن ان تساهم في تكوين عملية التصلب atherosclerosis (Cook واخرون ، 2006) .

دلت الابحاث المختبرية على ان الهوموسستين يستنفد مخازن أوكسيد النتريك NO في الاوعية الدموية ، لذا فان ارتفاع تركيز الهوموسستين قد يثبط من فعالية وانتاج glutathione peroxidase وهو انزيم يساعد على افراز nitric oxide NO من خلال فعاليته المضادة للأكسدة anti-oxidant activity ، كما ان ارتفاع مستوى الهوموسستين له علاقة بارتفاع ضغط الدم ومرض السكري (Upchurch واخرون ، 1995) . ذكر Lentz (2005) ان الهوموسستين يستحث على الالتهابات inflammatory وعلى التنخر necrosis ، و يكون مستوى الهوموسستين في دم النساء اقل من مستواه في الرجال ويرجع ذلك الى الاختلاف في مستوى الفيتامينات بسبب تأثير الهرمونات الجنسية ، كذلك يزداد معدل الهوموسستين بعد سن اليأس ، لذا يتأثر مستواه بالتقدم في العمر .

ان ارتفاع الهوموسستين يرتبط معنوياً مع الحالة المرضية للقلب المسماة DCM dilated cardiomyopathy ، وهو اضطراب يصيب عضلة القلب ويتميز بظهور توسع وتمدد مع اختلال وظيفي في البطين الايسر (LV) ، او كلا البطينين في عضلة القلب ويحدث بسبب ضغط الدم او امراض الصمامات او بسبب امراض القلب التاجية CHD (Saleh ، 2007) . يرتبط مستوى الهوموسستين و معامل كتلة الجسم BMI بعلاقة معنوية مع مقاومة الانسولين (Zhu واخرون ، 2006) . لذا فان فرط الهوموسستين hyperhomocysteinemia يستحث على مقاومة الانسولين ويؤدي الى فرط الانسولين hyperinsuliemia ، وبالتالي يؤدي الى تلف فعالية الانزيمات الداخلة في تفاعل الهوموسستين MTHFR والانزيم CBS مؤدياً الى زيادة مستوى الهوموسستين في الدم (Dicker واخرون ،1999) .

هناك عوامل خطر عديدة تؤثر على مستوى الهوموسستين وفيتامين B6 , B12 في الجسم وهي (العمر ، الجنس ، العرق ، الوراثة ، امراض الكلى ، معامل كتلة الجسم BMI ، التغذية ، التدخين ، تناول الكحول) ويمكن اجمالها بالشكل (2-3) :



الشكل (2-3) العوامل المؤثرة على مستوى الهوموسستين وفيتامين B12 ، B6 ، حامض الفوليك (Didit ، 2014)

3.2 الفيبرنوجين Fibrinogen

نوع من بروتينات الدم الذائبة في البلازما ، يلعب دوراً رئيساً في تخثر الدم ، وهو عبارة عن جزيئة كلايكوبروتينية تكون موجودة في جميع الحيوانات الفقرية ، يبلغ وزنه النوعي 340 كيلو دالتون ، ويعد الفيبرنوجين من بروتينات الطور الحاد وأحد مكونات عملية التخثر ويسمى ايضاً عامل التخثر الاول coagulation factor 1 . و تتم صناعته في خلايا الكبد Hepatocytes ، ويبلغ معدل تركيزه في الدم 200 – 400 ملغم \ ديسللتر (Maraucco واخرون ، 2013) .

يكون للفيبرنوجين دور حاسم في عملية ايقاف النزف و تكوين الجلطة اذ يتحول عند التجلط الى الفايبرين fibrin ، بوساطة انزيم الثرموبين thrombin (lowe ، 2010) . يتأثر

معدل الفيبرنوجين بالعديد من العوامل التي تزيد من تركيزه في الدم منها (التدخين ، معامل كتلة الجسم ، العمر ، الكوليسترول ، السمنة ، LDL–C ، عدد خلايا الدم البيضاء ، الامراض المعدية ، الالتهابات الحادة ، مرض السكري) . وينخفض مستواه في حالات منها (زيادة HDL–C ، مرض التيفوئيد ، الالتهاب السحائي ، نقص الفيبرنوجين الوراثي) (Kafie و Shrestha ، 2010) . ترتبط الزيادة في تركيز الفيبرنوجين بالعديد من الامراض ، مثل أمراض القلب الوعائية ، الجلطة الدماغية stroke ، امراض الاوعية المحيطية PVD ، لذلك يعد عامل مسبب محتمل وكمؤشر خطر في أمراض القلب الوعائي CVD (lowe ، 2010) . ان عوامل التخثر وتجمع المواد الدهنية فضلاً عن العوامل الاخرى ذات اهمية بالغة في التصلب الشرياني ، اذ يتصل الفيبرنوجين بمجموعة متنوعة من عوامل الخطر التي تتعلق بأمراض القلب الوعائية في كلا الجنسين (Whitton واخرون ، 2000) .

ذكر Hong واخرون (2014) ان ارتفاع مستوى الفيبرنوجين في الدم له علاقة بمرض القلب التاجي ، كما أن الزيادة في الفيبرنوجين لها علاقة بتصلب الشرايين وتطوره في CHD ، اذ تؤدي الزيادة في مستوى الفيبرنوجين في الدم مع عوامل اخرى الى زيادة تكلس الشرايين التاجية . ان الية تأثير ارتفاع الفيبرنوجين تتم عن طريق التغيير في الية تجمع الصفيحات الدموية ، عن طريق تأثيره في البلازما على كمية الفيبرين fibrin المتكونة ، وارتباطها مع تكون اللويحة التصلبية plaque ، اذ يترافق هذا التغيير مع الزيادة في لزوجة الدم وارتباطها مع خطر الإصابة بالجلطة (Lam واخرون ، 2012) . ان ترسب الفايبرين fibrin يمكن ان يساهم في نمو وزيادة لويحات تصلب الشرايين ، اذ يحفز الفايبرين fibrin على تجمع الخلايا بسبب انه يكون سطح ومنصة طويلة لالتصاق الخلايا المهاجرة (Forsyth واخرون ، 2001) .

يحدث انحلال للفايبرين في طبقة intima في الشرايين وهذا يساعد على التصاق كريات الدم البيضاء WBC ، وتغيير نفاذية بطانة الاوعية الدموية في هذه اللويحة التصلبية ، ويكون الفايبرين شديد الالتصاق مع البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL–C والدهون . ومع ذلك لا يمكن الجزم في ان العديد من هذه الشواهد هي فقط المسبب ، ولا يمكن تحديد دور محدد للفيبرنوجين (Whitton واخرون ،2000) .

2 .4 البروتين التفاعلي Cعالي الحساسية High Sensitive C-reactive Protein

وهو أحد بروتينات الطور الحاد اكتشف من قبل العالمان الالمانيان Tillet و Francis عام 1930 ، ان تحديده لأول مرة تم عن طريق استخلاص المادة التفاعلية C من مصل المرضى المصابين بمكورات ذات الرئة التي تترسب مع متعدد السكريد والمشتق من الجدار الخلوي للمكورات streptococcus pneumonia (Tillet وFrancis ، 1930) . وبعد عام 1950 تم اكتشاف CRP لدى اكثر من 70 مرضاً مختلفاً مثل احتشاء العضلة القلبية MI ، الامراض الخبيثة ، الانتانات الجرثومية و الفايروسية الحادة ، بعد العمليات الجراحية والحروق (Caswell ، 2000) . يكون CRP موجود في المصل ويصنع في الكبد عن طريق الخلايا الكبدية hepatocytes كاستجابة للطور الحاد . يكون موقع الجين المنظم للبروتين التفاعلي Cعلى الكروموسوم الاول على الذراع القصير ، ويحتوي على انترون واحد يفصل بين منطقة التشفير الببتيدية المتعددة من البروتين الناضج غير المشفر (Kushner ، 1995) .

ينتمي البروتين التفاعلي C الى عائلة pentraxine و ذو وزن جزيئي 23 كيلو دالتون ويكون مع السايتوكينات cytokines ومع بروتينات المتمم complement عناصر المناعة الخلطية . يتم عن طريق (الوسيط الخلوي السادس Interleukin –6) تنظيم تركيز CRP

كاستجابة لمنبهات الطور الحاد acute phase response ، اذ يقوم CRP بتسهيل ازالة المواد المحررة من الخلايا التالفة وتسهيل عملية البلعمة (parken و cohen ،2001) .

اذ تزيد نسبة CRP في الاستجابة للطور الحاد بعد اقل من ساعتين من طور الاذى ، حتى تصل نسبة CRP الى معدلها الاعلى بعد 48 ساعة ، وبعد زوال الاستجابة للطور الحاد يقل معدل CRP ويبلغ عمر النصف له تقريبا 18 ساعة ، تكون هناك علاقة قوية ما بين معدل CRP وبين تطور مخاطر الامراض القلبية الوعائية CVD ، متلازمة الايض ، سرطان القولون وغيرها (Roberts واخرون ، 2001) . حالات عدة يرتفع مستوى CRP فيها ، ولهذا السبب لا يشخص ارتفاعه لمرض معين ، وانما يكون ارتفاعه مؤشر على وجود مرض التهابي في الجسم ، كما في التهاب الشرايين الكبيرة ، التهاب المفاصل الروماتيدي (pepys و Hirschfield، 2003) .

ابحاث عدة اشارت الى دور hs– CRP كمتنبئ لعوامل الخطر المستقبلية في الامراض القلبية الوعائية ، وكذلك اسهامه في التشخيص السريري للأمراض الالتهابية وفي التنبوء بالمعالجة (Myers واخرون ، 2009) . يكون انتاج CRP جزءاً من الاستجابة للطور الحاد غير النوعي لأغلب حالات الالتهابات inflammatory وكذلك الضرر النسيجي damage tissue ، اذ يتم تفسير الحالة السريرية من خلال كونها لا تعطي معلومات سريرية كافية ، وكذلك في تشخيص امراض اخرى منها (ارتفاع ضغط الدم ، مرض السكري ، ارتفاع شحوم الدم) (Ridker وآخرون ، 2004) . يساهمCRP في عدة امراض منها ارتفاع ضغط الدم ومرض القلب التاجي كالاحتشاء القلبي الحاد AMI والموت المفاجئ sudden death ، واحداث السكر وامراض الشرايين المحيطية PAD (Pearson وآخرون ، 2004 ؛ Greeland وآخرون ، 2010) . ترتفع نسبة CRP استجابة لعدة حالات ايضاً كما في

الامراض الخبيثة وامراض المناعة الذاتية والاصابات (Knight و Pharm , 2015) . ان لارتفاع CRP تأثير بيولوجي على وظيفة التخثر Coagulation ، وأكسدة البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL–C Oxidative of low density lipoprotein ، وعلى بطانة الأوعية الدموية ، وتصلب الشرايين و انحلال الفبرين Fibrinolysis (Boekholdt و Kastelein ، 2010) .

أن للبروتين التفاعلي C عالي الحساسية hs CRP دور تنبؤي مهم بأحداث القلب التاجية في مرض الذبحة الصدرية المستقرة وغير المستقرة و كذلك يرتبط بعلاقة موجبة مع الجلطة الدماغية stroke . اذ يستخدم فحص hs–CRP في متابعة تشخيص حالة احتشاء القلب التاجي الحاد AMI بسبب ارتفاع مستواه خلال 24 ساعة الاولى من بداية الم الصدر ويرتفع الى القمة خلال 48 ساعة (Dewinter واخرون ، 2000) . استخدم CRP عالي الحساسية باعتباره معلماً من الطراز الاول لتشخيص امراض عدة ، منها استخدامه معلما التهابيا في الحمى المتموجة brucellosis fever وفي حالة ذات الرئة الجرثومي المكتسب من المجتمع (Demirdag واخرون ، 2003) .

5.2 تكوين اللويحة التصلبية formation of plaque

تتشكل اللويحة التصلبية plaque على شكل معقد من آليات فهمت جزئياً لحد الان ، تسمى اللويحة التصلبية ايَضاً بالعصيدة atheroma ، و تكون موجودة في طبقة intima في الوعاء الدموي (Ross ، 1999) . وتشمل القصور الوظيفي للطبقة الطلائية الشريانية dysfunction وترسب البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL–C lipoprotein deposition مع حدوث الاكسدة ، وترشح الخلايا الالتهابية infiltration cell inflammatory . تبدأ هذه الاليات في سن مبكرة وتكون الخطوة الاولى في التصلب الشرياني

atherosclerosis ، اذ تتكون اللويحة التصلبية plaque من أربع مراحل (Falk وFuster ، 2011) .

1- المرحلة الاولى (تكون الاشرطة الدهنية Fatty streak formation)

اذ يبدأ تراكم الشرائط الدهنية على طول الشرايين و يكون الشريط مكان لتجمع الدهون ، ان معظم الدهون lipids الموجودة في الدم تكون محمولة بواسطة جزيئة معقدة تسمى lipoprotein ، لذا تكون هذه التجمعات على شكل اشرطة دهنية على جدار الشرايين .

2- المرحلة الثانية (نشوء خلايا رغوة foam cells growth)

تميل خلايا phagocytes المناعية وغيرها الى التكتل مع الدهون بصورة ضارة ومؤذية ، اذ تبدأ هذه الخلايا بعملية بلع الدهون ، هذه الخلايا سيكبر حجمها وتكون على شكل قطرات دهنية صغيرة جدا تدعى foam cells .

3- المرحلة الثالثة (حركة الخلايا العضلية الملساء smooth muscles cells moveing)

تحتوي الاشرطة الدهنية على خلايا رغوة لذا تميل الى التشكل و التثخن ، الخلايا العضلية الملساء ستبدأ الحركة سريعا من طبقة جدار الشريان العميقة الى التوسع مما ينتج عنها تكون اللويحة التصلبية plaque ، ان الخلايا العضلية الملساء ستفرز الكولاجين collagen خارج الخلايا ، مما يؤدي الى بروز وانتفاخ اللويحة التصلبية في مجرى الدم ، وبالتالي ستعيق وتضيق مجرى الدم في داخل الشريان

4- المرحلة الرابعة (بدء تكوين تخثرات الدم blood clots begin to form)

تبدأ هذه اللويحات التصلبية الموجودة في جدار الشرايين بالتمزق مما يسبب اعاقة تدفق الدم في الشريان ، لذا تتجمع هذه التخثرات وتتكتل مع الصفيحات الدموية ، مما يسبب تجمع لهذه الخثرات في الشرايين الصغيرة مسببة انسداد للشريان .

يكون القصور الوظيفي في الخلايا الطلائية الوعائية ناتج عن تأثيرات الجذور الحرة الناتجة عن التدخين او بسبب اكسدة البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL–C ، ضغط الدم ، السكري، العوامل الوراثية او مزيج من هذه العوامل ، وهناك عوامل عدة تؤدي الى الزيادة في النفاذية لليبوبروتين وبالتالي زيادة الالتصاق بجدار الاوعية الدموية ، واطلاق العوامل الطاهية التي تجذب الخلايا البلعمية مثل (monocytes ، lymphocytes ، macrophages) والخلايا العضلية الملساء وتسهيل هجرتها نحو جدار الشريان (Sarembock ، 2007) .

اما دور الهوموسستين في عملية تكوين اللويحة التصلبية plaque بانه يقلل من قابلية الخلايا الطلائية الوعائية endothelial cells على تحلل الخثرة الدموية thrombolysis من خلال تأثيره على الخلايا العضلية الملساء في جدار الأوعية الدموية مما ينتج عنه قصور وظيفي في الخلايا الطلائية الوعائية من خلال عدة آليات :

1– الأكسدة المباشرة للبروتين الشحمي LDL–C .

2– تسريع تجمع الفايبرين fibrin والكولاجين collagen على جدار الخلايا الطلائية الوعائية ، و تحفيز التوالد والتغير في جدار الاوعية الدموية مؤدياً الى التعجيل بحدوث الجلطة او الخثرة الدموية او الى امراض الاوعية الدموية .

3– انتاج الانواع الأوكسجينية الفعالة reactive oxygen species (ROS) مثل hydrogen peroxide وغيرها (Lentz ، 1998) .

أن انفجار اللويحة التصلبية ينتج عنه امراض عدة مثل متلازمة الشريان التاجي الحادة acute coronary syndrome و احتشاء العضلة القلبية myocardial infarction والذبحة الصدرية angina pectoris (Sarembock ، 2007) .

6.2 داء السكري diabetes mellitus

هو مرض مزمن يحدث عندما لا يفرز البنكرياس كميات كافية من الانسولين تلبي حاجة الجسم ، او عندما يعجز الجسم عن استخدام الانسولين المفرز بشكل فعال ، او فقدان كلي لإنتاج الانسولين ، كذلك هو مجموعة من الاضطرابات التي تتميز بارتفاع مستوى السكر في الدم والتي من اثارها فرط سكر الدم hyperglycemia ، ويعد السكري من اكثر الامراض الشائعة على مستوى العالم . اذ يتسبب مرض السكري في احداث ضرر بالغ في الكثير من انظمة الجسم المختلفة بما في ذلك القلب والاوعية الدموية (Al– Any ، 2014) . وينقسم داء السكري على نوعين هما :

1) النوع الاول type I المعتمد على الانسولين ويسمى (IDDM)

insulin dependent diabetes mellitus ، حيث يتميز هذا النوع بوجود اجسام مضادة تصنع من قبل جهاز المناعة تقوم بتحطيم خلايا بيتا التي تفرز الانسولين مما ينتج عنه فقدان كامل للأنسولين في الدم وتكون نسبة هذا النوع من السكري 5 –15 % من المجموع الكلي من مرضى السكر .

2) النوع الثاني type Π غير المعتمد على الانسولين ويسمى (NIDDM)

non–insulin dependent diabetes mellitus ، اذ يتميز هذا النوع بوجود مقاومة للأنسولين resistance to insulin من قبل انسجة الجسم مما يؤدي الى عدم الاستجابة له ، او عندما ينتج الجسم كمية من الانسولين لا تكفي لسد حاجة الجسم للأنسولين . ان مرض السكري يعد عامل خطر للإصابة بأمراض القلب الوعائية ، اذ يتميز النوع الثاني من داء السكري بارتباطه مع اضطرابات ايضية اخرى مثل (ضغط الدم Hypertension ، السمنة Obesity ، اضطراب الشحوم Dyslipidemia) مما ينتج عن ذلك زيادة في خطر الاصابة

بالأمراض القلبية الوعائية ، ويترافق حدوث هذه الاعراض مع مقاومة الانسولين(ADA ، 2012 ؛ Spencer واخرون ، 2008) . ولكن أثرهُ يختلف من شخص لأخر حسب العمر ، الجنس ومستويات الخطر الاخرى ، اما أهم اعراض السكر، فهي زيادة التبول ، ارتفاع نسبة الكوليسترول في الدم ، الهزال ، الجوع والعطش ، الاحمضاض الكيتوني ، ارتفاع نسبة الدهون الثلاثية ، الضعف العام ، فقدان الوزن (Huxley واخرون ، 2006 ؛ Diabetes Care ، 2009) .

