



JABHS

مجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية



VOL. 22, No. 2, 2021

Indexed by EMRO

ISSN 1561 - 0217



Read More

In This Issue

Evaluation Of Red Cell Distribution Width (RDW) In Type 2 Diabetic Nephropathy Patients

page No. 45

The Development Of Diagnostic Methods To Detect Celiac Disease; Advantages And Disadvantages

page No. 90

- A SYSTEMATIC REVIEW OF TREATMENTS FOR ATTENUATED PSYCHOTIC SYMPTOMS
- RISK FACTORS FOR ASTHMA EXACERBATION IN ADULTS IN ALEPPO UNIVERSITY HOSPITAL
- A CASE OF CAESAREAN SECTION SCAR PREGNANCY AFTER AN INTRA UTERINE CONTRACEPTIVE DEVICE INSERTION MANAGED BY METHOTREXATE INJECTION AND HYSTEROSCOPIC REMOVAL OF THE INTRA UTERINE CONTRACEPTIVE DEVICE AND THE COLLAPSED GESTATIONAL SAC

E-mail: abmj@arab-board.org

Visit our website: www.arab-board.org /E-mail: info@arab-board.org

Journal of the Arab Board of Health Specializations

General Supervisor

President of the Higher Council of the Arab Board of Health Specializations
Ahmed bin Mohammed bin Obaid Al-Saidi, MD.

Editor-in-Chief

Prof. Hassan Bella El-Amin

Co-Editor

Samir Al-Dalati, MD.

Editorial Board

ISAM MOHAMMAD ANJAK, MD (SYRIA)	SHAWQI SALEH, MD (JORDAN)
OMAR DARDIRI, MD (SUDAN)	EHTUISH FARAG EHTUISH, MD (LIBYA)
ADEL H. ADAWI, MD (EGYPT)	WADEIAH M. SHARIEF, MD (UAE)
IBRAHIM GALADARI, MD (UAE)	NIBBRAS I. AL-HAMADANI, MD (IRAQ)
MOAWYAH ALBDOUR, MD (JORDAN)	MAHDI ABU MADINI, MD (KSA)
MOHAMMAD SALEH ELARABI, MD (LIBYA)	MAZEN AL-KHABOURI, MD (SULTANATE OF OMAN)
TAREQ KHAIRULLAH AL-ASADI, MD (IRAQ)	AGHIAD EL-KUTOUBI, MD (LEBANON)
GHAZI ZAATARI, MD (LEBANON)	ELSHEIKH E. BADR, MD (SUDAN)
MIRNA ABI ABDALLAH, Dr (LEBANON)	

Editorial Assistants

Lama Al-Trabulsi Lina Al-Kallas Lina Jeroudi

Advisory Board

AMERA ALMASRI, MD	SABEHA AL BAYATY, MD	RAYDAH ALKHANI, MD	MAHMOUD BOZO, MD
LINA ASSAD, MD	BASHIR SAADAH, MD	MICHEAL GHOSAIN, MD	OMAYA FAWZ, MD
SUHAILA GHULOUM, MD	ABDUL KARIM ALOMARI, MD	YASER ISKANDER, MD	ALAA DIRANI, MD
ABDUL HADI ALBRIEZAT, MD			

The Journal of the Arab Board of Health Specializations is a Medical Journal, Issued quarterly, encompassing all medical specializations. It will strive to publish researches of the Arab physicians in order to strengthen the communication and exchange of scientific and medical information within the Arab Countries.

Besides, the Journal publishes selected important medical abstracts which have recently been accepted for publication elsewhere, along with their Arabic translation to facilitate communication.

Correspondence to:

[Journal of the Arab Board of Health Specializations](#)

The Arab Board of Health Specializations

P.O. Box 7669, Damascus, Syria.

Tel: + 963 11 6119741 - 6119740 Fax: + 963 11 6119739 - 6119259

E-mail: abmj@arab-board.org

Requirements for Authors Submitting Manuscripts to the Journal of the Arab Board of Health Specializations

These requirements are adapted from the "Uniform Requirements for Manuscripts (URM) Submitted to Biomedical Journals by the International Committee of Medical Editors." The complete text is available at www.icmje.org