7.2 التدخين smoking

يضاعف التدخين عامل الخطورة للإصابة بأمراض القلب التاجي ، لذا تكون نسبة الوفاة بسبب التدخين بين مرضى القلب والاوعية الدموية هي 1من كل 5 حالات وفاة ، وان نصفهم من مرضى القلب التاجي (Bonita ، 1999) . إمراضية التدخين غير مفهومة بشكل كامل لحد الان ، الا انه يعتقد ان التدخين يؤدي دوراً مهماً في تطور عملية تصلب الشرايين ، وكذلك في تسريع البدء بالإصابة بأمراض الشرايين التاجية ، كالاحتشاء القلبي والذبحة الصدرية (Hole ، 1996) . اذ يحتوي دخان السيجارة الواحدة على اكثر من 4000 مادة كيميائية ، يكون لها تأثير سلبي على اعضاء الجسم كاملةً ، ومن ضمن تلك المواد هناك 400 مادة كيميائية مسرطنة . اضافةَ الى ذلك احتوائه على مؤكسدات عدة منها الجذور الاوكسجينية الحرة (Yeh واخرون ، 2009) .

8.2 السمنة obesity

تعرف السمنة على انها الزيادة في مخزون الدهن في النسيج الشحمي في الجسم عن الحد الطبيعي ويبلغ معدله للذكور ما بين 10-15 % ، وللإناث ما بين 20-25 % من وزن الجسم الطبيعي (عرب ، 2013) . ان السمنة هي اضطراب في الايض يرتبط مع امراض

القلب الوعائية CVD ومع مرض التصلب الشرياني atherosclerosis ومضاعفاته (WHO، 2015) . ان نسبة النساء المصابات بالسمنة ارتفع من 16.4 % في عام 1993 الى نسبة 24.2 % في عام 2006 ، اذ ان العديد من الدراسات اوضحت ان السمنة تتسبب بالعديد من الامراض ومنها امراض القلب والاوعية الدموية و فرط الضغط hypertension ، اضطراب الشحوم dyslipidemia ، مرض السكر من النوع الثاني ، مرض السرطان (Spiotta و Luma ،2008 ؛ Stec واخرون ، 2005) . اذ ذكرت منظمة الصحة العالمية ان مرض السمنة منتشر في جميع الطبقات المجتمعية مما يترتب عليه ابعاد نفسية ، وتتأثر به جميع الاعمار والفئات المجتمعية (WHO ،2004) . و توجد هناك مقاييس عدة يتم من خلالها قياس البدانة منها نسبة الوزن الى الطول(WHTR) Weight to high rate ، ومعامل كتلة الجسم (BMI) Body Mass Index وغيرها (Byham–Gray وآخرون، 2008؛ Preedy ، 2012) .

9.2 معامل كتلة الجسم Body Mass Index (BMI)

اوضح Hersen (2011) بان معامل كتلة الجسم في الاشخاص البالغين يساوي الوزن بالكيلوغرام مقسوم على مربع الطول بالأمتار . اذ يعتبر استخدام هذا المقياس غير مناسب في بعض الحالات كما في الاطفال لذا يوجد منحنى خاص لمعرفة نمو الاطفال ، ان الحالة الاخرى التي لا يصح استخدام معامل قياس الكتلة هي في الرياضيين البدناء ويكون ذلك بسبب كبر حجم عضلاتهم ، وليس نتيجة الزيادة في تراكم الدهون لديهم ، لذا توجد طرق اخرى خاصة لقياس كمية الدهون لديهم (National Institutes of Health ,1998 ؛ Ahmed و Crandall ، 2010) . اذ يكون هناك ارتباط ما بين معامل كتلة الجسم و عوامل

الخطورة لأمراض عدة منها ارتفاع ضغط الدم ، امراض القلب التاجي ، داء السكري من النوع الثاني (Ogden واخرون ، 2012) .

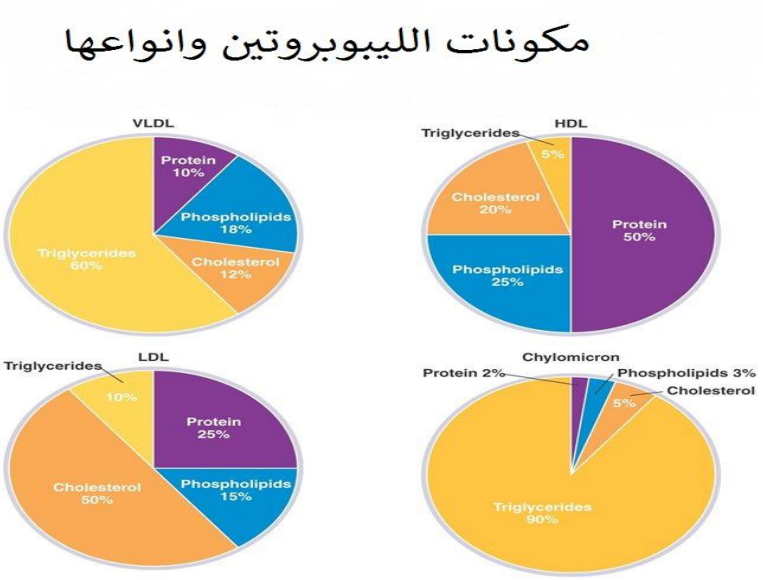
جدول (2- 1) التصنيف العالمي لمعامل كتلة الجسم (BMI) (WHO ، 2004)

Classification	BMI(kg/m²)	
	Principal cut-off points	Additional cut-off points
Underweight	<18.50	<18.50
Severe thinness	<16.00	<16.00
Moderate thinness	16.00 - 16.99	16.00 – 16.99
Mild thinness	17.00 - 18.49	17.00 – 18.49
Normal range	18.50 - 24.99	18.50 – 22.99
		23.00 – 24.99
Overweight	≥ 25.00	≥25.00
Pre-obese	25.00 - 29.99	25.00 – 27.49
		27.50 – 29.99
Obese	≥30.00	≥30.00
Obese class I	30.00 - 34.99	30.00 – 32.49
		32.50 – 34.99
Obese class II	35.00 - 39.99	35.00 – 37.49
		37.50 – 39.99
Obese class III	≥40.00	≥40.00

2. 10 النسق الشحمي Lipid profile

يتألف النسق الشحمي من المكونات التالية :

الكوليسترول الكلي (TC) total cholesterol ، البروتين الشحمي عالي الكثافة High density lipoprotein- cholesterol (HDL-C) ، البروتين الشحمي منخفض الكثافة Low- density lipoprotein- cholesterol (LDL-C) ، البروتين الشحمي منخفض الكثافة جداً Very low- density lipoprotein- cholesterol (VLDL-C) ، الدهون الثلاثية Triglycerides (TGs) (Natarajan واخرون، 2010) .



الشكل (2-4) يوضح مكونات الليبوبروتين وانواعه

1.10.2 الكولسترول الكلي Total cholesterol (TC)

الكوليسترول وهو مركب عضوي شحمي من الستيرويدات ، يدخل الكوليسترول في تركيب الاغشية البلازمية المغلفة للخلايا بصورة رئيسة ، كذلك يَعد مصَدراً اساسياً للستيرويدات الأُخرى في الجسم مثل فيتامين D واحماض الصفراء Bile acids والهرمونات الجنسية ، كذلك يدخل الكوليسترول في تركيب البروتينات الشحمية lipoprotein الموجودة في الدم والتي وظيفتها هي نقل الدهون من الكبد الى انحاء الجسم المختلفة سواء لتخزينها في الخلايا ، كما في الخلايا الدهنية او لأكسدتها للحصول على الطاقة (الوهيبي ، 2000) .

يوجد الكوليسترول في كل الانسجة الحيوانية و في مكونات الاغشية الحية كمادة اساسية مكونة لها، و الهرمونات الستيرويدية ، وفي احماض الصفراء ، ويتحد الكوليسترول مع بروتينات معينة لتكوين معقد يدعى ليبوبروتين lipoprotein داخل مجرى الدم (Tabas، 2002) .

يقوم الكوليسترول منخفض الكثافة LDL–C بنقل الكوليسترول من منطقة صناعته في الكبد الى مختلف انسجة الجسم ، بينما الكوليسترول عالي الكثافة HDL–C يقوم بنقل الزائد

والفائض عن الحاجة من الكوليسترول الى الكبد . ويعد الكوليسترول من الدهون الاساسية لجسم الانسان ، لذلك اذا زاد عن حاجة الجسم فانه سيسبب تصلب الشرايين وفرط ضغط الدم hypertensionوبالتالي يؤدي الى امراض القلب التاجي . اكد Peter (2005) على انه يوجد ارتباط بين ارتفاع مستوى الكوليسترول في الدم وتصلب الشرايين بسبب ترسب الكوليسترول على جدران الشرايين وبالتالي يؤدي الى تلف الشرايين وتضيقها مما يسبب اعاقة تدفق الدم .

2.10.2 الدهون الثلاثية Triglycerides (TGs)

وهي الشكل الرئيس لخزن الدهون سواءَ في الطعام او في الجسم او في الانسجة الشحمية ، وسبب تسميتها بهذا الاسم يعود الى انه يتصل الكليسرول glycerol بثلاث احماض دهنية . وتكون موجودة في البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL–C ، والبروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL–C ، وتكون موجودة كمكون رئيسي في البروتين الشحمي منخفض الكثافة جداً VLDL وفي الكايلومايكرونات chylomicrons . تعد المعدلات العالية للدهون الثلاثية عامل خطر بالنسبة لمرضى القلب التاجي بسبب دورها في تصلب الشرايين (Rosenson ، 2002) . تكون وظيفة الدهون الثلاثية هي خزن الطاقة لما لها من اهمية في تزويد الجسم بالطاقة الحرارية مقارنة بالبروتينات والكاربوهيدرات . تؤدي الزيادة في تركيز الدهون الثلاثية الى امراض منها تصلب الشرايين وامراض القلب heart disease وارتفاع ضغط الدم hypertension ، و يستخدم معرفة تركيز الدهون الثلاثية في تشخيص ومعالجة امراض عدة منها (مرض السكري ، التهابات الكبد) (Miller واخرون ،2011) .

3.10.2 البروتين الشحمي عالي الكثافة

High density lipoprotein cholesterol (HDL-C)

يكون هذا البروتين اعلى البروتينات الشحمية كثافة واقلها محتوى من الدهون الثلاثية واكثرها محتوى من البروتينات ، اذ تبلغ نسبة البروتينات 50% ، الكوليسترول 20% ، الفوسفولبد و الدهون الثلاثية 30% (Rader و Ikewaki ،1996) . ان لهذا البروتين دور مهم في تخليص الانسجة من الكوليسترول بواسطة تقليل الكوليسترول المخزون هناك ، كذلك يعمل البروتين HDL على اعادة الكوليسترول الى الكبد و يزال الى احماض الصفراء وتسمى هذه العملية نقل الكوليسترول العكسي Reverse cholesterol transport (Rigotti واخرون ، 1997) . لهذا البروتين دور كبير في وقاية الجسم من الكوليسترول المترسب على جدران الشرايين ، اذ يعد ارتفاع البروتين في الدم درجة من الحماية ضد امراض القلب والشرايين ، ولذلك يسمى (الكوليسترول الجيد) ، و بسبب نقله للكوليسترول LDL–C و الدهون الثلاثية من الانسجة والشرايين الى الكبد الذي يقوم بتحويلها الى عصارة الصفراء ، ايضاً له دور مهم في التقليل من مخاطر الامراض القلبية الوعائية CVD (peter ,2005) . ومما يفسر ارتفاع نسبة هذا البروتين في النساء تحت سن 50 عام هو ان هرمون الأستروجين يرفع من نسبة هذا البروتين في النساء قبل فترة انقطاع الطمث (Rubins ، 1999) .

4.10.2 البروتين الشحمي منخفض الكثافة

cholesterol Low- density Lipoprotein (LDL-C)

ان مستوى هذا البروتين مهم وذو دلالة واضحة على التسبب بأمراض القلب الوعائي cardiovascular disease ، ويعد كعامل مهم لزيادة مخاطر اكتساب المريض للمرض ، لذا يسمى هذا البروتين ايضاً بالكوليسترول الضار bad cholesterol (Vujovic ، 2010

) . ان الانخفاض في مستوى الكوليسترول LDL–C يساعد على التقليل من خطورة امراض القلب الوعائي CVD وتقليل معدل الوفيات بنسبة 40% (Shaista ، 2003) . تكون وظيفة هذا البروتين هي نقل الكوليسترول من الكبد الى انحاء الجسم كافة ، و ان زيادته تؤدي الى حدوث امراض القلب الوعائي (Alassane واخرون ، 2014) .

يشكل هذا الكوليسترول نسبة 7% من الكوليسترول الكلي في الدم . كما يعد من اهم انواع الكوليسترول من حيث التأثير المرضي ، اذ ان انخفاض هذا الكوليسترول لدى اشخاص اجريت عليهم دراسة، ثبت انه يقلل نسبة الاصابة بالذبحة الصدرية الى حوالي الثلث ، وان هذا الكوليسترول يؤدي دوراً مهماً في تصلب الشرايين التاجية (Brown واخرون ، 2002) .

5.10.2 البروتين الشحمي منخفض الكثافة جداً Very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C)

هو نوع من انواع ليبوبروتين يصنع بواسطة الكبد ، ويبلغ قطر الجزيئة لهذا البروتين 30–80 نانو متر، فقد ذكر Kanda واخرون (2013) بأن كثافة هذا البروتين تكون أكبر من كثافة الكايلومايكرونات ، ويحتوي على نسبة عالية من الدهون الثلاثية triglycerides ، وتكون الوظيفة ألاساس لهذا البروتين هي نقل الدهون الفوسفاتية و الكوليسترول والدهون الثلاثية الى اعضاء الجسم المختلفة .

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

Materials & Methods

33. المواد وطرائق العمل Materials and Methods

جدول رقم (3–1) عدد القياس المستخدمة في الدراسة مع الشركات المجهزة لها والمنشأ

ت	المواد المستخدمة	الشركات المجهزة والمنشأ
1	عدة قياس hs-CRP في مصل الدم	Roche , Germany
2	عدة قياس Fibrinogen في مصل الدم	Roche , Germany
3	عدة قياس Homocysteine (Hcy) في مصل الدم	Cusabio , china
4	عدة قياس HDL–Cholesterol في مصل الدم	Roche , Germany
5	عدة قياس LDL–Cholesterol في مصل الدم	Roche , Germany
6	عدة قياس Glucose في مصل الدم	Roche , Germany
7	عدة قياس Cholesterol الكلي مصل الدم	Roche , Germany
8	عدة قياس Triglyceride في مصل الدم	Roche , Germany

جدول (3–2) الأجهزة والمستلزمات المستخدمة والشركات المُجهزة له والمنشأ

ت	الأجهزة والمستلزمات	الشركات المجهزة والمنشأ
1	جهاز Cobas Integra 400 Plus	Roche , Germany
2	جهاز الطرد المركزي Centrifuge	Kokusan , japan
3	مجمدة 20- Freezer	Rinox , Italia
4	جهاز قياس ضغط الدم Blood Pressure Monitor	German
5	حاضنة Incubator	Roche , Germany

6	جهاز Coagulation Haemostasis Analyzer STA Compact \Stago	Roche , Germany
7	أنبوبة ابندروف قياس 1.5 cc Ependorf tube	Jordan
8	محاقن طبية سعة 5cc Disposable Syringe لسحب الدم	China
9	أنابيب بلاستيكية قياس (10 cc) Plane tube	China
10	ماصة دقيقة Micropipettes (Automatic)	China
11	ميزان الكتروني لقياس الوزن	China
12	مسطرة قياس الطول	China
13	جهاز ELISA System ويتكون من :	
A	الغاسل Micro well system washer	Organon , teknika (Austria)
B	القارئ آلالي Micro well system Reader	Organon , teknika (Austria)
C	طابعة Printer	Olivatti , (Italy)

1.3 مجـاميع الدراسة : Study Groups

شملت الدراسة 70 مريضَاً من المرضى الراقدين في وحدة الانعاش \ مستشفى بعقوبة التعليمي و مثلت مجموعتين ، المجموعة الأولى 35 مريض (24 ذكور ،11 أناث) مصاب باحتشاء العضلة القلبية ، والمجموعة الثانية 35 مريض (19 ذكور ،16 اناث) مصاب بالذبحة الصدرية ، علماً ان مجموعتي المرضى مصابين بمرض السكري، قورنِتا مع مجموعة اصحاء

مكونة من 20 شخص(12 ذكور ، 8 اناث) . وتراوحت اعمار المجاميع الثلاث بين 40 – 70 سنة ، وتم إعداد استمارة استبيان لكل شخص تضمنت (العمر ، التاريخ المرضي ، التدخين ، الجنس ، ضغط الدم الانقباضي ، ضغط الدم الانبساطي ، طول و وزن الجسم لحساب معامل كتلة الجسم) . وللفترة من الاول من أيلول 2015 ولغاية الاول من اذار 2016 م (الملاحق) .

مجاميع الدراسة study groups

90 شخص

مجموعة 1	مجموعة 2	مجموعة 3
35مريض(24 ذكور،11إناث)	35مريض(19ذكور، 16إناث)	20 (12ذكور ، 8 أناث)
مصاب باحتشاء عضلة القلب	مصاب بالذبحة الصدرية	اصحاء

2.3 جمع عينات الدم Collection of Blood Samples

تم سحب 7 مل من الدم الوريدي بمحقنة ذات استخدام لمرة واحدة فقط (Disposable syringe) وذلك بعد امتناع المريض عن الطعام لمدة 12 ساعة (حالة صيام) ، ثم وضع الدم في أنابيب بلاستيكية نظيفة وجافة Plane tube عدد 2 ، اذ وضع 2 سم^3 من الدم في الانبوبة الاولى ، ووضع 3 سم^3 من الدم في الانبوبة الثانية ، ووضع 2 سم^3 من الدم في الأنبوبة الثالثة الخاصة لقياس الفيبرنوجين التي تحتوي على محلول سترات الصوديوم ، وتركت هذه الأنابيب في درجة حرارة الغرفة لمدة نصف ساعه ، ثم فصل المصل للأنبوبة الاولى والثانية باستخدام جهاز الطرد المركزي بسرعة3000 دورة/ دقيقة لمدة 10 دقائق لضمان الحصول على

قدر كافٍ من المصل ، فصل المصل وحفظ بدرجة حرارة (-20C°) لحين فحص الهوموستين فيها ، أما الانبوبة الثانية فوضعت في جهاز Cobas Integra 400 Plus لغرض قياس المؤشرات الكيموحيوية الاخرى . أما الأنبوبة الثالثة الخاصة بفحص الفيبرنوجين فوضعت في جهاز Coagulation Haemostasis Analyzer لغرض قياس مستوى الفيبرنوجين في الدم .

3.3 قياس ضغط الدم Measurement of Blood Pressure

تم قياس ضغط الدم الانقباضي Systolic blood pressure وضغط الدم الانبساطي Diastolic blood pressure بوساطة جهاز قياس ضغط الدم Blood Pressure Monitor ولجميع المرضى والاصحاء .

4.3 حساب معامل كتلة الجسم Measurement of Body Mass Index (BMI)

تم قياس وزن وطول الجسم لحساب معامل كتلة الجسم للمرضى والاصحاء ، وقبل سحب الدم ، وحسب القانون آلاتي (Swash ، 2002) .

معامل كتلة الجسم = الوزن (كغم) / الطول ($م^2$)

5.3 طرائق قياس المؤشرات الكيموحيوية Biochemical Assay Methods

1.5.3 قياس مستوى الكوليسترول الكلي في مصل الدم

Measurement of total Cholesterol In blood Serum

تم عن طريق استخدام عدة التحليل (kit) لقياس مستوى الكوليسترول الكلي في مصل الدم ذات المنشأ الألماني من شركة Roche .

مبدأ العمل Principle :

تنشطر استرات الكوليسترول cholesterol esters بوساطة انزيم cholesterol esterase لتنتج الاحماض الدهنية والكوليسترول ، يحفز الكوليسترول اوكسيديز على أكسدة الكوليسترول الى Cholesto–4–en–3–one والى بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 بوجود انزيم البيروكسيديز Peroxidase ، و سيؤثر بيروكسيد الهيدروجين على الاصرة التأكسدية المزدوجة للفينول مع 4– amino anti pyrine لإنتاج red Quinone –Imine dye .

$$\text{Cholesterol esters} + H_2O \xrightarrow{CE} \text{cholesterol} + RCOOH$$

$$\text{Cholesterol} + O_2 \xrightarrow{CHOD} \text{cholest-4-en-3-one} + H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + \text{4-AAP} + \text{phenol} \xrightarrow{POD} \text{quinone-imine dye} + 4\ H_2O$$

يتناسب تركيز الكوليسترول في العينة مع شدة اللون ، والتي تم تحديدها عن طريق قياس الامتصاصية على طول الموجي 512 نانومتر .

–الكـواشف– Reagents

تحتوي عدة قياس الكوليسترول على الكواشف الاتية :

R1	Buffer	225 mmol\L
	pH	6.8
	Mg2	10 mmol\L
	Sodium cholate	0.6mmol\L
	4-amino antipyrine	≥0.45mmol\L
	Phenol	≥12.6mmol\L
	Fatty alcohol polyglycol ether	3%

	Cholesterol esterase	≥25 µkat/L
R2	cholesterol oxidase	≥ 7.5 µkat/L
Enzymes	Cholesterol peroxidase	≥ 12.5 µkat/L

طريقة العمل Procedure

تم إجراء الاختبار لتحديد كمية الكوليسترول في مصل الدم باستخدام جهاز التحليل الذاتي Cobas Integra 400 Plus .

2.5.3 قياس مستوى الدهون الثلاثية في مصل الدم

Measurement of triglycerides in blood serum

باستخدام عدة التحليل (kit) المجهزة من قبل الشركة ألالمانية Roche تم قياس مستوى الدهون الثلاثية triglycerides في مصل الدم .

مبدأ العمل principle :

يقوم انزيم الـ lipase بتحليل الدهون الثلاثية الى كليسرول glycerol والى احماض دهنية حرة free fatty acids ويتحول الكلسيرول الى ادينوسين داي فوسفيت والى كلسيرول 3 فوسفيت glycerol −3−phosphate عن طريق انزيم glycerol kinase ، ويتحول G3P عن طريق (GPO) الى Dihydroxy acetone phosphate والى بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 . ويتفاعل بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 مع aminophenazone - 4 و chlorophenol - 4 في وجود peroxidase لإعطاء صبغة حمراء اللون ، يتناسب تركيز triglycerides مع شدة اللون طردياً في العينة و كما تبين التفاعلات الاتية :

Triglycerides + $2H_2O$ $\xrightarrow{LPL}$ glycerol + 3RCOOH

Glycerol + ATP $\xrightarrow[Mg2+]{GK}$ glycerol -3-phosphate +ADP

Glycerol -3-phosphate+O_2 $\xrightarrow{GPO}$ Dihydroxy acetone phosphate+H_2O_2

H2O2 + 4-aminophenazone + 4-chlorophenol $\xrightarrow{peroxidase}$ 4-(p-benzoquinone monoimino) - phenazone +2H2o +HCL

الكواشف Reagent

تحتوي عدة القياس على الكواشف آلاتية :

R1 Buffer	Pipes pH Mg2 Sodium cholate	50 mmol\L 6.8 40 mmol\L 0.20 mmol\L
R2	Lipoprotein lipase (LPL) Glycerol kinase (GK) Glycerol-3phosphate - oxidase (GPO) Peroxidase(POD) 4-Aminophenazone (4-AP)	≥ 83 µkat/L ≥ 3 µkat/L ≥ 41 µkat/L ≥ 1.6 $\mu kat/L$ ≥0.13 mmol/L

طريقة العمل Procedure

تم إجراء الاختبار لتحديد كمية الدهون الثلاثية في مصل الدم بإستخدام جهاز التحليل الذاتي Cobas Integra 400 Plus .

3.5.3 قياس مستوى البروتين الشحمي عالي الكثافة في مصل الدم

Measurement of high density lipoprotein (HDL-C) In blood serum

تم حساب مستوى HDL–C في مصل الدم باستخدام عدة القياس (kit) ذات منشأ الماني من شركة Roche .

مبدأ العمل principle

تم استخدام العدة الجاهزة لقياس مستوى HDL–C ، والتي تعتمد على الطرائق اللونية الانزيمية المتجانسة Homogeneous enzymatic colorimetric ، وبوجود الانزيمات اللونية المتجانسة وايضاً وجود dextrin sulfate معقدات ذائبة في الماء مع LDL , VLDL نتجت الكايلومايكرونات المقاومة للأنزيمات المحورة PEG وتم حساب تركيز HDL–C في الدم أنزيميا بوساطة cholesterol oxidase و بوساطة cholesterol esterase وتزدوج مع PEG لمجموعة الامين (40%) .

استرات الكوليسترول تتجزأ الى كوليسترول والى احماض دهنية بواسطة cholesterol esterase وكذلك بوجود الاوكسجين يتاكسد الكوليسترول بواسطة cholesterol oxidase الى Δ4 cholestenone والى Hydrogen peroxidase

ولذلك يتناسب تركيز HDL–C مع كثافة اللون الأزرق الذي تم تقديره بواسطة قياس الزيادة في الامتصاصية عند الطول الموجي 583nm .

$$\text{HDL-Cholesterol ester} + H_2O \xrightarrow{\text{PEG-cholesterol esterase}} \text{HDL-Cholesterol} + \text{RCOOH}$$

$$\text{HDL-Cholesterol} + O_2 \xrightarrow{\text{PEG-cholesterol oxidase}} \Delta\,4\text{-cholestenone} + H_2O_2$$

$2H_2O_2$+ 4-aminoanti pyrine + $HSDA^a$ + H^+ + H_2O $\xrightarrow{\text{peroxidase}}$ Purple blue pigment + $5H_2O$

الكواشف Reagents :

Reagent	Contents	Concentration of solution
R1 Buffer	HEPES CHES pH	10.07 mmol\L 96.95 mmol\L 7.4
R2	Dextrane sulfate Magnesium nitrate hexahydrate HSDA Ascorbate oxidase Peroxidase	1.5 g\l >11.7 mmol\L 0.96 mmol\L 0.96 mmol/L > 50 µkat/L > 16.7 µkat/L
Enzymes	PEG-cholestrol esterase PEG-cholestrol oxidase Peroxidase	>3.33 µkat\L >127 µkat\L >333 µkat\L
SR Buffer	HEPES buffer pH	10.07 mmol\L 7.0

طريقة العمل Procedure

تم إجراء الاختبار لقياس كمية الكوليسترول عالي الكثافة في مصل الدم بأستخدام جهاز التحليل الذاتي Cobas Integra 400 Plus .

4.5.3 قياس مستوى البروتين الشحمي منخفض الكثافة جدا في مصل الدم

Calculation of very low density lipoprotein (VLDL-C) in blood serum

تم استخراج قيمة VLDLعن طريق استعمال طريقة (Wilson,1998) وذلك عبر المعادلة الاتية :

VLDL-Cholesterol (mg\dL) = T. G /5

5.5.3 قياس مستوى البروتين الشحمي منخفض الكثافة في مصل الدم

Calculation of low density lipoprotein (LDL-C) in blood serum

تتجزأ أسترات الكوليسترول إلى أحماض دهنية حرة free fatty acids وإلى كوليسترول cholesterol بوساطة cholesterol esterase

LDL-cholestrol ester + H_2O $\xrightarrow{\text{cholesterol esterase}}$

Cholesterol + free fatty acid (selective micellary solubilization)

LDL-cholesterol + O_2 $\xrightarrow{\text{cholesterol oxidase}}$ Δ 4- cholestenone +H_2O_2

وفي وجود الأوكسجين (O2) يتأكسد الكوليسترول عن طريق cholesterol oxidase الى ما يأتي :

$2H_2O_2$ + 4-aminoantipyrine + $HSDA^a$ + H^++ H2O $\xrightarrow{\text{peroxidase}}$

Purple blue pigment + 5 H_2O

وبوجود peroxidase فان H2O2 الناتج سيتفاعل مع 4−aminoantipyrine+ HSDA

لتكوين صبغة زرقاء ارجوانية تتناسب شدة هذه الصبغة طردياً مع تركيز الكوليسترول .

الكواشف Reagents

توجد في عدة القياس الكواشف الاتية :

	Component	concentration	Test
	R1	SR	
MOPS HSDA (AOD) recombinant	20.1 0.958 ≥50	20.1	19.2 Mmol\L 0.688 mmol\L ≥36 µkat \L
POD (horseradish)	≥167	≥334	≥200 µkat \L
Magnesium sulfate7H2O		8.11	1.94 mmol\L
4-amino antipyrine CE (Microbial)		2.46 ≥50	0.58 mmol\L ≥ 12 µkat\L
CHOD(microbial)		≥33	≥8 µkat\L
pH	6.5	6.8	6.4

طريقة العمل Procedure

تم إجراء الاختبار لتحديد كمية الكوليسترول منخفض الكثافة في مصل الدم بأستخدام جهاز التحليل الذاتي Cobas Integra 400 Plus .

6.5.3 تقدير مستوى الكلوكوز في مصل الدم Measurement of glucose in blood serum

مبدأ العمل principle :

يحفز أنزيم hexokinase (HK) فسفرة الكلوكوز بوساطة ATP ليتحول الى G6P والى ADP والانزيم الثاني هو Glucose-6phosphate dehydrogenase (G6PD) ويستخدم لتحفيز اكسدة G6P بوساطة +NADP ويتحول الى NADPH و يتناسب تركيز الكلوكوز طردياً مع تركيز NADPH المتكون ولذلك يتم تقديره بواسطة قياس الامتصاصية عند الطول الموجي340 نانومتر .

D-glucose + ATP $\xrightarrow{HK}$ D-glucose-6-phosphate + ADP

D-glucose-6-phosphate + $NADP^+$ $\xrightarrow{G6PDH}$

D-6-phosphogluconate +NADP H^++H^+

الكـواشف Reagents :

Component	Concentration		Test
	R1	R2 = sR	
MES	5.0		0.70 mmol/L
ATP	≥4.5		≥0.63 mmol/L
Mg^{2+}	24	4.0	3.5 mmol/L
NADP	≥7.0		≥ 0.98 mmol/L
HEPES		200	10 mmol/L
HK (yeast)		≥300	≥ 15 µkat
G6PDH		≥300	≥ 15 µkat/L
pH	6.0	8.0	7.6

طريقة العمل Procedure

تم إجراء اختبار قياس مستوى الكلوكوز في مصل الدم باستخدام جهاز التحليل الذاتي Cobas Integra 400 Plus .

6.3 قياس مستوى البروتين التفاعلي Cعالي الحساسية في مصل الدم

Measurement of high sensitive C-reactive protein in blood serum

باستخدام عدة القياس (kit) المنتجة من شركة Roche ألالمانية تم قياس مستوى hs-CRP في مصل الدم .

مبدأ العمل principle :

يعتمد مبدأ عمل التحليل للـ hs-CRP على طريقة قياس العكورة المناعية Immune turbid . يتلازن hs-CRP مع جزيئات اللاتكس المرتبطة مع الأجسام وحيدة النسيلة للـ hs-CRP، ويتم تحديد كثافة hs-CRP عند الطول الموجي 552 نانومتر.

الكـواشف Reagents :

R1	TRIS BUFFER مع البومين المصل البقري و الكلوبيولينات المناعية (للفأر) و المواد الحافظة و المثبتة
R2=SR	جزيئات اللاتكس المرتبطة مع الاجسام المضادة للـ CRP (للفأر) في ال Glycin buffer والمواد الحافظة والمثبتة

طريقة عمل جهاز Cobas Integra 400 Plus :

Measuring mode طريقة القياس	Absorbance الامتصاصية
Reaction – direction اتجاه التفاعل	increase
Wave length الطول الموجي	552nm
Unit الوحدة	Mg \ dL

طريقة العمل Procedure

تم أجراء الاختبار لقياس مستوى البروتين التفاعلي C عالي الحساسية في مصل الدم باستخدام جهاز التحليل الذاتي Cobas Integra 400 Plus .

القيم المتوقعة Expected Values :

hs-CRP (mg\L)	hs-CRP (mmol\L)	Relative risk
< 1.0	<9.52	**Low**
1.0 - 3.0	9.52 - 28.6	**Average**
>3.0	>28.6	**high**

7.3 قياس مستوى الفيبرينوجين في بلازما الدم

Measurement of fibrinogen in blood plasma

تم استخدام عدة الكت التابعة لشركة Roche الألمانية لقياس مستوى الفيبرنوجين في بلازما الدم ، اذ تم أستخدم جهاز Coagulation haemostasis analyzer لحساب مستوى الفيبرنوجين ، وحسب الخطوات آلاتية :

- جمعت 9 أحجام من الدم في (0.2m) 32% من ستـرات الصوديوم المضادة للتخثر (حجم واحد) .
- وضعت العينة في جهاز الطرد المركزي لمدة 15 دقيقة وبسرعة 4000 دورة / دقيقة .
- بعد ذلك وضعت العينة في جهاز Coagulation haemostasis analyzer لغرض فحص الفيبرنوجين .

تحضير الكاشف Preparation of reagent :

أضُيف 2مل من الماء المقطر الى قارورة vial لـ STA–fib ، وتركت في درجة حرارة الغرفة حوالي 18–25 م° ولمدة نصف ساعة ، وتم تحضير 2 قارورة من P+N

coagulation control وذلك عبر أضافة 2 مل من الماء المقطر وايضاً تركت نصف ساعة في درجة حرارة الغرفة .

بعدها تم ادخال جميع vials الى الجهاز وقبل ذلك تم عمل Control للمادة المحضرة لمعرفة صلاحية العمل والنتائج ، بعد ظهور النتائج لل Control تم أدخال العينات الى الجهاز لقياس نسبة الفيبرنوجين .

الكواشف والمواد المستخدمة Reagents and material:

- STA-Owner-killer
-STA-coag control N + P , STA-coag control N+ABN

القيم المتوقعة Expected Values :

النسبة الطبيعية للفيبرنوجين في البلازما تتراوح ما بين 2−4 g/L ،

200− 400 mg/dl .

8.3 قياس مستوى الهوموسستين في مصل الدم

Measurement of Homocysteine (HCY) in blood serum

مبدأ العمل principle :

أستُخدم في هذا الاختبار مبدأ الممتز المناعي المرتبط بالأنزيم في جهاز ألاليزا مستنداً على تقنية الاجسام المضادة الثنائية (sandwich) في اختبار الهوموسستين ، اذ يضاف الهوموسستين الى الحفر قبل ان يتغلف الهوموسستين مع الاجسام المضادة وحيدة النسيلة في الحاضنة . بعد الحضن يضاف (anti HCY antibodies) المعلمة مع biotin ويتحد مع (streptavidin−HRP) على شكل معقد مناعي .

تزال الأنزيمات غير المرتبطة بعد الحضن وتغسل ، ثم تضاف المادة الاساس A والمادة الأساس B . هذا المحلول بدوره ذو لون ازرق ويتغير الى اللون الأصفر بفعل تأثير الحامض المضاف ، بقايا المحلول وتركيز الهوموسستين الموجود يعطي علاقة ايجابية .

طريقة العمل Assay procedure :

A) محاليل التخفيف القياسية المستخدمة هي :

32nmol \ml	Standard No: 5	120µ original standard +120µ standard diluents
16 nmol\ml	Standard No: 4	120µ standard No:5+ 120 µ standard diluent
8 nmol\ml	Standard No: 3	120µ standard No:4+ 120 µ standard diluent
4 nmol\ml	Standard No: 2	120µ standard No:3+ 120 µ standard diluent
2 nmol\ml	Standard No: 1	120µ standard No:2+ 120 µ standard diluent

B) أشرُت بعض الحفر لكي يتم اجراء الاختبار فيها وذلك بإضافة المحلول القياسي لها ، لذا من المفضل ان يكون هناك حفر فارغة خاصة بالمحلول القياسي ، تُتميز هذه الحفر مع بقية الحفر قدر الامكان وتشمل هذه الحفر :

1- الحفر الفارغة : يضاف لها Chromogenic reagent A و Chromogenic reagent B ، وبعدان يتم التفاعل يضاف لها محلول التوقف . على ان لا تضاف لهذه الحفر العينات ، ولا تضاف لها الأجسام المضادة التابعة للهوموسستين مع biotin ولا يضاف لها streptavidin-HRP .

2 – حفر المحلول القياسي : يضاف 50 مايكروليتر من المحلول القياسي و 50 مايكروليتر من streptomycine–HRP .

3 – حفر العينات التي ستفحص : تم اضافة (40) مايكروليتر من كل عينة في الحفر المخصصة للعينات ، وتم اضافة (10) مايكروليتر من الاجسام المضادة التابعة للهوموسستين (Hcy antibodies) ، وبعد ذلك تم اضافة (50) مايكروليتر من Streptavidin –HRP ، بعدها وضع غطاء الصفيحة نهائياً ، ثم حرك المزيج بعناية ومن ثم وضع في الحاضنة ولمدة 60 دقيقة .

C) تحضير محلول الغسل preparation of washing solution :

خفف تركيز المحلول (30 مرة) مع الماء المقطر للاستخدام لاحقاً .