1. Manuscripts should report original work that has not been published elsewhere either in print or in electronic form. Work that has been presented at a professional meeting is eligible for consideration for publication.
2. All manuscripts received by the *Journal* are submitted to a double blind review by a number of peers in addition to consideration by the editorial staff. Manuscripts are accepted, returned to the author for revision, or rejected on the basis of these reviews.
3. Manuscripts may be submitted either in Arabic or in English. The title page and abstract should be submitted in both languages. Arabic numbers (*i.e.* 1,2,3. etc) should be used in all articles, regardless of language being used.
4. Arabic terminology should be standardized according to the United Medical Dictionary (UMD) which available at: www.emro.who.int/umd or www.emro.who.int/ahsn
5. The patient's privacy rights must be respected. Identifying information should be omitted unless it is essential. Informed consent should be obtained from the patient when it is not possible to achieve anonymity in photographs or other information. When informed consent has been obtained it should be indicated in the published article.
6. All authors who participated effectively in the work should be listed. One or two authors should take responsibility for correspondence about the work with valid E-mail address should be reported.
7. A summary of technical requirements follows:
 - Manuscripts should be double spaced in entirety with each section on a new page. Do not use both sides of the paper. Number the pages consecutively from the first page to the last in the following sequence: title page (including the authors' names in both languages along with scientific titles and addresses), abstract, text, acknowledgments, references, tables and legends. Illustrations and explanatory prints should be no larger than 203 x 254 mm (8 x 10 inches). Leave margins of at least 25 mm (1 inch) on each side. All manuscripts should be submitted on CD. The original typed manuscript plus 3 additional copies should be submitted. Alternatively, the manuscript may be submitted by E-mail (abmj@arab-board.org) if it is technically feasible. The authors should maintain copies of all material submitted.
 - Each research manuscript should include an abstract in both English and Arabic. The abstract should be structured as follows: Objective, Methods, Results and Conclusions; and should contain no more than 250 words.
 - Research articles should not exceed 4000 words (not including references) and each should be divided into sections as follows: Introduction (concise), Methods, Results, Discussion, and Conclusions. The authors should identify methods (the study group must be well specified and justified), any apparatus used (giving the manufacturer's name and address in parentheses) and procedures to permit reproducibility of the results. Statistical methods should be included with enough data to permit independent verification of the reported results. When data are summarized in the Results section the statistical methods used to analyze them should be specified. Any drugs and chemicals used should include generic names, doses, and routes of administration. Tables and figures should be used to explain and support the premise of the paper. Use graphs as an alternative to tables with many entries. Do not duplicate data in graphs and tables. The number of tables and graphs should be appropriate to the length of the manuscript. It is preferable not to submit more than 6 tables. The Discussion section should include the important aspects of the study and conclusions. The implications of the findings and their limitations should be included. Observations should be related to other relevant studies. Avoid unqualified statements and conclusions that are not supported by the data. Recommendations should be included when relevant.
 - Review articles must not exceed 6000 words (not including references). The structure of the manuscript may be adapted to the material being reviewed.
 - Case Reports about unusual clinical cases will be received. A brief abstract about the case should be included.
 - Educational and unusual medical images for publication are welcomed.
 - Use only standard abbreviations; the full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.
 - Measurements of length, height, weight and volume should be reported in metric units (meter, kilogram, and liter) or their decimal multiples. Temperatures should be given in Celsius degrees. Blood pressures should be given in millimeters of mercury. All hematologic and clinical chemistry measurements should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI).
 - Acknowledgements may be given to those providing technical help. Financial and material support should be noted.
 - References should be numbered consecutively in the order in which they are cited in the text. References cited only in tables or figures should be numbered in accordance with the sequence established by the mention in the text of the particular table or figure. References should include the most current information. Titles of journals should be abbreviated according to that used by the *Index Medicus*. (This list can be obtained from the following web site: www.nlm.nih.gov. Sufficient data must be included with each reference cited to permit any reader to locate the primary source easily, *e.g.* (1) journal: authors (all of them), article title, journal, year, volume, page; (2) book: authors (all of them), editor, publisher and place of publication, organization, chapter, and page. For further details concerning citing conference proceedings, papers, organizations, scientific or technical reports, dissertations, newspaper articles, etc; consult the URM Submitted to Biomedical Journals. The author is responsible for the accuracy of the references. Manuscripts without acceptable references cannot be published and will be returned to the authors for completion.
8. Articles that do not meet the technical requirements of the journal will not be submitted for review unless they are revised.

The Arab Board and the *Journal of the Arab Board of Health Specializations* accept no responsibility for statements made by contributing authors in articles published by the *Journal*. Likewise, the publication of advertisements does not imply endorsement.

This Journal is indexed in the IMEMR Current Contents
<http://www.emro.who.int/HIS/VHSL/Imemr.htm>.

Journal of the Arab Board of Health Specializations

A Medical Journal Encompassing all Health Specializations

Issued Quarterly

CONTENTS

JABHS Vol. 22, No. 2, 2021

EDITORIAL

Samir Al-Dalati, MD.P 1

- **A Systematic Review Of Treatments For Attenuated Psychotic Symptoms**
مراجعة منهجية لعلاج الأعراض المصاحبة لمقدمات الذهان
Layla M. Thamer. (Kingdom of Bahrain).P 3
- **Role Of White Blood Cells, Neutrophil And C-Reactive Proteins As Indicator Of Severity Of Diabetic Foot Sepsis And Termination Of Antibiotic Administration**
دور تعداد كريات الدم البيضاء وتعداد العدلات ومستوى البروتين التفاعلي C كمؤشرات على شدة الإنتان في حالات القدم السكرية وكمشعرات لإنهاء المعالجة بالصادات الحيوية
Mubarak Idris Omer, et al. (Sudan).P 11
- **Knowledge About Basic Life Support (BLS) Among Health Care Workers In Dhamar, Yemen**
تقييم المعرفة بمبادئ الإنعاش الحياتي الأساسي لدى العاملين بالرعاية الصحية في محافظة ذمار، اليمن
Mohammed Kassim Salah, et al. (Yemen).P 17
- **Risk Factors For Asthma Exacerbation In Adults In Aleppo University Hospital**
عوامل الخطر لهجمة الربو عند مرضى الربو البالغين في مشفى حلب الجامعي
Israa Najjar, et al. (Syria).P 37
- **Evaluation Of Red Cell Distribution Width (RDW) In Type 2 Diabetic Nephropathy Patients**
تقييم مشعر اختلاف حجم كريات الدم الحمراء عند مرضى الاعتلال الكلوي التالي للداء السكري النمط الثاني
Reema Abu Naem, et al. (Syria).P 45
- **Genetic Heterogeneity Of B-Globin Gene In Patients With Thalassemia In Various Regions Of Syria**
التغايرية الوراثية في مورثة الغلوبين بيتا لدى المصابين بالثلاسيميا بيتا في مناطق مختلفة من سورية
Shoujaa Ahmed, et al. (Syria).P 51
- **Perioperative Effect Of B-Blockers In Non-Cardiac Surgery: A Literature Review Of Published Studies In The Last Decade**
نتائج استخدام حاصرات بيتا في الفترة ما حول الجراحة عند مرضى الجراحات غير القلبية: مراجعة للدراسات السابقة المنشورة خلال العقد السابق
Ammar Mohammad, et al. (Syria).P 57

Journal of the Arab Board of Health Specializations

A Medical Journal Encompassing all Health Specializations

Issued Quarterly

CONTENTS

JABHS Vol. 22, No. 2, 2021

CASE REPORTS

- A Case Of Caesarean Section Scar Pregnancy After An Intra Uterine Contraceptive Device Insertion Managed By Methotrexate Injection And Hysteroscopic Removal Of The Intra Uterine Contraceptive Device And The Collapsed Gestational Sac
حالة حمل هاجر في ندبة القيصرية عقب استعمال اللولب الرحمي لمنع الحمل عولجت بعقار methotrexate ثم إزالة الحمل واللولب عن طريق منظار الرحم
Nemat Abdulrahman Abduljabbar AlBeirut, et al. (UAE).P 24
- Small Lymphocytic Lymphoma Skin Infiltration Presenting As An Isolated Breast Mass: A Case Report And Review Of Literature
تظاهر ارتشاح جلدي بلمفوما الخلايا المفاوية الصغيرة كتكتلة معزولة في الثدي:
تقرير حالة طبية ومراجعة في الأدب الطبي
Maher Saifo, et al. (Syria). P 31

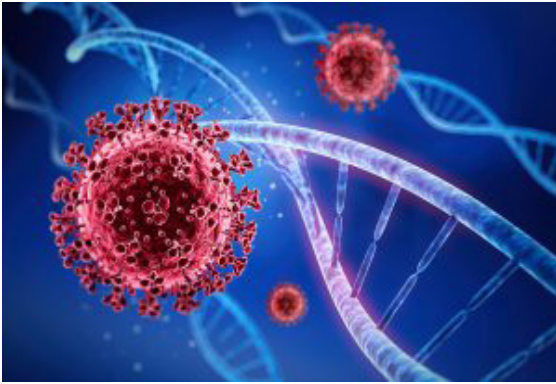
ORIGINAL ARTICLES

- Tuberculosis Detection By Molecular And Immunological Diagnostic Tests: Advantages And Disadvantages
تحري السل بالطرق الجزيئية والمناعية: إيجابيات كل طريقة وسلبياتها
Shaza Alsehly, et al. (Syria).P 66
- Karyotype-Phenotype Association In Patients With Turner Syndrome
دراسة الترابط بين النمط النووي والنمط الظاهري عند مرضى متلازمة تورنر
Klood AL-Thammer, et al. (Syria). P 83
- The Development Of Diagnostic Methods To Detect Celiac Disease; Advantages And Disadvantages
تطور الطرق التشخيصية للكشف عن الداء الزلاقي: إيجابيات كل طريقة وسلبياتها
Imad Abou Khamis, et al. (Syria).....P 90
- Equivalent Ultrasound Time Effect On Corneal Endothelial Cell Density In Non-Diabetic Patients
تأثير زمن الأمواج فوق الصوتية الفعّال على كثافة خلايا بطانة القرنية عند المرضى غير السكرين
Nadim Zahlouk, et al. (Syria). P 97

Letter from the Editor

لقاحات الرنا المرسال mRNA

كما هو معروف يلعب الرنا المرسال mRNA دوراً أساسياً في عملية إنتاج البروتينات في الخلية، حيث تتوضع خطط إنتاج هذه البروتينات في المادة الوراثية المتمثلة بدنا الخلية DNA، ويتم ترجمتها عبر الرنا المرسال الذي يهاجر من نواة الخلية إلى السيتوبلازما حيث يتم ترجمته بتدخل الجسيمات الريبية إلى تسلسل معين من الحموض الأمينية التي تحدد بنية وشكل ووظيفة البروتين الناتج. يتم إنتاج مئات الآلاف من نسخ الرنا المرسال mRNA في نواة الخلية، إلا أن الجسيمات الريبية تكون قادرة على قراءة معلومات الرنا المرسال وترجمتها لحموضٍ أمينية ضمن فترة زمنية محددة فقط.