D) الغسل washing:

أُزيل غطاء الصفيحة بعناية وبعد ذلك أسقط بقية المحلول من الصفيحة ، تم ملئ كل حفرة من الحفر بمحلول الغسل ، وبعد ذلك وضعت الصفيحة على المنصة لمدة 30ثانية وبعدها تم التخلص منه مجدداً . تكررت هذه العملية 5 مرات .

E) تطور اللون color development :

في المرة الاولى أضيف 50 مايكروليتر من الكاشف Chromogenic reagent A الى كل حفرة من الحفر وبعدها أضيف الكاشف Chromogenic reagent B لكل حفرة ايضاً . حرك المزيج بعناية ، وبعدها وُضع في الحاضنة لمدة 10 دقائق على درجة حرارة 37م° وبعيداً عن الضوء لكي نسمح للون بالتطور .

F) التوقف Stop :

أضُيف 50 مايكروليتر من محلول التوقف stop solution لكل حفرة لإيقاف التفاعل .

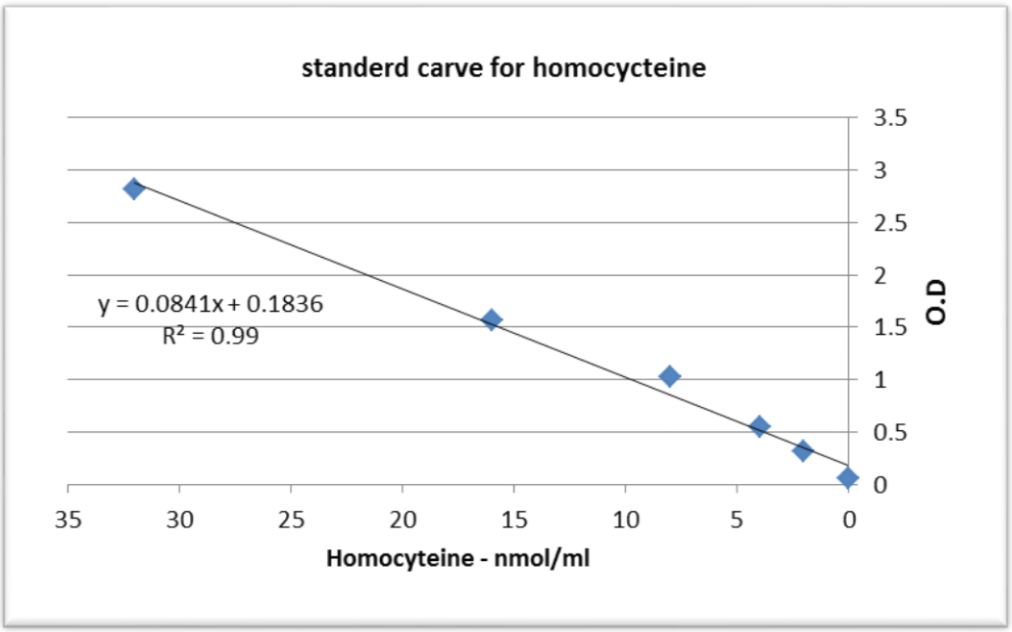
(يستغرق التغير من اللون الأزرق الى اللون الأصفر ثواني) .

G) قياس الامتصاصية :

تم قياس الامتصاصية (OD) لكل حفرة اولا تحت طول موجي 450 نانومتر ، يجب ان تجري العملية خلال 10 دقائق بعد اضافة محلول التوقف ،اذ نأخذ حفرة فارغة كـ (صفر) .

H) طبقاً الى تركيز المحلول القياسي والقيم المقابلة (OD) ، تحسب معادلة ألانحدار الخطي القياسية للمنحنى القياسي طبقاً لقيم (OD) للعينات ونحسب التراكيز المقابلة للعينات .

Assay range : 1nmol/ml ⟶ 60nmol /ml



(2–3) منحنى تركيز الهوموسستين بوحدة نانومول /ملي لتر

9.3 التحليل الإحصائي Statics Analysis

أجُري التحليل الإحصائي للدراسة الحالية بواسطة البرنامج الاحصائي SPSS ألاصدار 20.0 ، وأستخدم جدول تحليل التباين analysis of variance (ANOVA) ، وأستخدم اختبار أقل فرق معنوي Least Significant Difference (LSD) .

الفصل الرابع

النتائج والمناقشة

Results and Discussion

4 . النتائج والمناقشة Results and Discussion

في هذه الدراسة تم ربط مستويات بروتيني الطور الحاد hs- CRP و الفيبرنوجين والحامض الأميني الهوموسستين باعتبارها عوامل التهابية وأدلة حيوية على نشوء وتطور أمراض القلب التاجي CHD مع عوامل خطورة أمراض القلب التاجي المعروفة ، مثل العمر ، معامل كتلة الجسم ، ضغط الدم ، السكر والبروتينات الشحمية (الكوليسترول الكلي ، الدهون الثلاثية ، البروتين الشحمي عالي الكثافة ، البروتين الشحمي منخفض الكثافة ، البروتين الشحمي منخفض الكثافة جداً) ، اضافة الى مقارنة جميع هذه المستويات لكلا مجموعتي المرضى والسيطرة .

1.1.4 البروتين التفاعلي C عالي الحساسية high sensitive C- reactive protein

يشير الجدول (4–1) الى ارتفاع مستويات البروتين التفاعلي C عالي الحساسية hs- CRP لدى مرضى احتشاء عضلة القلب ومرضى الذبحة الصدرية مقارنة بالسيطرة عند مستوى احتمالية $P<0.05$ ، اذ بلغت 15.80 ± 7.99 ، 14.31 ± 7.89 ، 2.20 ± 0.73 ملغم \ لتر على التوالي . أن هذا الارتفاع في مستويات hs- CRP يرفع من احتمالية ارتفاع معدل الوفيات لدى مرضى احتشاء عضلة القلب ومرضى الذبحة الصدرية ، لوجود علاقة ارتباط بين ارتفاع مستويات CRP بأمراض التصلب الشرياني الوعائي . اشار Zimmermann وأخرون (1999) الى أن مستويات CRP عند 7.5 ملغم /لتر تعطي 2.7 مرة ضعف خطورة وفيات مستويات CRP لأقل من 3.3 ملغم /لتر لدى مرضى القلب الوعائي CVD ، واستخدمت نقاط فصل مختلفة cutoff point لمستويات البروتين التفاعلي C ، فقد أشار Kaptoge واخرون (2013) في دراسة استمرت 7 سنوات الى ان ارتفاع مستويات CRP لأكثر من 15ملغم/لتر مقارنة بأقل من 15 ملغم /لتر سيزداد معدل الوفيات بشكل معنوي لدى مرضى القلب الوعائي . أشار

Abraham واخرون (2009) الى أن معدل الوفيات يزداد وبدرجة كبيرة عند مستوى hs– CRP في المصل لأكثر من 5 ملغم /لتر ، في حين أشار Menon واخرون (2005) الى نسبة وفيات عالية لدى مرضى الكلى المزمن CRD عند مستويات CRP لأعلى من 3 ملغم /لتر . واشار Usta واخرون (2015) الى ان CRP يُعد دليلاً قوياً ومستقلاً منذراً بأمراض القلب و الاوعية الطرفية واحتشاء عضلة القلب MI والجلطة الدماغية stroke . اما انخفاض مستويات hs–CRP في المصل لاقل من 0.5 ملغم /لتر فأنها لا تشكل خطورة ، ولكن ارتفاع مستوياته يعد دليل حيوي سريري اكثر قوة من LDL–C بخطورة احداث القلب الوعائية (Ridker و Hennekens ، 2000) .

جدول (4–1) متوسطات (hs-CRP ، الفيبرنوجين ، الهوموسستين) في مرضى القلب التاجي CHD مقارنة بالسيطرة .

المعيار	السيطرة م.ح ± ا.م	مرضى احتشاء عضلة القلب م.ح ± ا.م	مرضى الذبحة الصدرية م.ح ± ا.م
البروتين التفاعلي Cعالي الحساسية (ملغم/لتر)	0.73 ± 2.20	* 7.99 ± 15.80	* 7.89 ± 14.31
الفيبرنوجين (ملغم/ديسيلتر)	40.17 ± 230.60	* 118.66± 420.48	* 137.08±439.57
الهوموسستين (نانو مول/ملي لتر)	2.63 ± 12.94	* 8.79 ± 17.98	* 5.10 ± 14.95

م.ح : متوسط حسابي ، أ. م : انحراف معياري ، *P <0.05

2.1.4 الفيبرنوجين Fibrinogen

يوضح الجدول (4–1) وجود ارتفاع معنوي في مستويات الفيبرنوجين لدى مرضى احتشاء عضلة القلب ومرضى الذبحة الصدرية مقارنة بالسيطرة عند مستوى احتمالية $P<0.05$ ، إذ بلغت 420.48±118.66 ، 439.57 ±137.08 ، 230.60 ± 40.17 ملغم / ديسيلتر على التوالي .

أن هذا الارتفاع في مستويات الفيبرنوجين لدى مرضى احتشاء عضلة القلب ومرضى الذبحة الصدرية يعد عامل خطر مستقل لحدوث امراض القلب التاجي CHD ، فهو من بروتينات الطور الحاد ويساهم في رفع لزوجة الدم في حالات الالتهابات الناتجة عن الأمراض القلبية الوعائية CVD وفي امراض القلب التاجي CHD والجلطة الدماغية stroke (Ang واخرون ، 2013 ؛ Luca واخرون، 2010) . يرتبط الفيبرنوجين بعلاقة قوية مع امراض الشرايين التاجية CAD ومع عملية تكوين اللويحة التصلبية plaque ، اذ يتصل الفيبرنوجين بمجموعة متنوعة من عوامل الخطر التي تتعلق بأمراض القلب الوعائية في كلا الجنسين (Shojaieواخرون ، 2009 ؛ Braun واخرون ، 2013) .

3.1.4 الهوموسستين Homocysteine

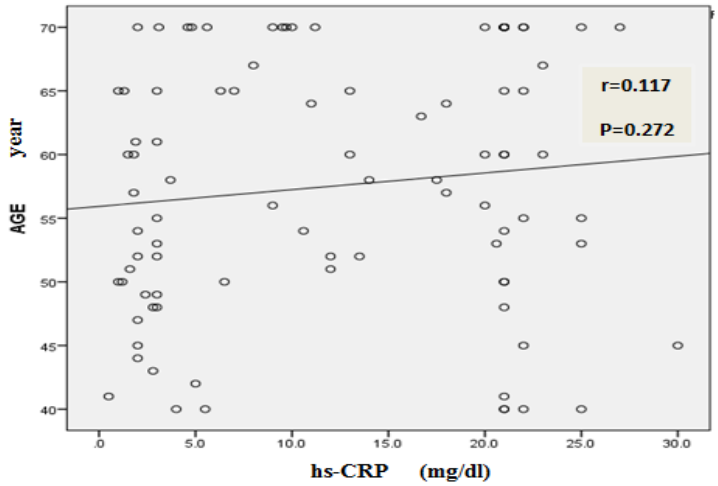
الجدول (4–1) يشير الى وجود فروقات معنوية في مستويات الهوموسستين لدى مرضى احتشاء عضلة القلب ومرضى الذبحة الصدرية مقارنة بالسيطرة ، اذ ارتفعت مستوياته بمستوى احتمالية $P<0.05$ فبلغت 17.98 ± 8.79 ، 14.95 ± 5.10 ، 12.94± 2.63 نانومول / ملي لتر على التوالي . ان ارتفاع مستويات الهوموسستين لأكثر من 15 مايكرومول /لتر يدعى hyperhomocysteinemia ، مما يجعل الخلايا أكثر عرضة لحدوث الجروح ، والتي تؤدي الى الالتهاب في الاوعية الدموية وهذه ربما تؤدي الى نشوء التصلب

atherogenesis ، والذي ينتج عنه الاذى الذاوي ischemic injury (Bostom واخرون ، 2000) . ولهذا فأن ارتفاع الهوموسستين يعد عامل خطر محتمل لمرض الشرايين التاجية CAD . مرض الشرايين التاجية يحدث عندما تقوم خثرة التصلب atherosclerotic plaque بسد او منع تدفق الدم الى الشرايين التاجية ، التي تجهز القلب بالدم المؤكسج ، كما ان للـ hyperhomocysteinemia علاقة بحدوث خثرة الدم blood clots ، الاحتشاءات القلبية heart attack والدماغية stroke ، كما ان لل hyperhomocysteinemia ايضاً علاقة بالإجهاض المبكر، عيوب الانبوب العصبي الحسي neural tube defects (Marti واخرون ، 2015) . توجد مستويات 20 مايكرومول / لتر في المجتمعات الفقيرة تغذيتها بفيتامين B او في حالة الشيخوخة ، وعادة فان مستويات hcy أعلى في الرجال عنها في النساء ، ويزداد مستواه بتقدم العمر (Lentz ، 2005) .

1.2.4 العمـــر Age

يشير الجدول (4-2) إلى وجود فروقات معنوية في متوسطات أعمار مرضى احتشاء عضلة القلب ومرضى الذبحة الصدرية مقارنة بالسيطرة ، إذ بلغت 57.7 ±10.30 ، 61 ±9.75 ، 52.2 ±6.75 سنة على التوالي . هذه الفروقات المعنوية لها تأثير كبير على تطور أمراض القلب التاجي CHD كون العمر يعد عامل خطر مستقل يرتبط مع بقية عوامل الخطر الأخرى لأمراض القلب الوعائي CVD . تعد الالتهابات صفة ملازمة للتقدم في العمر (NCHS ، 2011) . إذ تتسبب في نشوء وتطور العديد من الأمراض كالتصلب الشرياني والمتلازمة التاجية الحادة (ACS) Acute coronary syndrome ، ومن الدوال الحيوية biomarkers للالتهابات هي البروتين التفاعلي C عالي الحساسية ، الفيبرنوجين ، الهوموسستين . وعند رسم العلاقة بين الدوال والتقدم بالعمر لوحظ :

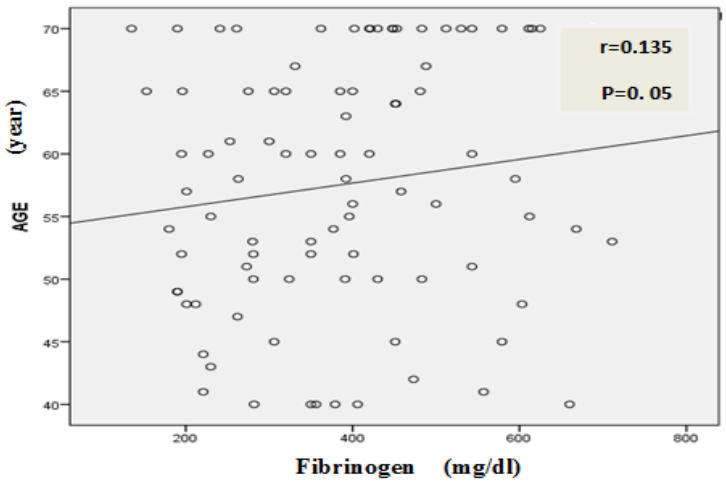
وجود علاقة ارتباط موجبة r=0.117 وبمستوى احتمالية p= 0.272 بين مستويات hs-CRP والعمر .



الشكل (4-a1) العلاقة بين البروتين التفاعلي C عالي الحساسية والعمر

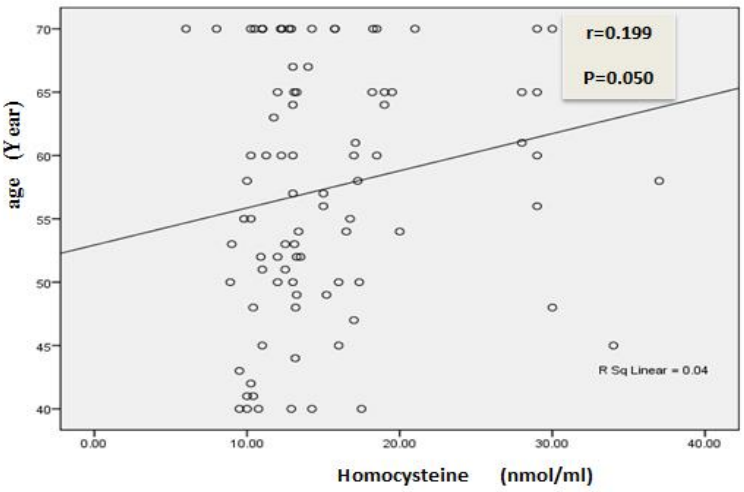
إن ارتفاع مستويات hs-CRP مع التقدم بالعمر ترتبط ايجاباً مع تطور أمراض القلب التاجي CHD (Whelton واخرون ، 2013) . أذ أن ارتفاع مستويات CRP له علاقة بالاختلال الوظيفي لبطانة الاوعية الدموية ، انحلال الفيبرين fibrinolysis ، التخثر coagulation ، أكسدة البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL-C وبالتالي زيادة التصلب الشرياني (Boekholdt و Kastelein ، 2010) .

ويلاحظ وجود علاقة ارتباط موجبة ايضاً r=0.135 وبمستوى احتمالية p<0.05 بين مستويات الفيبرنوجين والعمر



الشكل (4–b1) العلاقة بين الفيبرنوجين والعمر

أشار Folsom واخرون(1998) الى ان مستوى الفيبرنوجين يزداد تدريجياً مع التقدم في العمر . إذ ان التقدم بالعمر يؤدي إلى زيادة تجمع الصفيحات الدموية ، وزيادة تركيز عوامل التخثر ، وتقليل مستويات مثبطات التخثر وبالتالي تقليل قدرة انحلال الفيبرين fibrinolysis (Ali واخرون ، 2013) . أما علاقة الارتباط بين الهوموسستين والعمر فكانت موجبة ايضاً r=0.199 وبمستوى احتمالية $p<0.05$.



الشكل (4–c1) العلاقة بين الهوموسستين والعمر

اشار Didit (2014) الى ان التقدم في العمر يرفع من مستويات الهوموسستين في الدم ويؤدي إلى تطور امراض الاوعية الدموية من خلال التأثير على الصفائح الدموية ، التأثير على عوامل التجلط ، الاختلال الوظيفي للطبقة الطلائية البطانية dysfunction endothelial .

جدول (4-2) متوسطات بعض العوامل الخاصة بخطورة امراض القلب التاجي CHD مقارنة بالسيطرة .