تعتمد لقاحات الرنا المرسال على إمكانية إنتاج الرنا المرسال mRNA في المختبر، بحيث يمكن بالنتيجة تحريض اصطناع البروتين المشفر به في الخلايا. تتضمن لقاحات الرنا المرسال mRNA الخطط البنائية لبروتينات محددة من الفيروسات المستهدفة، يتم إنتاج هذه الخطط الممثلة بالرنا المرسال مخبرياً، وفي حالة لقاحات الكوفيد-19 يتضمن اللقاح الرنا المرسال المشفر للبروتين الشوكي spike protein الذي يغطي سطح الفيروس ويتم تمييزه من قبل الخلايا المناعية. يوضع الرنا المرسال في هذه اللقاحات عادةً في محفظة شحمية واقية (مكونة من دقائق لبينية) لحماية الرنا المرسال لحين وصوله للخلايا في الجسم. يتم حقن اللقاح في العضلات حيث تقوم الخلايا بضم الرنا المرسال وقراءة المعلومات الواردة فيه وإنتاج البروتين المطلوب (وهو البروتين الشوكي في حالة فيروس الكوفيد-19)، حيث يتم نقل هذا

البروتين إلى سطح الخلايا وتقوم الخلايا المناعية بتمييزه. ينتج عن ذلك تفعيل للجهاز المناعي وإنتاج أضدادٍ نوعية للبروتين الشوكي للفيروس، كما يحتفظ الجهاز المناعي بذاكرةٍ تساهم في الوقاية من حدوثٍ إنثانٍ جديد بالفيروس.

يتشابه لقاح Moderna ولقاح Pfizer/Biontech في طريقة العمل وقابلية التحمل. حيث يضمن كلاهما حماية تتجاوز 90%، كما يظهر تأثيراتٍ جانبيةً متشابهة. لا يتضمن أيٌّ من هذين اللقاحين جزيئات مساعدة، والتي يتم إضافتها لبعض اللقاحات لتحقيق استجابة مناعية كافية (مثال هذه الجزيئات الألمنيوم).

على الرغم من دخول مادة اللقاح (الرنا المرسال mRNA) إلى الخلايا، إلا أنها لا تصل إلى نواة الخلية حيث يوجد الدنا DNA، كما أن الرنا المرسال mRNA المستخدم يتم تقويضه من قبل الخلايا خلال فترة زمنية قصيرة، وهو ما يجعل حدوث تغييراتٍ طويلة الأمد في المادة الوراثية للخلايا أمراً مستبعداً. من المثير للاهتمام هنا أن بعض الفيروسات (مثل الفيروسات القهقرية Retroviren ومنها فيروس عوز المناعة المكتسب البشري HIV) تتمتع بوجود بروتيناتٍ محددة ذات وظائف انتقائية تجعل هذه الفيروسات قادرة على ترجمة الرنا الخاص بها مباشرةً إلى دنا (ترجمة RNA إلى DNA مباشرة)، يستطيع الدنا DNA الناتج التسرب والإندخال ضمن المادة الوراثية للخلايا المصابة، وهنا لا تتمتع الفيروسات التاجية ومنها فيروس الكوفيد-19 بهذه الخاصية.

لا تزال مدة الحماية التي توفرها اللقاحات المعتمدة على الرنا المرسال تحت الدراسة ولم يتم تحديدها بشكلٍ حاسمٍ بعد. إلا أنه من الثابت أن لقاحات الكوفيد-19 المعتمدة على الرنا المرسال تتمتع بفعالية تفوق 90% في الوقاية من الإثانات الشديدة بالفيروس حتى بعد أشهر عديدة من إعطاء اللقاح.

رغم ذلك فقد لوحظ تراجع الفعالية الوقائية لهذه اللقاحات بمرور الوقت، وخاصةً لدى الأشخاص المتقدمين بالعمر. وهنا يفيد إعطاء جرعة داعمة من اللقاح في الحفاظ على الفعالية الوقائية المرتفعة للقاح. ترتبط هذه الموجودات بحالات الإنتان بالطفرة دلتا من فيروس الكوفيد-19، كما أن الدراسات الأولى أظهرت أيضاً نتائج مشابهة في حالات الإنتانات بالطفرة أوميكرون من الفيروس.

الجدير بالذكر هنا هو كون الرنا المرسال الطبيعي جزئياً غير مستقر، وبالتالي يجب أن يخضع الرنا المرسال المستخدم كمادة للقاح لعمليات تعديل من قبل الشركات المصنعة للقاح، حيث يتم على سبيل المثال تغيير بعض الوحدات البنائية أو النهايات في جزيء الرنا المرسال. سبب الحاجة لهذه التغييرات هو:

1- المساعدة في ضمان توافر الرنا المرسال mRNA لمدة مناسبة وكافية لحدوث الاستجابة المناعية المطلوبة ضد البروتين الشوكي الذي يشفره الرنا المرسال المستخدم في اللقاح.

2- كون جزيء الرنا المرسال نفسه قادراً على إحداث ارتكاس مناعي في الجسم، يتميز هذا الارتكاس بأنه ارتكاس سريع وغير نوعي، علاوةً على عدم مساهمته في الأثر الوقائي المرغوب للقاح.