المعيار	السيطرة م .ح ± ا.م	مرضى احتشاء عضلة القلب م .ح ± ا.م	مرضى الذبحة الصدرية م .ح ± ا.م
العدد	20	35	35
الجنس (ذكر/ أنثى)	12 \ 8	24 \ 11	19 \ 16
التاريخ المرضي (نعم \ لا)	14 \ 6	27 \ 8	22 \ 13
التدخين (مدخن /غير مدخن)	8 \ 12	16 \ 19	23 \ 22
العمر (سنة)	6.75± 52.2	* 10.30± 57.7	* 9.75± 61
معامل كتلة الجسم (كغم \ م^2)	1.12 ± 26.92	4.07 ± 27.97	* 5.71 ± 30.16
ضغط الدم الانقباضي (ملم زئبق)	9.30 ±116.25	* 23.17 ± 138.14	* 22.70 ± 135.85
ضغط الدم الانبساطي (ملم زئبق)	6.34 ± 75.75	* 16.63 ± 89.08	* 15.64 ± 84.14

سكر الدم الصيامي (ملغم/ديسيلتر)	90.51 ± 100.53	* 104.69 ±166.20	* 89.43±177.11
الكوليسترول الكلي (ملغم/ديسيلتر)	24.25±132.22	* 56.20±161.10	45.69± 147.14
الدهون الثلاثية (ملغم/ديسيلتر)	45.31±121.45	93.80 ±153.90	78.02±145.35
البروتين الشحمي عالي الكثافة (ملغم/ديسيلتر)	9.81±45.26	16.18±39.17	* 14.18±36.16
البروتين الشحمي منخفض الكثافة (ملغم/ديسيلتر)	11.59±67.40	* 42.39 ±96.94	* 35.04±93.89
البروتين الشحمي منخفض الكثافة جدا (ملغم/ديسيلتر)	9.18 ± 24.15	29.66 ± 33.01	19.06 ± 29.68

م.ح : متوسط حسابي ، أ. م : انحراف معياري ، *P <0.05

التأريخ المرضي : ألاب ، ألام ، الآخ ، الأُختَ

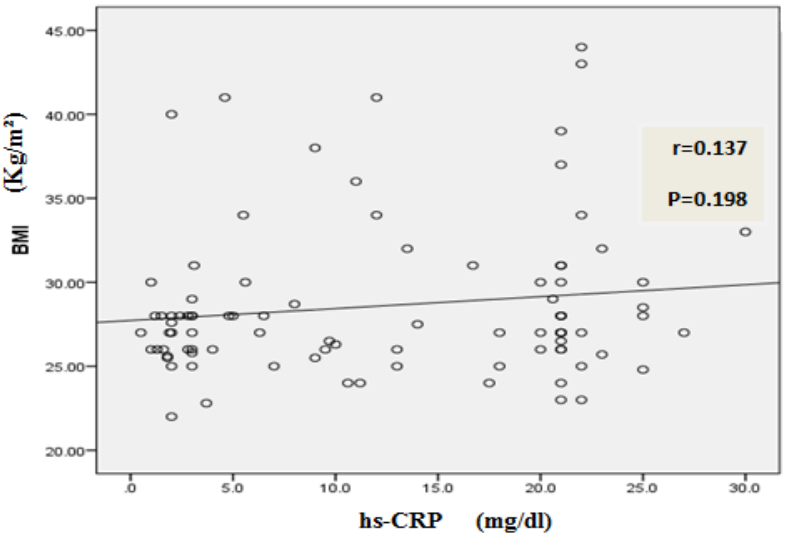
2.2.4 معامل كتلة الجسم Body mass index (BMI)

يلاحظ من الجدول (4–2) أن معامل كتلة الجسم لدى مرضى احتشاء عضلة القلب ومرضى الذبحة الصدرية ، قد بلغ 27.97 ± 4.07 ، 30.16 ± 5.71 كغم / م² على التوالي . وهذا يعني بأن مرضى احتشاء عضلة القلب لديهم فرط وزن في حين ان مرضى الذبحة الصدرية لديهم سمنة ، اذ اشارت العديد من الدراسات بأن السمنة تعد واحدة من عوامل الخطر الرئيسية لأمراض القلب التاجي ، لذا يمكن ان تزداد عوامل الخطورة وتقل بارتفاع وانخفاض معامل كتلة الجسم (Mcgee ، 2005 ؛ Whitlock واخرون ، 2009) . تلعب السمنة دوراً رئيساً في

التأثير العكسي على عوامل خطورة امراض القلب التاجي CHD مثل ارتفاع ضغط الدم ، اضطراب الشحوم dyslipidemia و داء السكري DM العنصر الرئيسي للمتلازمة الايضية ومن المحتمل ان تكون عامل خطورة غير مستقل لأحداث القلب التاجي والتصلب الشرياني (Zhang واخرون ، 2014) .

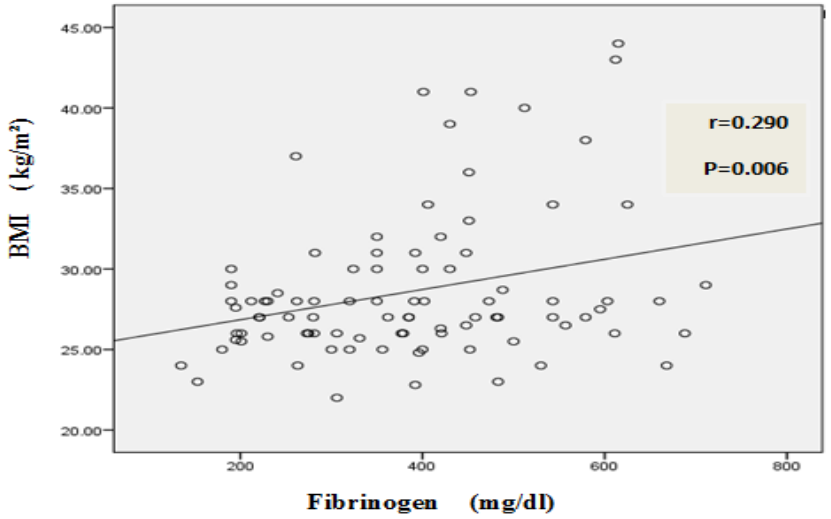
على الرغم من ان الدراسات اشارت الى ان القياسات المختلفة للسمنة لم تعط صورة دقيقة لخطورة امراض القلب الوعائي CVD ، فان الاجماع في القياس من الناحية السريرية اعتمد على قياس معامل كتلة الجسم BMI ، على اي حال كلما زادت السمنة كلما رفعت من خطورة امراض CHD ، CVD . نشرت مقالة (وهي خلاصة ل 15 دراسة ميدانية) شملت على اكثر من 250000 مريض ، ان مرضى CHD ذو فرط الوزن او السمنة هم اقل خطورة لوفيات CVD مقارنة بالوزن الطبيعي و دون الطبيعي ، في حين ان مرضى معامل كتلة الجسم اكثر او يساوي 35 كغم/ م² هناك خطورة اضافية في وفيات CVD بدون اي زيادة في الوفيات الكلية ، هذه النتائج تفسر النتاج الجيد لفرط الوزن و السمنة الخفيفة في وفيات CHD (Papageorgiou واخرون ، 2010) .

وعند رسم العلاقة بين الدوال الحيوية للالتهابات ومعامل كتلة الجسم لدى مرضى الدراسة الحالية يلاحظ وجود علاقة ارتباط موجبة كما في الشكل (4-a2) r=0.137 وبمستوى احتمالية p=0.198 بين مستويات البروتين التفاعليC عالي الحساسية ومعامل كتلة الجسم .



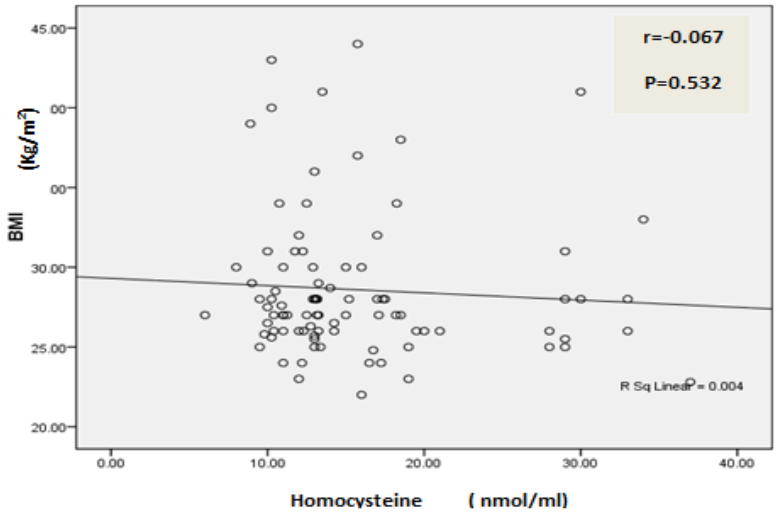
الشكل (4–a2) العلاقة بين البروتين التفاعليC عالي الحساسية ومعامل كتلة الجسم

كما يلاحظ وجود علاقة ارتباط موجبة ايضاً r=0.290 وبمستوى معنوية p<0.006 بين مستويات الفيبرنوجين في المصل ومعامل كتلة الجسم ، إذ يرتفع مستوى الفيبرنوجين بارتفاع معامل كتلة الجسم والعمر ، وتزداد مستوياته عند النساء بعد سن اليأس (Kafle و Shrestha ، 2010) .



الشكل (4- b2) علاقة الفيبرنوجين ومعامل كتلة الجسم

أما الشكل (c2–4) فأنه يشير الى وجود علاقة ارتباط ضعيفة بين الهوموسستين ومعامل كتلة الجسم r=–0.067 وبمستوى احتمالية p=0.532 .

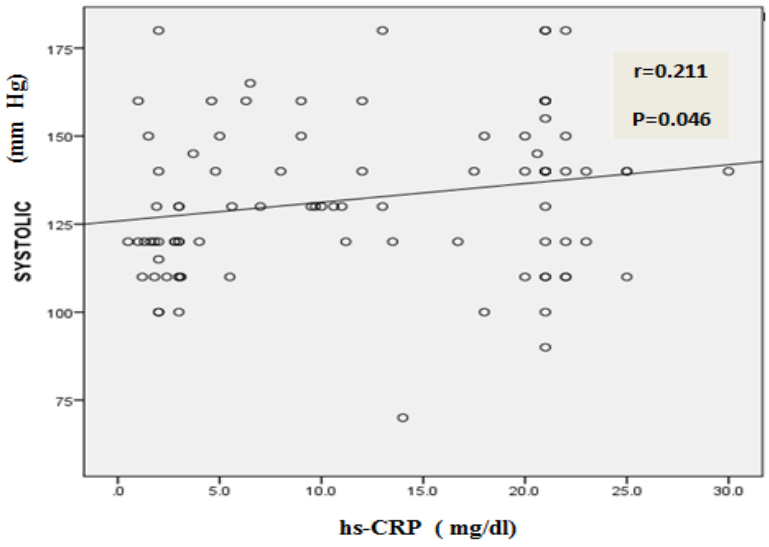


الشكل (c2–4) العلاقة بين الهوموسستين ومعامل كتلة الجسم

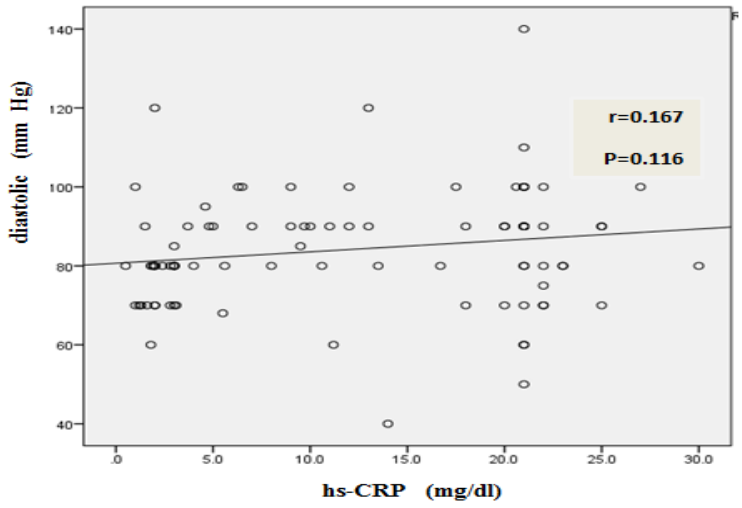
3.2.4 ضغط الدم Blood pressure

اشارت نتائج الدراسة الحالية الى وجود فروقات معنوية بمستوى احتمالية p<0.05 في متوسطات قيم ضغط الدم الانقباضي بين مجاميع مرضى احتشاء عضلة القلب ومرضى الذبحة الصدرية مقارنة بالسيطرة ، إذ بلغت 138.14 ± 23.17 ، 135.85 ± 22.70 ، 116.25± 9.30 ملم زئبق على التوالي . في حين لا توجد فروقات معنوية في متوسطات ضغط الدم الانقباضي بين مجموعتي المرضى . أما متوسطات قيم الضغط الانبساطي فأظهرت مجموعتي مرضى احتشاء عضلة القلب ومرضى الذبحة الصدرية ارتفاعاً معنوياً عند مستوى احتمالية p<0.05 مقارنة بالسيطرة ، اذ بلغت 89.08 ± 16.63 ، 84.14 ± 15.64 ، 75.75 ± 6.34 ملم زئبق على التوالي .

أشارت جمعية القلب الامريكية (AHA) في تقريرها السنوي لعام 2004 الى أن ضغط الدم يُعدَ واحداً من عوامل الخطر المهمة لتطور امراض القلب الوعائية CVD . وأن ضغط الدم يعجل من تطور عملية تصلب الشرايين ، اذ يمكن للْارتفاع المضطرد في ضغط الدم ان يسبب الضرر للأوعية الدموية ويعجل الاحداث التاجية الحادة (Chobanian واخرون ، 2003 ؛ Rosamond واخرون ، 2007) . وعند أيجاد العلاقة بين الدوال الحيوية الالتهابية وضغط الدم ، لوحظ وجود علاقة ارتباط موجبة بين hs-CRP وضغط الدم الانقباضي r=0.211 وبمستوى احتمالية p=0.046 ، في حين لا توجد علاقة ارتباط معنوية بين hs-CRP وضغط الدم الانبساطي ، كما في الشكلين التاليين :

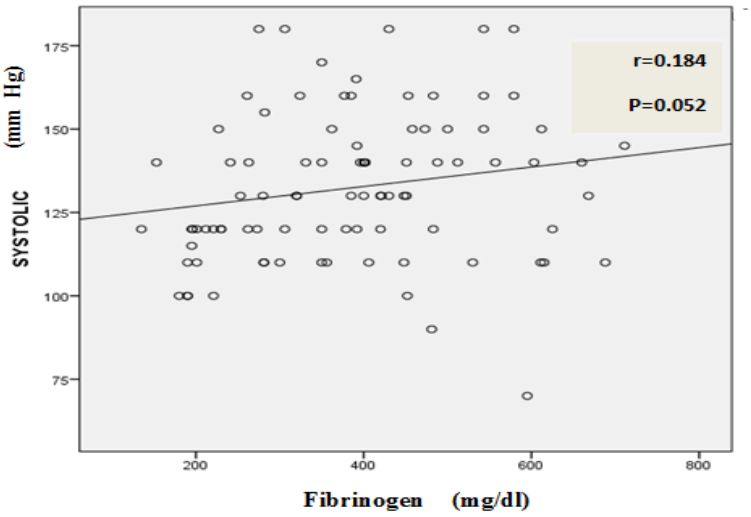


الشكل (4-a3) العلاقة بين hs CRP وضغط الدم الانقباضي

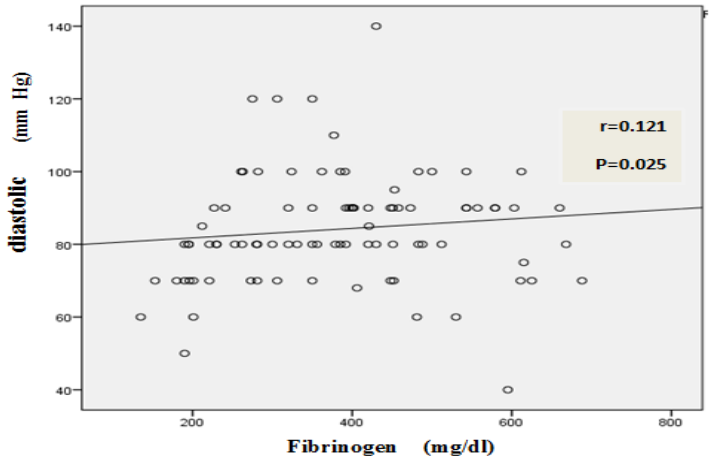


الشكل (4-b3) العلاقة بين hs CRP وضغط الدم الانبساطي

اما العلاقة بين مستويات الفيبرنوجين وضغط الدم الانقباضي فكانت r=0.184 بمستوى احتمالية p=0.05 ، بينما كانت r=0.121 بمستوى معنوية p=0.025 بين الفيبرنوجين وضغط الدم الانبساطي ، كما في الشكليين التاليين :

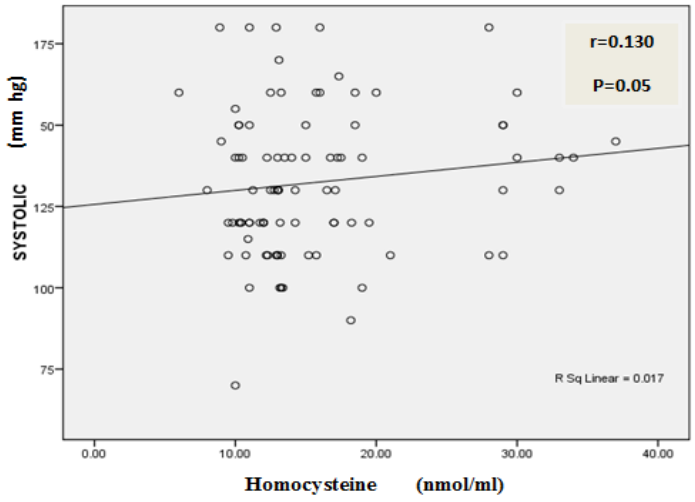


الشكل (4-c3) العلاقة بين الفيبرنوجين وضغط الدم الانقباضي

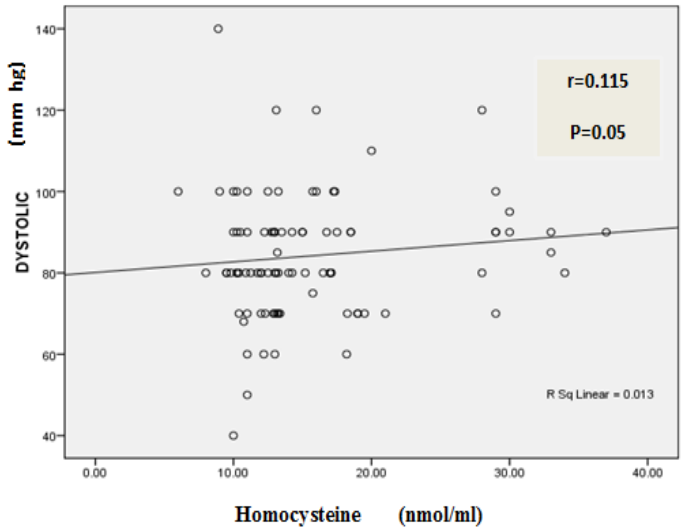


الشكل (4-d3) العلاقة بين الفيبرنوجين وضغط الدم الانبساطي

وأظهرت نتائج الدراسة الحالية علاقة ارتباط موجبة r=0.130 بمستوى معنوية p=0.05 بين مستويات الهوموسستين وضغط الدم الانقباضي ، وبقوة ارتباط r=0.115 وبمستوى معنوية p=0.05 بين مستويات الهوموسستين وضغط الدم الانبساطي ، كما في الشكلين التاليين :



الشكل (4-e3) العلاقة بين الهوموسستين و ضغط الدم الانقباضي



الشكل (4–f3) العلاقة بين الهوموسستين و ضغط الدم الانبساطي

4.2.4 سكر الدم Blood glucose

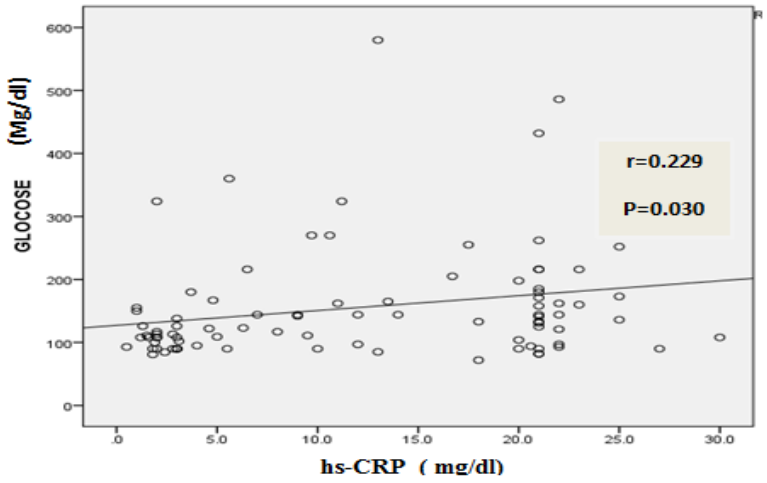
يشير الجدول (4–2) الى ارتفاع معنوي بمستوى $p<0.05$ في مستويات سكر الدم الصيامي لدى مجاميع مرضى احتشاء عضلة القلب ومرضى الذبحة الصدرية (المصابين بمرض السكري) مقارنة بالسيطرة ، إذ بلغت

166.20± 104.69 ، 177.31±89.43 ، 100.53 ± 90.51 ملغم /ديسيلتر على التوالي ، في حين لا توجد فروقات معنوية بين مرضى احتشاء عضلة القلب ومرضى الذبحة الصدرية .