تساعد التغييرات المجراة على الرنا المرسال المستخدم في اللقاح في الوصول لتحريض نوعي وموجه للجملة المناعية وتوفير حماية مديدة من الفيروسات التاجية. أما التغييرات الأخرى التي تجرى على اللقاح فتساعد الخلايا على إنتاج كميات أكبر من البروتين.

نتيجةً للضجة التي أحدثتها تطبيق لقاحات الرنا المرسال في الجائحة الحالية للكوفيد-19 فقد يعتقد البعض أن التقنية المستخدمة هنا هي تقنية حديثة العهد، إلا أن الحقيقة عكس ذلك حيث أن هذه التقنية مطبقة منذ أكثر من 30 عاماً، وقد تم إجراء دراسات سريرية على البشر منذ أكثر من 10 سنوات في تطبيق هذه التقنية في معالجات السرطان. وإن جائحة فيروس كوفيد-19 كانت فرصة لوضع تقنية إنتاج الرنا المرسال في المختبر وتحريض إنتاج بروتينات محددة ضمن الخلايا موضع التطبيق العملي الفعلي لا أكثر.

نائب رئيس التحرير
د. سمير الدالاتي

A SYSTEMATIC REVIEW OF TREATMENTS FOR ATTENUATED PSYCHOTIC SYMPTOMS

مراجعة منهجية لعلاج الأعراض المصاحبة لمقدمات الذهان

Layla M. Thamer, MD

د. ليلي مكي ثامر

ملخص البحث

هدف البحث: تصف الخطورة السريرية العالية للذهان (CHR-P) مرحلة ما قبل الذهان التي يظهر فيها الأفراد أعراضاً محتملة كمقدمات للذهان. كان الهدف الأساسي لمعظم الدراسات هو تقليل معدل الانتقال إلى الذهان، بينما كان قياس أعراض مقدمات الذهان (APS) الهدف الثانوي لعموم هذه الدراسات. ولذلك فقد تم إجراء المراجعة المنهجية الحالية بهدف تقييم نجاح العلاجات المتاحة في تحسين أعراض مقدمات الذهان APS لدى الأفراد بحالات الخطورة العالية للذهان CHR-P.

طرق البحث: تم اتباع إرشادات PRISMA في هذه المراجعة المنهجية. تم إجراء عملية البحث الإلكتروني في قواعد بيانات Google، PubMed، Cochrane و Scholar. تضمنت استراتيجية البحث مصطلحات بحث شاملة باستخدام عنوان الموضوع المناسب و Boolean Operators. تم تضمين الدراسات المنشورة حتى شهر نيسان 2020 والتي أوردت معلومات حول أعراض مقدمات الذهان.

النتائج: بالإجمال تم تضمين 3258 مريضاً من 46 دراسة. لوحظ أن العلاج المعرفي، مضادات الذهان، العلاج الأسري، العلاج السلوكي المعرفي (CBT)، استخدام مكملات أوميغا 3، معدلات مستقبلات N-methyl-D-aspartate، مثبتات الحالة المزاجية هي عوامل غير حاسمة في تحقيق تحسن كبير وهام في أعراض مقدمات الذهان APS. وُجد أن العلاج المعرفي السلوكي يعطي نتائج مختلطة في تقليل أعراض مقدمات الذهان APS مقارنةً بالعلاج الداعم أو العلاج الاعتيادي وذلك خلال 6-18 شهراً من المتابعة، كما أفادت دراستان فقط عن حدوث تراجع ملحوظ في الأعراض مقارنةً بمجموعة الشاهد.

الاستنتاجات: لم يتم العثور على دليل قوي يدعم أي تدخل محدد لعلاج أعراض مقدمات الذهان APS لدى الأفراد مرتفعي الخطورة للذهان CHR-P. كانت الزيادة في التنقيف النفسي لدى هذه المجموعة من المرضى في بداية الدراسة، زيادة عدد الجلسات العلاجية، مدة التدخل، التعاون مع المعالج، بالإضافة إلى عدم وجود تاريخ من استخدام العقاقير من العوامل الرئيسية التي تساهم في تحديد نتيجة التدخل.

ABSTRACT

Objective: Clinical high-risk for psychosis (CHR-P) describes the pre-psychotic phase in which individuals present prodromal symptoms. The primary objective of most studies has been to decrease the transition rate to psychosis and measuring attenuated psychotic symptoms (APS) is usually the secondary objective. Therefore, the present systematic review aimed to evaluate the

success of available treatments in improving the APS in individuals at CHR-P.

Methods: PRISMA guidelines were followed for this systematic review. The electronic search process was conducted in PubMed, Google Scholar, and Cochrane. The search strategy involved comprehensive search terms using the appropriate subject heading and Boolean Operators. Studies published till April 2020 reporting on APS were included in the review.

Results: Overall, 3258 patients from 46 studies were included. Cognitive remediation, antipsychotics, family-based therapy, cognitive behavioral therapy (CBT), omega-3 supplementation, N-methyl-D-aspartate receptor modulators, and mood stabilizers were found inconclusive in providing significant and consistent improvement in APS. CBT was found to give mixed results in reducing APS compared with supported therapy or treatment as usual at 6-18 month follow up, and only 2 studies reported a significant reduction in symptoms as compared with the control group.