إن ارتفاع مستوى السكر في الدم hyperglycemia له علاقة بالقصور الوظيفي في الطبقة الطلائية الوعائية (North و Sinelair ، 2012) . وبالتالي زيادة انتاج الانواع ألاوُكسجينية الفعالة (ROS) reactive oxygen species والتي تقوم بأكسدة البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL–C ، اذ تقوم الخلايا البلعمية macrophage بإخذ كمية كبيرة منه

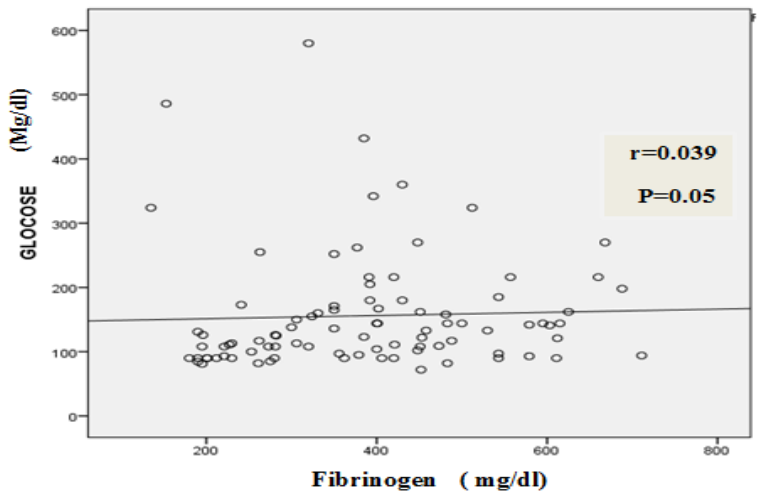
لتكون خلايا رغوة foam cells ، وتعد هذه الخلايا مهمة في تطور وتكوين اللويحات التصلبية plaque التي ترفع من ضغط الدم (Falk وFuster ، 2011) . يلاحظ ارتفاع خفيف في سكر وضغط الدم ، وحسب تقارير المجلس الوطني لأمراض السكري الامريكية فان 44% من مرضى النوع الثاني لداء السكري يقع بين 45–65 سنة ، وعلى انتشار ضغط الدم بين مرضى السمنة (Egane واخرون ، 2010) .

وفي هذه الدراسة وعند رسم العلاقة بين سكرية الدم و hs–CRP يلاحظ وجود علاقة ارتباط بقوة r=0.229 وبمستوى معنوية p=0.03



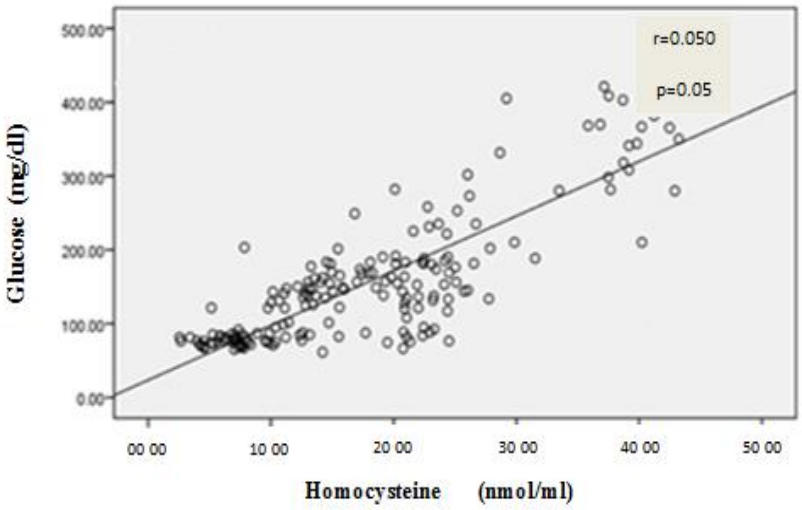
الشكل(4–a4) العلاقة بين البروتين التفاعليC عالي الحساسية وسكر الكلوكوز

أما العلاقة بين سكرية الدم و الفيبرنوجين فيلاحظ وجود علاقة ارتباط موجبة ضعيفة r=0.039 وبمستوى احتمالية p=0.05 .



الشكل (4-b4) العلاقة بين الفيبرنوجين و سكرالكلوكوز

في حين وجود علاقة ارتباط موجبة r=0.05 وبمستوى احتمالية p=0.05 بين سكرية الدم والهوموسستين



الشكل(4-c4) العلاقة بين الهوموسستين وسكر الكلوكوز

5.2.4 النسق الشحمي lipid profile

1- الكوليسترول الكلي Total cholesterol

تشير نتائج الدراسة الحالية الى وجود فروقات معنوية وبمستوى احتمالية $p<0.05$ في مستويات الكوليسترول الكلي في مصل الدم لدى مرضى احتشاء عضلة القلب مقارنة بالسيطرة ، اذ بلغت 161.10±56.20 ، 132.22±24.25 ملغم / ديسيلتر على التوالي . ولم ترق نتائج الدراسة الحالية الى وجود فروقات معنوية في مستويات الكوليسترول الكلي لدى مرضى الذبحة الصدرية مقارنة بالسيطرة ، إذ بلغت 147.14 ±45.69 ، 132.22±24.25 ملغم / ديسيلتر .

أن ارتفاع مستويات الكوليسترول الكلي في مصل الدم لها علاقة بارتفاع خطورة الوفيات لدى مرضى القلب التاجي ، اذ ان مستويات كوليسترول المصل في الاعمار المتوسطة للرجال تعد منبئ قوي على خطورة وفيات CHD بعد مرور 10 او 25 سنة ، وان مستويات كوليسترول المصل لها علاقة بوفيات CHD في عمر 35 سنة وتزداد هذه العلاقة بزيادة العمر . كما ان لكوليسترول المصل علاقة بوفيات مرضى القلب الوعائي CVD بعمر 40 سنة في الولايات المتحدة (Tabas, 2002) . ولم تشر نتائج الدراسة الحالية الى وجود علاقة ارتباط بين مستويات الكوليسترول الكلي في مصل الدم ومستويات الدوال الالتهابية hs-CRP ، الفيبرنوجين ، الهوموسستين .

2- الدهون الثلاثية Triglycerides

لم ترقَ قيم الدراسة الحالية الى وجود فروقات معنوية في مستويات الدهون الثلاثية لدى مرضى احتشاء عضلة القلب والذبحة الصدرية مقارنة بالسيطرة ، اذ بلغت 153.90± 93.80 ، 145.35±78.02 ، 121.45±45.31 ملغم / ديسيلتر على التوالي .

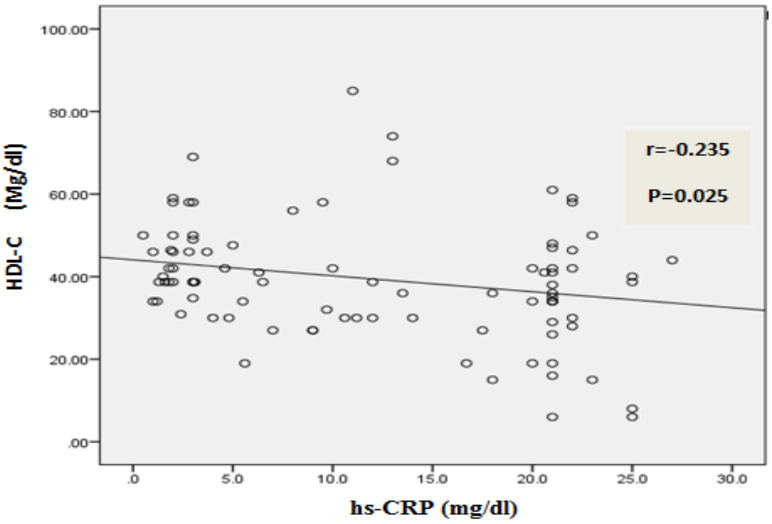
تؤدي الدهون الثلاثية دوراً تنبؤياً مهم في زيادة مخاطر امراض القلب التاجي ، فارتفاع مستويات الدهون الثلاثية hypertriglyceridemia يسبب قصور في بطانة الاوعية الدموية ويجعلها أكثر ميلاً الى التصلب الشرياني (Jagla و Schrezenmeir ، 2001) . ولم تشر نتائج الدراسة الحالية إلى وجود علاقة ارتباط بين الدهون الثلاثية والدوال الالتهابية hs-CRP ، الفيبرنوجين ، الهوموسستين .

3- البروتين الشحمي عالي الكثافة High density lipoprotein cholesterol (HDL-C)

اشارت نتائج الدراسة الحالية الى وجود انخفاض معنوي بمستوى احتمالية $p< 0.05$ في مستويات البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL-C لدى مرضى الذبحة الصدرية دون مرضى احتشاء عضلة القلب مقارنة بالسيطرة ، اذ بلغت 36.16±14.18 ، 39.17±16.18 ، 45.26±9.81 ملغم /ديسيلتر على التوالي . إن انخفاض مستويات البروتين الشحمي عالي الكثافة عن 40 ملغم /ديسيلتر يرفع من مخاطر الإصابة بأمراض القلب التاجي ، إذ إن مستويات HDL-C عند 60 ملغم /ديسيلتر او اكثر يكون عامل حماية للقلب من امراض القلب والشرايين التاجية (Mora واخرون ، 2011) . إذ يقوم HDL-C بعملية النقل العكسي للكوليسترول من الدم الى الكبد ، فهو يعد مضاد للتصلب الشرياني atherosclerosis اذ ينظف الانسجة من الكوليسترول وايضاً من خلال دوره كمضاد للأكسدة (Rader واخرون ،

2009) . اشارت نتائج الدراسة الحالية الى وجود علاقة ارتباط سالبة r=−0.235 ،

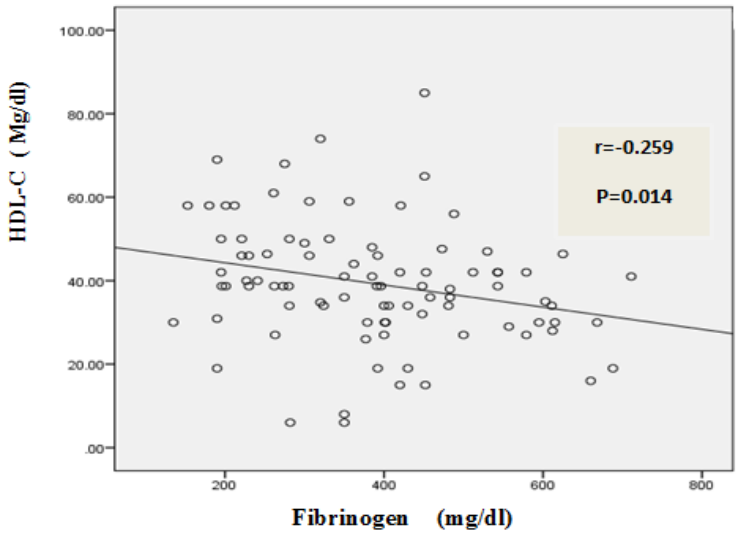
p=0.025 بين مستويات HDL−C و hs−CRP .



الشكل (4−a5) العلاقة بين hs CRP و HDL−C

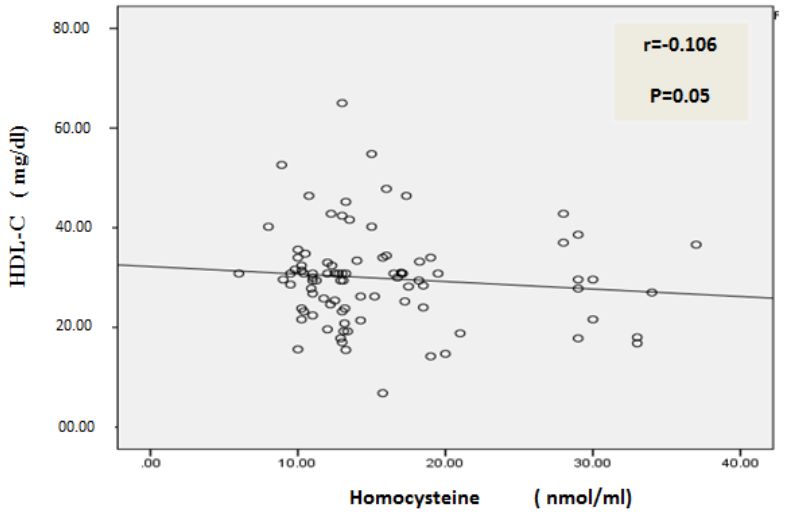
وأشارت نتائج الدراسة الحالية ايضاً إلى وجود علاقة ارتباط سالبة ايضاً r=−0.259 ،

p=0.014 بين مستويات HDL−C والفيبرنوجين .



الشكل (4−b5) العلاقة بين الفيبرنوجين و HDL−C

واشارت الى وجود علاقة ارتباط سالبة ايضاً r=−0.106 ، p=0.05 بين مستويات HDL−C والهوموسستين .



الشكل(4−C5) العلاقة بين الهوموسستين و HDL−C

4− البروتين الشحمي منخفض الكثافة Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)

اشارت نتائج الدراسة الحالية إلى وجود ارتفاع معنوي في مستويات البروتين الشحمي منخفض الكثافة لدى مرضى احتشاء عضلة القلب ومرضى الذبحة الصدرية مقارنة بالسيطرة ، اذ بلغت 96.94 ±42.39 ، 93.89±35.04 ، 67.40±11.59 ملغم / ديسيلتر على التوالي . إن مستويات LDL−C يجب ان لا تزيد عن 100 ملغم /ديسيلتر، وان محاولة خفض مستوياته عن هذا الحد تساعد على منع او أعاقة حدوث امراض القلب التاجي CHD (Albadarin واخرون ، 2009) . اذ يتم امتصاص LDL−C من قبل الخلايا البلعمية macrophage وعند ارتفاع مستوياته في الدم تتكون خلايا رغوة foam cells والتي تعد الاساس في تكوين اللويحات التصلبية plaque (Falk و Fuster ، 2011) .

ولم تظهر نتائج الدراسة الحالية وجود علاقة أرتباط بين LDL-C وكل من hs-CRP ، الفيبرنوجين ، الهوموسستين .

5 - البروتين الشحمي منخفض الكثافة جداً

Very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C)

لم ترقَ قيم الدراسة الحالية إلى وجود فروقات معنوية في مستويات البروتين الشحمي منخفض الكثافة جداً VLDL-C لدى مرضى احتشاء عضلة القلب والذبحة الصدرية مقارنة بالسيطرة ، إذ بلغت 33.01 ± 29.66 ، 29.68±19.06 ، 24.15± 9.18 ملغم \ ديسيلتر على التوالي .تكون الوظيفة الأساسية للكوليسترول VLDL هي نقل الكوليسترول والدهون الثلاثية والدهون الفوسفاتية من الكبد الى اعضاء الجسم المختلفة (Kanda واخرون ، 2013) . ويحتوي VLDLعلى نسبة كبيرة من الدهون الثلاثية . اذ يشكل ارتفاع VLDL والدهون الثلاثية عامل خطورة لأمراض القلب الوعائي CVD ومرض السكري ، كذلك يعد المستوى المرتفع من VLDL عامل خطر لأمراض القلب التاجية CHD وتصلب الشرايين ايضاً (Jugner واخرون ، 2006 ؛ Laws وReaven ، 2008) .

ان اعمار المرضى في الدراسة الحالية تراوحت بين (40 – 70) سنة ، علماً بان متوسطات معامل كتلة الجسم للمرضى كانت اما فرط وزن او سمنة خفيفة ، أما نتائج النسق الشحمي في الدراسة الحالية فأشارت الى وجود ارتفاع معنوي p=0.05 في مستويات البروتين الشحمي منخفض الكثافة ، في حين انخفضت معنوياً مستويات البروتين الشحمي عالي الكثافة لدى مرضى الذبحة الصدرية ، علماً أن بقية معايير النسق الشحمي قد تأثرت الا ان هذا التأثير لم يكن معنوياً ، ويرافق ارتفاع الدهون الثلاثية انخفاض في مستويات HDL-C والذي يعد معلم بارز يشير الى المستويات غير الطبيعية لشحوم بلازما الدم . أنخفاض مستويات HDL-C

والذي يعد مضاد للتصلب الشرياني ومضاد تأكسدي عند وجوده بكميات كافية ، ان انخفاض مستويات HDL-C غالباً ما ينتج عن ارتفاع مستويات الدهون الثلاثية في البلازما (Peter ، 2005) .

الاستنتاجات

والتوصيات

Conclusions & Recommendations

الاستنتاجات Conclusions

في ضوء نتائج الدراسة الحالية تم التوصل الى الاستنتاجات الرئيسة الاتية :-

1- ارتفاع مستويات hs-CRP ، الفيبرنوجين ، الهوموسستين معنوياً لدى مرضى احتشاء عضلة القلب ومرضى الذبحة الصدرية .

2- ارتفاع مستويات معامل كتلة الجسم ، ضغط الدم الانقباضي ، سكر الدم ، البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL-C لدى مرضى احتشاء عضلة القلب ومرضى الذبحة الصدرية .

3- انخفاض مستويات البروتين الشحمي عالي الكثافة لدى مرضى الذبحة الصدرية معنوياً ، ألا ان انخفاض مستوياته لدى مرضى احتشاء عضلة القلب لم يكن معنوياً .

4- وجود علاقة ارتباط موجبة ومعنوية بين مستويات hs-CRP وضغط الدم الانقباضي ، سكرية الدم . في حين كانت العلاقة عكسية بين hs-CRP و HDL-C .

5- وجود علاقة ارتباط موجبة ومعنوية بين مستويات الفيبرنوجين وكل من العمر ، معامل كتلة الجسم ، ضغط الدم الانقباضي ، سكر الدم ، مع وجود علاقة ارتباط سالبة مع HDL-C .

6- وجود علاقة ارتباط موجبة ومعنوية بين مستويات الهوموسستين وكل من العمر ، ضغط الدم الانقباضي ، سكر الدم ، مع وجود علاقة ارتباط سالبة مع HDL-C .

التوصيات Recommendations

1- هناك حاجة ماسة لدراسات اوسع لتقييم خطر الفيبرنوجين و البروتين التفاعلي C عالي الحساسية بصورة عامة والهوموسستين بصورة خاصة لدى مرضى CHD ومتابعة حالة المرضى .

2- يوصى بأجراء فحص الهوموسستين لمرضى CHD الراقدين في المستشفى في ردهة الإنعاش ، إضافةً لفحص الفيبرنوجين والبروتين التفاعلي C عالي الحساسية .

3- ينصح بالتقليل من تناول اللحوم الحمراء الغنية بالحوامض الأمينية السيستين ، المثيونين ، الهوموسستين ، وذلك من خلال اقامة الندوات والمؤتمرات العلمية والحلقات النقاشية وكذلك عن طريق البوسترات الصحية .

4- يجب اعطاء المكملات الغذائية وخصوصاً حامض الفوليك folic acid وفيتامين B12 وفيتامين B6 لمرضى القلب التاجي CHD الذين لديهم ارتفاع مستوى الهوموسستين .

المصادر

References

المصادر العربية :

القران الكريم ، سورة العلق ، الآيات (1 – 5) .

العبيدي ، رشا عبد الأمير جواد .(2005) . دراسة سريريه لمرضى الشرايين التاجية في محافظة كربلاء . رسالة ماجستير . كلية التربية – علوم حياة . جامعة كربلاء .

الوهيبي ، سليمان عبدالله .(2000) .التحاليل الطبية ودلالتها المرضية . مطابع الجمعة الالكتروني . الرياض . المملكة العربية السعودية .

عرب ، مرسى . (2013) البدانة ومرض السكري، مؤسسة دار الفكر للطباعة والنشر، الاسكندرية ، مصر :ص 100، 150 ،198 .

لايكر ، مايك. (2013) . الكوليسترول . مكتبة الملك فهد .الطبعة الاولى .145 .

المصادر الاجنبية :

((A))

Abraham, G.; Sundaram,V.; Mathew,M.; Leslie, N. and Sathiah, V. (2009). C-Reactive Protein, a Valuable Predictive Marker in Chronic Kidney Disease, Saudi J. Dis.,20(5):811-815p.

Ahmed , L.A.& Crandall ,J.P. (2010) . Type2 diabetes prevention: A review Clinical diabetes, 28: 53-59.

Ala'din, A. (2004). MD, FRCP, FFPH, Ministry of Health Second Edition, December.

Al- Any ,B. (2014). Diabetes Mellitus Risk Factors and Awareness among patients with Type II Diabetes Mellitus Disease in Al-Noaman General Hospital in Baghdad City – 2014 . Al-Anbar Medical Journal Vol.13 No.1; 85-95 .

Alassane , D ;Fatou, C. ; Fatou, G.T. ;Fatou, D. ; Oumar, T.F.A. ;Ndéné S.G. ;Philomène , L.S. ;Diop ,S.N.and Méïssa, T.(2014). Serum lipids and oxidized low density lipoprotein levels in sickle cell disease: Assessment and pathobiological significance. J.A. B. R.,8:39-42.

Al Badarin, F.J. ; Kullo, I.J. ; Kopecky, S.L. and Thomas, R.J. (2009). Impact of ezetimibe on atherosclerosis: is the jury still out? Mayo Clin Proc. 84(4):353-361.

AL-Dileamy, B.N. & AL-Obeidy, E. S. (2009). HLA prevalence in Iraqi patients with ischemic heart disease. J Fac Med Baghdad . Vol.52, No.2, 2010 .

Ali, M. A. ; Al-Ghany, H. A. and Jalil, H. N. (2013) . The Relationship between Fibrinogen Level and very High Parity. Iraqi J. Comm. Med.(1).

Al Jubawii ,A. A. ; Al-Humairi, A. K. and Ali, M. H.(2016). Incidence of Ischemic Heart Disease among Patients with Mitral Annulus Calcification in Babylon Province. Journal of Babylon University/Pure and Applied Sciences. No.(5). Vol.(24).

Al salihy, O. J.(2016). The Effect of Impaired Fasting Glucose on Out Come of Patients with Acute Coronary Syndrome . Journal of Babylon University/Pure and Applied Sciences. No.(3). Vol.(24).

American Diabetes Association(ADA) . (2012). Standards of Medical Care in Diabetes.J.Diabetes Car.,35: 11-63.

American Heart Association(AHA) .(2004). International C.V. disease statistics. Dallas. American Heart Association .

Amsterdam,E.A.;Wenger,N.K.; Brindis,R.G.; Cassey,D.E.; Gianiats,T.G.; Holmes,D.R.; Jaffe,A.S.; Jneid,H.; Kelly,R.F.; Kontos,M.C.; Levine,G.N.; Liebson,P.R.; Mukherjee,D.;Peterson,E.D.; Sabatine,M.S.; Smalling,R.W. and Zisman,S.J. (2014). "2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with Non-ST elevation Acute coronary syndrome Report of the American college of cardiology / American Heart association Task force on practice Guidelines". Circulation., 130 (25) e344-e426.

Ang, L.K.B.; Ilapakurti, T. M. ; Lee, M. S. ; Palakodeti, V. and Mahmud, E.(2013). Elevated plasma fibrinogen rather than

residual platelet reactivity after clopidogrel pre-treatment is associated with an increased ischemic risk during elective percutaneous coronary intervention. Journal of the American College of Cardiology. Vol (61). No (1). PP: 23–34.

((B))

Baig, M. ; Tariq, S. and Tariq, S. (2015) . Homocysteine and Leptin in the Pathogenesis of Osteoporosis — Evidences, Conflicts and Expectations . InTech.4 :24 .

Barry, M . and Thomas, M.(2002). Acute myocardial infarction in: Current medical diagnosis and treatment. 41st edition , McGraw-Hill companies New York. 398-410 .

Bembde, A. S. (2012). A Study of Plasma Fibrinogen Level in Type-2 Diabetes Mellitus and its Relation to Glycemic Control. Indian J Hematol Blood Transfus . 28(2):105–108.

Boekholdt, S.M. and Kastelein, J.J. (2010). "C-reactive Protein and Cardiovascular risk : more fuel to the fire . Lancet . 375 : 95 - 96.

Bonita .R. (1999) . Tobacco J, 8:156-160 .

Boon, N. A. ; Colledge, N. R. ; Walker, B. and Hunter, J. A. A.(2006). Davidsons Principles and Practice Of Medicine 20ed. Churchil Livingstone Elsevier. 581-582.

Bostom, A.G.; Shemin , D. ; Gohh, R.Y. ; Beaulieu, A.J. ; Jacques, P.F. ; Dworkin, L. and Selhub, J. (2000) Treatment of mild hyperhomocysteinemia in renal transplant recipients versus hemodialysis patients. Transplantation 69(10). 2128-31.

Boudi, F.B. (2014). Overview of atherosclerosis. eMedicine. Retrieved from http://emedicine.medscape.com/article/1950759-overview .

Boushey, C.J. ; Beresford, S.A.A.; Omenn GS, (1995): A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes: JAMA; 274: 1049-1057.

Braun, N. S. G. ; King, L. ; et al. (2013).Relation of fibrinogen level with cardiovascular events in patients with coronary artery disease. American Journal of Cardiology. Vol. 111,No. 6, pp. 804–810.

Brown, W.V; Bays, H.E. ; Hassman. D.R. ; McKenny, J. ; Chitra r, H. H. and Miller, E. (2002). For the rosuvastation study group. EFF: Cacy and Safety of rosuvastatin compared with provastatin and simvastatin in patients with hyper cholesterol emia: a randomized double-bline, 52 weeks trial Amttearts. 144: 1036-1043.

Brunner, and sudarths, Dors Smith.(2008). Medical surgical Nursing; 14th ed., Lippincot, PP. 719-7.

Byham-Gray, L. ; Burrowes, J. &Chertow, G. (2008).Nutrition in kidney disease. Human Press: P.78.

Bunout .D.(2000). Nutrition, 16: 107-110.

((C))

Canoy, D; Cairns, B.J.; Balkwill, A.; Wright, F.L.; Green, J.; Reeves, G. and Beral, V .(2013) . Body mass index and incident

coronary heart disease in women : a population-based prospective study . BMC Medicine ., 11-87.

Caswell,M.(2000).Effect of patient age on tests of the acute phase response. Journal of Medical Technology U.S.A.Vol (22) . No (1).pp : 48-68.

Chan, G.C ; J. Kang et al.(2010) .Longitudinal assessment of fibrinogen in relation to subclinical cardiovascular disease: the CARDIA study, Journal of Thrombosis and Haemostasis, Vol (8) . No (3). PP : 489–495.

Charney, P. McGraw-Hill., V Fuster, RA Walsh, & RA Harrington .(2011).Women and coronary artery disease. In (Eds.), Hurst's the heart . New York: (13th ed) .

Chobanian, A. V. ; Bakris, G. L. ; H. R. ; Black et al., (2003). Seventh report of the joint national committee on prevention detection, evaluation, and treatment of high blood pressure Hypertension. Vol (42) .PP : 1206–1252 .

Cook, N.R.; Buring, J.E. and Ridker, P.M. (2006). The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. Ann Intern Med. 145(1):21-29.

((D))

Demirdag, K. ; Ozden,M.; Kalkan, A.; Godekmerdan, A. and Sirri-Kilic, S. (2003). Serum cytokine levels in patients with acute brucellosis and their relation to the traditional inflammatory markers. FEMS.Immuno. Med. Microbiol. 39(2): 149-153.

Deper, C. ; Vatner, S.F. and Gross, G.J . (2011) . Coronary blood flow and myocardial ischemia . In V Fuster , RA Walsh , & RA Harrington (Eds) , Hurst's the heart (13th ed) . New York : McGraw-Hill .

dewinter, R.; Fischer, J.; Bholasingh,R.;vanStraalen, J.; Jong, T.; et al. (2000). C-reactive protein and cardiac Troponin T in risk stratification: Differences in optimal timing of tests early after the onset of chest pain. Clin.Chem. 46(10): 1597-1603.

Diabetes Care . (2009) ." International Expert Committee report on the role of the AIC assay in the diagnosis of diabetes" ., 32 : 1327 -1334.

Dicker-Brown, A. ; Fonseca, V.A. ; Fink, L.M. and Kern, P.A. (1999). The effect of glucose and insulin on the activity of enzymes in homocysteine metabolism (Abstract). Diabetes 48Suppl:A135.

Didit.D.(2014). Food and nutrient associated with vitamin B12 biomarkers among vegetarian and non-vegetarian participants of the Adventist health study -2 School of Public Health. Thesis .calibration study.

((E))

Egane , B.M.; Zhao, Y. and Axon, R.V.N.(2010). US trends in prevalence awareness treatment control of hypertension ,1988-2008, JAMA.,303:2043- 2050.

Eikelboom, J.W. ; Lonn, E. ;, Genest J Jr, et al. (1999).Homocysteine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence. Ann Intern Med .131:363-375.

((F))

Falk, E. & Fuster, V. (2011). Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. In V Fuster, RA Walsh, & RA Harrington (Eds.), Hurst's the heart (13th ed.). New York: McGraw-Hill.

Folsom, A.R. ; Peacock, J.M. ; Nieto, F.J. ; Rosamond, W.D. ; Eigenbrodt, M.L. ; Davis, C.E. and Wu, K.K.(1998). Plasma fibrinogen and incident hypertension in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Hypertens*. 16:1579–1583 .

Forsyth, C.B. ; Solovjov, D.A. ; Ugarova, T.P. ; Plow, E.F. (2001) . Integrin alpha(M)beta(2)-mediated cell migration to fibrinogen and its recognition peptides. J Exp Med . 193:1123–33.

((G))

Ganji, V. and Kafai, M. R. (2003). Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Am J Clin Nutr. 77.(4): 826-833.

Gierach, M.; Gierach, J.; Ewertowska, M.; Arndt, A. and Junik, R. (2014). Correlation between Body Mass Index and Waist Circumference in patients With Metabolic Syndrome . ISRN Endocrinology., Article ID 514589, 6 pages .

Givvimani, S. ; Qipshidze, N, Tyagi N, Mishra PK, Sen U, Tyagi SC. (2011). Synergism between arrhythmia and hyperhomo-cysteinemia in structural heart disease. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.;3(2):107-19.

Greeland, P.; Alpert ,J.S.; Beller, G.A.; BenJamin, E.J.; Budoff, M.J.; Fayad, G.A.; Foster, E.; Hlatky, M.A.; Hodgson, J.M.; Kushner, F.G.; Laner, M.S.; Taylor, A.J.; Weintraub, W.S. and Wenger, N.K. (2010). ACCF /AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in symptomatic adults: a report of the American college of cardiology foundation / American Heart Association task force on practice guidelines . Circulation ., 122 : 2748 – 2764.

((H))

Haslam, D.W. and James, W.P.(2005). Obesity Lancet . 366:1197-209.

Hersen, M.(2011). Clinician's Handbook of Adult Behavioral. Assessment Gulf Professional Publishing; P.261.

Hole. D.J. (1996). BM J. 313:711-716 .

Hong , L.F. ; XL , L. ; Luo , S. ; Guo , Y. L. ; Zhu , C. G . ; Qing , P. ; Wu, N.Q. and Li , J.J. (2014) . Association of fibrinogen with severity of stable coronary artery disease in patients with Type2 Diabetic Millitus . Disease Markers . 8: 485 - 687 .

Huxley, R. ; Barzi, F. and Woodward, M.(2006). Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ. 332:73–78 .

((I))

Ignatius, T. ; Weil, L. and Tze, W. (2004). Effect of age, period and cohort on acute myocardial infarction mortality. International Journal of Cardiology. 97(1): 63-68.

((J))

Jagla ,A. and Schrezenmeir, J. (2001). Postprandial triglycerides and endothelial function. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 109:S 533 - 47.

Jialal. I, Verma S, Devaraj S.(2009). Inhibition of endothelial nitric oxide synthase by C-reactive protein: clinical relevance. Clin Chem;55: 206–8.

Jugner,I.;Sniderman ,A.D.; Furberg, C.; Aastveit , A.H.; HolmeIwalldius , G. (2006). Does Low-density Lipoprotein size add to Atherogenic Particle number in predicting the risk of fetal Myocardial infraction . Am J . Cardiol ., 97: 943-946.

((K))

Kafle , D.R. and Shrestha , P. (2010) . Study of fibrinogen in patients with diabetes mellitus . Nepal Med Coll J. 12(1):34-37.

Kanda, E.; Ai, M.; Okazaki, M.; Maeda, Y.; Sasaki, S, and Yoshida, M.(2013). The association of very-low-density lipoprotein with ankle-brachial index in peritoneal dialysis patients with controlled serum low-density lipoprotein cholesterol level.J. BMC Nephrol., 14:140-212 .

Kaptoge , S. ; Di Angelantonio, E. ; Pennells, L. et al.(2013). C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease

prediction.
N Engl J Med.367(14):1310–1320.

Kassim, W. J. (2012) . Assessment of physical Domain for patients with angina pectoris .11. of key enzymes in homocysteine metabolism affect diet responsiveness of plasma homocysteine in healthy women. Journal of Nutrition; Vol.131, pp. 2643-2647 ISSN: 0022-3166 .

Knight, M.L. and Pharm. (2015). The applications of high-sensitivity c-reactive protein in clinical practice : A 2015 Update. Us pharm., 40(2):50-32.

Kones, R.(2011).Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. Drug Des Devel Ther.5: 325–80.

Konstantinova, S.V.; Vollset, S.E.; Berstad, P. ; Ueland, P.M. ; Drevon, C.A.; Refsum, H. & Tell G.S. (2007). Dietary predictors of plasma total homocysteine in the Hordaland Homocysteine Study. Br J Nutr, 98(1), 201-210. doi: 10.1017/S0007114507691788 .

Kushner, I.; Jiang, S. L.; Zhang, D.; Lozanski, G. and Samols, D. .(1995) Ann N Y Acad Sci 762, 102-107.

((L))

Lam , L.M.; Cavalho , M.G. and Sousa , L.M. (2012) . Plasminogen and Fibrinogen plasma levels in coronary artery disease . Rev Bras Hematol ., 34(4):298-301 .

Laws,A. and Reaven, G.M. (2008) . Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL cholesterol, triglyceride and insulin concentration . J. Intern Med ., 231:25-30 .

Lentz, S.R.(2005). Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis. J Thromb Haemost .3: 1646-54.

Lentz, S.R. (1998). Mechanisms of thrombosis in hyperhomocysteinemia. Current Opinion in Hematology, Vol.5, No.5 .pp.309-359, ISSN: 1065-6251 .

Libby, P. (2013).Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. N Engl J Med .368 : 2004-13.