Conclusions: No robust evidence was found supporting any specific intervention for the treatment of APS in CHR-P individuals. Duration of intervention, alliance with the therapist, as well as the presence of drug-naïve population were key factors in determining the outcome of the intervention.

INTRODUCTION

Clinical high-risk for psychosis (CHR-P) is the pre-psychotic phase in which individuals present prodromal symptoms.¹ Prior to first episode psychosis, most people experience attenuated psychotic symptoms (APS), also termed “at-risk symptoms.” The rate of psychosis onset in people at CHR-P varies between 1 and 2.5 years, with studies reporting more than 40% of individuals at CHR-P developing psychosis within 1 year.²⁻⁴ Other studies have reported transition at 22%, 29%, and 36% after 1, 2, and 3 years, respectively.⁵ Therefore, early diagnosis of individuals at UHR of developing the first episode of psychosis is important.

Hoch and Polatin introduced the term “pseudoneurotic schizophrenia” in 1949 to describe apparently neurotic patients who showed transient psychotic symptoms, emotional dysregulation, and formal thought disorders.⁶ The concept was widely accepted and was modified and elaborated based on intensive and extensive clinical studies.^{7,8}

APS include disorganized communication, grandiosity, perceptual abnormalities, suspiciousness, and unusual thought content.⁹⁻¹² The most commonly used measures for evaluating APS are the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State (CAARMS) or the Structured

Interview of Psychosis-Risk Syndromes (SIPS).^{13,14} Both these tools assess several risk factors linked with enhanced risk for psychosis transition. Based on the results, individuals can be classified into three groups:

a) those with recent-onset subthreshold psychotic symptoms (APS), b) those with brief limited and intermittent psychotic symptoms (BLIPS), and c) those having schizotypal personality disorder or are first-degree related to a person with recent functional decline and schizophrenia.¹² Braham et al. analyzed the results of construct- and concurrent validity as well as reliability of Arabic version of CAARMS and reported it to be valid and reliable.¹⁵ APS correspond to 85% of the CHR-P cases and are, therefore, the focus of most interventions.¹⁶

Despite two decades of research in this field, our knowledge is still inadequate. Distinguishing individuals at risk is a key limitation, which is further alleviated by the dependence of CHR-P measuring tools on the recruitment process and idiosyncratic sampling, as well as unclear outcomes of preventive approaches.¹⁷ Since preventive and treatment strategies define the course of psychosis in individuals at CHR-P, these have been the focus of several studies. However, so far, no specific preventive strategy for CHR-P individuals has shown promising results. Acceptability to the treatment is a major outcome defining the success of any intervention, and since a large number of false-positive cases are reported on the transition to psychosis, treatment strategies should have minimal side effects and be well-tolerated. The primary objective of most studies has been to decrease the transition rate to psychosis and measuring APS is usually the secondary objective. However, investigating the effects of treatments on APS offers several advantages such as providing gradual outcomes instead of a binary transition to psychosis. This overcomes the issue of arbitrary thresholds, describing the onset of psychosis categorically.¹² Moreover, analyzing the influence of interventions on APS might assist in forming clinical guidelines and future trials. Therefore, the present systematic review aimed to evaluate the success of available treatments in improving the APS in individuals at CHR-P.

METHODS

The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines were followed to report the findings of our systematic review.¹⁸ The authors searched for papers in PubMed, Cochrane Trials, and Google Scholar. The search details are as follows, “(risk or prodromal or prodrome* or ultra-high risk or clinical high risk or high risk or CHR-P or genetic high risk or at risk mental state or risk of progression or progression to first-episode or prodromal symptomatic or basic symptoms) and (psychosis or psychotic symptoms or APS) and (RCT or randomized controlled trial or cluster randomized trial or placebo controlled trial or trial),” “(risk or prodromal or prodrome* or ultra-high risk or clinical high risk or high risk or CHR-P or genetic high risk or at risk mental state or risk of progression or progression to first-episode or prodromal symptomatic or basic symptoms) and (psychosis or psychotic symptoms or APS) and (RCT or randomized controlled trial or cluster randomized trial or placebo controlled trial or trial) and (antipsychotic or aripiprazole or ziprasidone or risperidone or olanzapine),” and “(risk or prodromal or prodrome* or ultra-high risk or clinical high risk or high risk or CHR-P or genetic high risk or at risk mental state or risk of progression or progression to first-episode or prodromal symptomatic or basic symptoms) and (psychosis or psychotic symptoms or aps) and (RCT or randomized controlled trial or cluster randomized trial or placebo controlled trial or trial) and (therapeutic or D-serine or glycine or omega-3 or olanzapine).” The titles and abstracts were initially screened for relevance, and full texts of appropriate articles were analyzed. References of selected studies were also screened for relevant articles.

Full texts of the relevant articles were analyzed by two reviewers. Studies were selected based on the following criteria: a) Any pharmacological and/or non-pharmacological interventions: N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) modulators, cognitive remediation therapy, cognitive behavioral therapy (CBT), psychoeducational interventions, integrated psychological therapies, needs-based interventions (NBI), family therapy, supportive counseling,

experimental/novel treatments (omega-3 fatty acids, D-serine, and glycine), antipsychotic molecules (risperidone, olanzapine, aripiprazole, ziprasidone); b) Studies including randomized controlled trials (RCTs) to prevent the observational studies-related selection biases (excluding cross-over studies; including cluster randomized trials); c) Studies focusing on individuals at CHR-P.

The exclusion criteria were as follows: a) Articles not published in English; b) Case reports, review articles, editorials, letters not presenting original data, conference proceedings, and those reporting cases with incomplete information; c) Studies not focusing on APS. Since the objective was to access the effectiveness of the treatments across all the age groups, i.e., adolescents, emerging adults, young adults, and adults, no age limit was specified in the inclusion criteria.

The risk of bias was calculated using Risk-of-bias Visualization (ROBVIS) tool. Additionally, at all stages, the inclusion and exclusion of studies were discussed among the reviewers.

Data evaluated comprised author information; year of publication; country; study design; the number of samples; mean age of patients; treatment characteristics, intervention, control, duration, and follow-up; the percentage of the male population; and measurement of symptoms.

Synthesis of results was not done because the characteristics of studies included in the review were too diverse in regard to study design, intervention type, and outcome to yield any meaningful summary estimate of effect. Therefore, we only conducted a narrative synthesis of results.

RESULTS

Search yield: Our initial search identified 3256 articles, of which 1779 remained after removing the duplicates. Of these, 1721 articles were excluded as these did not include CHR-P samples, Figure 1. The remaining 58 articles were analyzed based on the inclusion and exclusion criteria, and finally, 46 studies were included in the analysis.

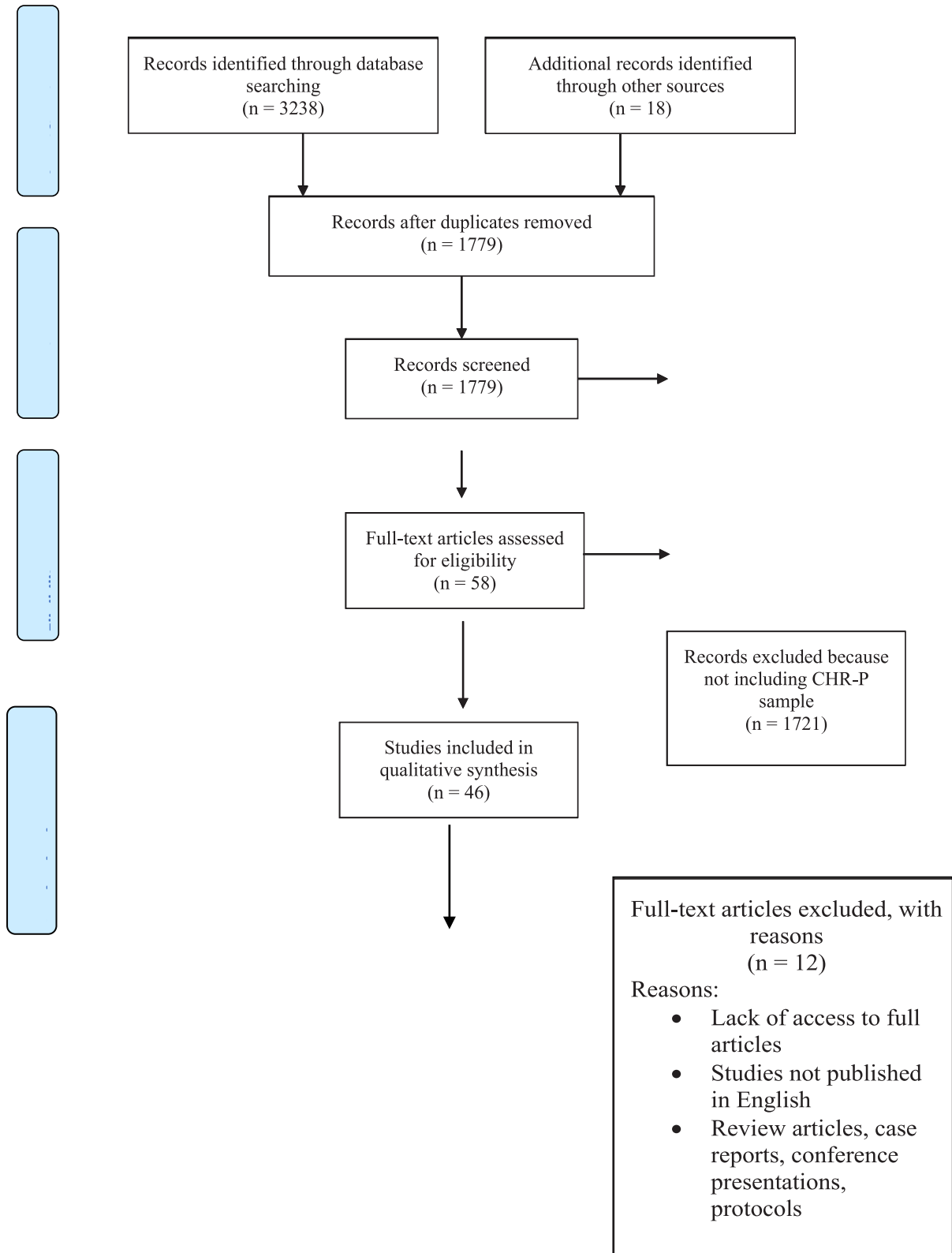


Figure 1. PRISMA flowchart of included studies.