Lioyd-Jones, D.; Adams, R.J.; Brown, T.M.; Carnethon, M.; Dai, S.; Simone, G.D.; Ferguson, T.B.; Ford, E.; Furie, K.; Gillespie, C.; Go, A.; Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland, D.; Lisabeth, L.; Marelli, A.; McDermott, M.M.; Meigs, J.; Mozaffarian, D.; Mussolino, M.; Nicol, G.; Roger, V.L.; Rosamond, W.; Sacco, R.; Sorlie, P.; Stafford, R.; Thom, TI.; Wasserthiel-Smoller, S.; Wong, N.D. and Wylie-Rosett, J. (2010) . Heart disease and stroke statistics . Circulatation ., 121: e46-e215 .

Lowe , G. (2010) . Fibrinogen Assay for cardiovascular risk Assessment , Clinical chemistry .56(5):693-695.

Luca, G.D.; Verdoia, M.; Casetti, E.; Schaffer, A.; Cavallino, C.; Bolzani, V. and Marino P. (2010) . Novara Atherosclerosis study Group (NAS) . High fibrinogen level is an independent predictor of presence and extent of coronary

artery disease among Italian population . J thrombol , 10:1007.

((M))

Manteuffel , M.; Sophy ,W.; Williams ,C.; R.Robert ,V.; G.Donald , P. and Amy,S. (2014). Influence of patient sex and Gender on Medication Use , Adherence , and prescribing Alignment with Guidelines . Journal of Women's Health ., 23: 112-119 .

Marja- Leena, S. ; Maire, R. and Maritta, S.(2001). Polymorphisms of key Enzymes in Homocysteine Metabolism Affect Diet Responsiveness of Plasma Homocysteine In Healthy Women-American Society For Nutritional Sciences : pp 2643-47 .

Marti -carvajal,A.J. ; sola ,I. and lathyris. (2015) .homocysteine – lowering intervenention for preventing cardiovascular events . (jhon wiley &sons) (1):art .NO. CD006612.via the Cochrane library .

Marucco, A.; Fenoglio,I.; Turci,F. and Fubini,B. (2013). interaction of fibrinogen and albumin with titianium dioxide nanoparticles of different crystalline phases . Journal of physics conference series ., 429 :ISSU 1.

McGee, D.L. (2005). Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. Ann Epidemiol .15:87-97 .

McLaughlin, M.A. (2014). Cardiovascular care made incredibly easy (3rd ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer. MedicineNet. (2014). Nitroglycerin—sublingual, Nitrostat. Retrieved

from http://www.medicinenet.com/nitroglycerin-sublingual/article.htm.

Menon,V.; Wang,X.; Greene ,T.; Beck, G.J.; Kusek, J.W. and Marcovina , S.M. (2005).Relationship Between C-Reactive Protein, Albumin, and Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney, Disease, Am. J . Kidney Dis., 2(5): 44–52p.

Michael, L.G.; Genest, J.J.and Rosen, R. (2006).Elevated homocysteine reduces Apo lipoproteinA-I expression in hyperhomocysteinemic mice and in males with CAD. Circulation Res.98: 564- 571.

Miller, M.; Stone, N.J.; Ballantyne, C.; Bittner, V.; Criqui, M.H.; Ginsberg, H.N.; Goldberg, A.C.; Howard, W.J.; Jacobson, N.S.; Kris-Etherton, H.N.; Lennie, T.A.; Levi, M.; Mazzone, T. and Pennathur, S. (2011) . Triglycerides and Cardiovascular Disease : A Scientific Statement From the American Heart Association . American Heart Association., ISSN:1524-4539 .

Mora, S.; Buring, J.E.; Ridker, P.M. and Cui, Y. (2011) . Association of high-density lipoprotein cholesterol with incident cardiovascular events in women , by low-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein b 100 levels : a cohort study . Ann Intern Med ., 155(11): 742-50 .

Myers, G.L. ; Christenson, R.H. ; Cushman, M. ; Ballantyne, C. M. ; Cooper, G.R. ; Pfeiffer, C.M. et al. (2009). National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary

prevention of cardiovascular disease. Clin Chem . 55: 378-384 .

((N))

National Center for Health Statistics (NCHS). United States, 2010: with special feature on death and dying. Washington DC: US Government Printing Office. Available from: http://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus10.

National Health, Lung Blood Institute (NHLBI) .(2013). What is a heart attack? Retrieved *http*:\\ www.nhlbi.nih.gov\health.topics\heartattak\ .

National Institutes of Health.(1998). Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report. National Heart, Lung, and Blood Institute;. NIH Publication No. 98–4083. Available online: http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/archive/clinical-guidelines-obesity-adults-evidence .

Natarajan, P. ; Kausik, K. ; Ray, M.D. ; Christopher, P. and Cannon, M.D.(2010). High-Density Lipoprotein and Coronary Heart Disease. JACC .Vol. 55, No. 13, 1283-1299. European Heart Journal .(10) .

North , BJ. and Sinelair, DA.; (2012) . The Intersection Between Aging and Cardiovascular Disease . Circ Res ., 110:1097-1108 .

((O))

Ogden, C.L; Carroll ,M.D; Kit, B.K& Flegal, K.M.(2012). Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999–2010. J. Amer. Medic. Asso. 307(5):483–90.

((P))

Papageorgiou, N.; Tousoulis, D.; Siasos, G. and Stefanadis C . (2010) . Is fibrinogen a marker for inflammation in coronary artery disease . Hellenic J Cardiol ., 51:1-9.

Papathanasiou, G.; Zerva, E.; Zacharis, I.; Papandreou, M.; Papageorgiou, E.; Tzima, C.; Georgakopoulos, D. and Evangelou, A. (2015) . Association of High Blood Pressure with Body Mass Index , Smoking and physical Activity in Halthy Young Adults . The open Cardiovascular Medecine Journal ., 9:5-17 . Suzanne W. *et al.* Provider, Oct 2004, 142: 50-55.

Parkin , J.; and Cohen , B . (2001) .An overview of the immune system . Lancet ., 357:1777 – 89 .

Pearson ,T.A.; Mensah, G.A.; Hong, y. and Jr Smith , S.C. (2004). CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease : application to clinical and public health practice : overview. Circulation ., 110:e 543-544.

Pepys , M.B. and Hirschfield, C. (2003).C-reactive protein : a critical Update .J.Clin. Invest., 111(12):1805-12 .

Peter, P.T. (2005). The "Good cholesterol" High density lipoprotein. Circu. III(4): 89-91.

Piranfar, M.A. (2014) . The Correlation between high-Sensitivity C-Reactive Protein (hscrp) serum levels and severity of coronary Atherosclerosis. Int Cardiovascular Res J., 8(1)6-8.

Plazar, N. and Jurdana, M. (2012). Hyperhomocysteinemia: Relation to Cardiovascular Disease and Venous Thromboembolism, Pathophysiology and Clinical Aspects of Venous Thromboembolism in Neonates 2:18.34 .

Preedy, V.(2012). Handbook of anthropometry: physical measures of human from health and disease V.1.Part 1-6. Springer; p.1-20.

((Q))

Quincy, D. M. (2004). Medical surgical nursing, 10th ed., Lippincott, Philadelphia . PP: 510 - 520.

((R))

Rader, D.J. **;** Alexander, E.T. ; Weibel, G.L. ; Billheimer, J. and Rothblat, G.H.(2009). The role of reverse cholesterol transport in animals and humans and relationship to atherosclerosis. J Lipid Res;50:Suppl:S189-S194.

Rader, D.J. and Ikewaki, K. (1996) . Unraveling HDL-apolipoprotein metabolism in human mutants and animal models. Curr. Opin. Lipidol .7: 117-123.

Ridker, P.M.; Buring, J.E.; Cook ,N.R. and Rifai, N. (2004) . C-reactive protein , the metabolic syndrome , and risk of incident cardiovascular events : an 8-year follow – up of 14

719 initially healthy American women . Circulation ., 107:391-7 .

Ridker ,P.M, Hennekens CH(2000). N Eng J Med. 2000, 342: 836-43.

Rigotti ,A. ; Trigatti, B. ; babitt, J. et al.(1997). Scavenger receptor BI-a cell surface receptor for HDL. Curr. Opin. Lipidol. 8:181-188.

Roberts, W.L. ; Moulton, L. ; Law, T.C, et al. (2001).Evaluation of nine automated high-sensitivity Creactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. Clin Chem; 47:418.

Rosamond, W. ; Flegal, K. ; Friday, G. ; Furie, K.; Go, A. ; Greenlund, K. ; Haase, N. ; Ho, M. ; Howard, V. ; Kissela, B. ; Kittner, S. ; Lloyd-Jones, D. ; McDermott, M. ; Meigs, J. ; Moy, C. ; Nichol, G. ; O'Donnell, C. J. ; Roger, V. ; Rumsfeld, J. ; Sorlie, P. ; Steinberger, J. ; Thom, T. ; Wasserthiel-Smoller, S. and Hong, Y.(2007). Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, Circulation.115: e69-171.

Rosenson, R.S.;Shott, S. and Tangney, C.(2002). Hypertriglyceridemia is associated with an elevated blood viscosity Rosenson: triglycerides and blood viscosity.NCBI. 161(2):433-9.

Ross, R. **(**1999). Atherosclerosis – An inflammatory disease. N Engl J Med., 340:115 – 26.

Rubins .HB. (1999). N Eng J Med,341:410-18.

((S))

Sachan Rekha, Patel ML, Gupta Pooja, Sachan Pushpalata, Natu SM, Pradeep Y(2012). Correlation of Plasma homocysteine levels with BMI and Insulin Resistance, amongst Obese, Overweight and Non Obese Infertile Women . International Journal of Scientific and Research Publications, Volume 2, Issue 5.

Saleh , B.O.M . (2007). Homocysteine and Thyroid Hormones in Patients with Familial DilatedCardiomyopathy.homocysteine and thyroid hormone the Iraqi postgraduate medical journal . Vol(6). No (2).

Sarembock, I .J. (2007). Angina . An Atlas of Investigation and Management .1:5 .

Schalinske. K.L, & Smazal, A.L. (2012). Homocysteine imbalance: A pathological metabolic marker. Adv Nutr, 3(6), 755-762. doi: 10.3945/an.112.

Schoen, FJ.; Frederick, J.; Richard, N. and Mitchell . (2010) . "12. The Heart". In Kumar , Vinary, Abbas , Abul K , Fausto , Nelson etal . Robbins and Cotran pathologic Basis of Disease (8^{th} ed) . Saunders Elsevier . ISBN 978-1-4160-3121-5 .

Shaista M . (2003).Expert Rev.Cardiovasc.Ther. (1):121-132.

Spencer, E.A. ; Pirie, K.L. and Stevens, R.J.(2008). Diabetes and modifiable risk factors for cardiovascular disease: the prospective Million Women Study. Eur J Epidemiol. ;23:793–799.

Shojaie, M. ; Pourahmad, A.; Izadi, E. H. R. and Naghshvar, F. (2009). Fibrinogen as a risk factor for premature myocardial infarction in Iranian patients: a case control study," Vascular Health and Risk Management, Vol. 5, pp. 673–676.

Spiotta, R.T. and Luma, G. B.(2008). Evaluating obesity and cardiovascular risk factors in children and adolescents. Am Fam Physician.78:1052-8.

Spodick, D.H . (2004) . Decreased recognition of the postmyocardial infarction (Dressler) syndrome in the postinfarct setting: does it masq- ueerade as" idiopathic pericarditis" following silent infarcts Chest126 (5): 1410-1.

Stipanuk, M.H. (2014). Cysteine, Taurine and Homocysteine. In A. C. Ross, Caballero, B., Cousins, R.J., Tucker, K.L., Ziegler, T.R. (Ed.), Modern nutrition in health and disease (Eleventh ed., pp. 447-463). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Stec, J. J. ; Silbershatz, H. ; Tofler, G. T.; H. ; Matheney, T. V. ;

Sutherland, M. P. ; Lipinska, I. ; Massaro, J. M. ; Wilson, P. F.W.; Muller, J.E. and D'Agostino , R. P. (2005). Association of Fibrinogen With Cardiovascular Risk Factors and Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Population,AmericanHeart Association(Circulation;102:1634-1638) .

Swash,M. (2002) . Hutchisons clinical Methods , 21 st edition , W.B. saunders .

((T))

Tabas , I. (2002).Cholesterol in health and disease. J Clin Invest .110:583-90.

Tayal, D. ; Goswami, B. ; Koner, B. C. and Mallika, V.(2011). Role of homocysteine and lipoprotein (A) in atherosclerosis: An update. Biomedical Research ; 22 (4): 391-405 .

Tillet, W. S**.,** and Francis, T. J. (1930) J.Exp.Med. 52, 561-585.

((U))

Upchurch, G.R. **;** Welch, G.N. ; Freedman, J.E. and Loscalzo, J. (1995).Homocyst(e)ine attenuates endothelial glutathione peroxidase and thereby potentiates peroxide-mediated injury. Circulation .92:I-228.

Usta, S.; Basbug,H. and Cakiroglu,Y.(2015). High sensitivity C-reactive
protein:could it be used as a cardiovascular risk predictor in hemodialysis patients, Med.Res.J., 4(1):12-15p.

((V))

Vujovic. (2010). Evaluation of different formulas fo LDL-C calculation," Lipids in health and disease, Vol. 9. Pp: 27,

((W))

Waheed, H. G. ; Hadi, H. I. R. ; Shafek, M. A. (2016). Vascular Endothelial Growth Factor as Predictive Marker for Hypertension in Iraqi Adults Patients. Mustansiriya Medical Journal .Vol (15). Issue 2 .

Wang, D. ; Dongfang, S. ; Hong, C. ; Li, X. ; Yang, Y. ; Zhang, Y.; Hu, G. (2015). Body Mass Index, High-Sensitivity C-Reactive Protein and Mortality in Chinese with Coronary Artery Disease . PLoS ONE:10.1371.

Warnica, J.W . (2013) . Overview of coronary artery disease. Merck manual professional edition. Retrieved fromhttp://www.merckmanuals.com\professional\cardiovascular- disorders\coronary-artery-disease\overview-of-coronary-artery-disease-html.

Welch, G.N. and Loscalzo, J. (1998). Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med. 338:1042-1050.

Whelton, S. P. ; Roy, P. ; Astor, B. C. ; Zhang, L. ; Ron C. ; Ballantyne, C. M. and Coresh, J.(2013) . Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein as a Risk Marker of the Attenuated Relationship Between Serum Cholesterol and Cardiovascular Events at Older Age. American Journal of Epidemiology : Am J Epidemiol. .178(7):1076–1084.

Whitlock, G. **;** Lewington, S. ; Sherliker, P. ; Clarke, R. ; Emberson, J. ; Halsey, ; Qizilbash, N. ; Collins, R. ; Peto, R. (2009). Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet, 373:1083-1096 .

Whitton, C.M. ; Sands, D. ; Hubbard, A.R. ; Gaffney, P.J. A.(2000). collaborative to establish the 2nd International Standard for Fibrinogen, Plasma. Thromb Haemost. 84:258–62 .

Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart

disease using risk factor categories. Circulation. 1998;97:1837–1847.

World Health Organization (WHO). Cardiovascular Diseases (CVDs). Fact Sheet N 317. January. 2015. http://www.who.int/ mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html (updated January, 2015 and accessed 5 Jan 2015).

World Health Organization (WHO) .(2004). Global Database on Body Mass Index Technical. Report Series, Geneva .

((Y))

Yeh, K. Y. ; Yeh, M. ; Mims, L. and Glass, J. (2009). Iron Feeding Induces Ferroportin 1 and Hephaestin Migration and Interaction In Rat Duodenal Epithelium. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 296: G55–G65.

Yun, K.H. **;** Mintz, G.S. ; Farhat, N. et al.(2012). Relation between angiographic lesion severity, vulnerable plaque morphology and future adverse cardiac events (from the Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree study). Am J Cardiol .110: 471-477.

((Z))

Zhang, P. D ; Cheng, Z. ; Yan, C. ; Jiang, X. ; Kruger, W.D. ; Meng, S. ; Arning, E. ; Bottiglieri, T. ; Choi, E. T. ; Han, Y. ; Yang, X. and Wang, H.(2014). Hyperhomocysteinemia

Potentiates HyperglycemiaInduced Inflammatory Monocyte Differentiation and Atherosclerosis. Diabetes;63:4275–4290 | DOI: 10.2337/db14-0809 .

Zimmermann, J.; Herrlinger, S.; Pruy,A.; Metzger.T. and Wanner, C. (1999). Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients, kidney Int.J.,55(1):648-58p.

Zhu, W. ; Huang, X. ; Li, M. and Neubauer, H.(2006) . Elevated plasma homocysteine in obese schoolchildren with early atherosclerosis. Eur J Pediatr;165:326-31.

الملاحق

Appendages

العدد ( ) التاريخ : \ \ 201

اسم المريض			
نوع المجموعة			
الجنس		العمر	
الطول		الوزن	
معامل كتلة الجسم BMI		smoking	
SBP		DBP	
Fasting glucose		DM	
High sensitivity CRP			
fibrinogen			
homocysteine			

Lipid profile

TG	VLDL-C	HDL-C	LDL-C	TC

التأريخ المرضي للعائلة

Summary

Because of widespread chronic infections, especially among patients with heart and vascular inflammatory factors were measured three levels as vital functions Biomarkers for coronary heart disease, namely high-sensitivity C reactive protein hs-CRP, fibrinogen , homocysteine , and then finding the relationship between these factors and coronary heart disease CHD risk factors such as age , body mass index , blood pressure, blood sugar , and lipid profile .

The study was carried out in the Baquba teaching hospital from 1/ 9 / 2015 to 1/3 /2016, from patients who are lying in the recovery unit (CCU), consisting of :

- 35 patient with myocardial infarction (24 males, 11 females) .

- 35 infected with angina pectoris (19 males, 16 females) .

Both groups of patients were compared with a group of 20 healthy people (12 males, 8 females) , aged 40 – 70 years .

Use 2 cm^3 of blood to measure fibrinogen in blood by using coagulation homeostasis analysis device , Measurement homocysteine by technical Elisa , and measurement hs-CRP by use technical immune turbed metric preserved in temperature 20 C –homocysteine measurement and the other was placed in my Cobas Integra 400 Plus device other biochemistry indicators for measuring .

The results of the study showed that:

1. There is differences signification $p < 0.05$ high-sensitivity C reactive protein levels, fibrinogen , homocysteine , body mass index , systolic blood pressure, fasting blood sugar, low density lipoprotein , and low levels of high density lipoproteins of

patients with myocardial infarction and angina pectoris compared to control (healthy).

2. A correlation between levels of both:-

A- A high-sensitivity C-reactive protein and systolic blood pressure, blood sugar, and the existence of an inverse relationship between hs-CRP and HDL-C.

B- Fibrinogen , age, body mass index , systolic blood pressure, blood sugar, and a negative correlation with HDL-C.

C- Homocysteine and age, systolic blood pressure, blood sugar, committed relationship is positive and negative correlation with HDL-C.