	Risk of bias							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Addington et al. 2010	+	+	×	+	×	+	×	○
Albert et al. 2016	+	×	×	+	×	+	×	+
Alqarni et al. 2019	+	-	+	+	×	+	+	+
Alvarez-Jimenez et al. 2018	×	×	×	×	+	+	×	×
Amminger et al. 2010	+	-	+	+	+	+	+	+
Amminger et al. 2013	+	+	+	+	+	+	×	+
Berger et al. 2012	×	×	×	×	+	+	×	×
Bhattacharyya et al. 2018	+	+	+	+	+	+	-	+
Choi et al. 2017	+	+	+	+	+	+	-	+
French et al. 2007	+	-	-	-	+	+	+	+
Friedman-Yakobian et al. 2019	×	×	×	×	+	+	×	×
Gaag et al. 2012	+	×	×	+	×	+	+	+
Granó et al. 2016	×	×	×	×	×	+	×	×
Hartmann et al. 2017	×	×	×	×	×	-	×	×
Holzer et al. 2014	+	-	×	+	+	+	+	-
Hooker et al. 2014	-	-	+	-	+	-	×	-
Kantrowitz et al. 2015	+	+	+	+	+	+	-	+
Kim et al. 2011	×	×	×	×	+	-	×	×
Kobayashi et al. 2009	×	×	×	×	+	-	×	×
Landa et al. 2016	×	×	×	×	+	-	×	×
Liu et al. 2016	×	×	×	×	+	+	×	×
Loewy et al.	+	+	+	+	×	×	-	+
Marshall et al. 2011	-	-	×	×	+	-	-	×
Marvin et al. 2016	+	×	×	+	+	-	×	×
McAusland et al. 2018	×	×	×	×	+	-	×	×
McFarlane et al. 2015	+	×	×	+	×	+	+	+
McGlashan et al. 2006	+	+	+	+	+	+	+	+
McGorry et al. 2002	+	+	×	×	+	+	+	+
McGorry et al. 2016	+	+	+	+	+	-	+	+
Miklowitz et al. 2014	+	-	×	×	×	-	+	-
MORRISON et al. 2004	+	×	×	×	×	+	+	×
MORRISON et al. 2012	+	+	×	+	×	+	+	+
Nelson et al. 2018	+	+	+	+	+	-	-	+
O'Brien et al. 2014	+	-	×	+	+	-	×	+
O'Brien et al. 2015	+	-	×	+	×	-	×	×
O'Brien et al. 2007	×	×	×	×	×	-	×	×
Phillips et al. 2009	+	+	+	×	×	+	+	+
Piskulic et al. 2014	+	×	×	+	+	-	×	×
Pozza et al. 2019	+	+	×	+	+	+	+	+
Rauchensteiner et al. 2011	×	×	×	×	+	-	×	×
Shi et al. 2017	+	-	×	+	+	+	+	+
Stain et al. 2016	+	+	×	+	+	+	-	+
Wessels et al. 2017	+	-	×	×	+	-	-	×
Woods et al. 2007	×	×	×	×	×	+	-	×
Woods et al. 2013	-	-	-	-	+	-	-	×
Yung et al. 2011	+	+	+	+	×	+	+	+

D1: Random sequence generation
 D2: Allocation concealment
 D3: Blinding of participants and personnel
 D4: Blinding of outcome assessment
 D5: Incomplete outcome data
 D6: Selective reporting
 D7: Other sources of bias

Judgement
 ● High
 ○ Unclear
 ● Low

Figure 2. Results of quality assessment of included studies.

Characteristics of studies and patients: Table 1 highlights the data extracted from the 46 studies included. Overall, 3258 patients were included. The studies were conducted in North America (N=20), Europe ((N=14), Australia (N=6), and Asia (N=4), whereas 2 studies were multicontinental. The scale of Prodromal Symptoms (SOPS) was the most commonly used tool to measure APS (N=19). Controls were present in 34 studies.

APS have been previously described as psychotic risk factors considering the possibility that many individuals may not transition to psychosis. These have also been defined as “subthreshold delusions and hallucinations”;¹⁹ “abnormal beliefs, perceptions, or speech”;²⁰ “psychotic symptoms sub-threshold either in intensity or frequency”;²¹ and “symptoms characteristic of psychosis but reduced in intensity,”²² as well as symptoms that develop or worsen within the past year.²³ All the studies were found to include at least one of these definitions.

Risk of bias assessment: Figure 2 depicts the results of quality assessment of included studies. Highest risk of bias was found for blinding of participants and personnel (N=31).

Characteristics of treatment interventions: The treatment duration varied from <6 months, 6 months, 7-12 months, and >12 months in 21, 14, 9, and 2 studies, respectively. Cognitive remediation was the most commonly adopted intervention in 10 studies, followed by antipsychotics (N=8), family-based therapy (N=8), CBT (N=7), omega-3 supplementation (N=6), integrated psychological therapies (N=2), NMDAR modulators (N=2), others (N=2), and mood stabilizers (N=1). The control conditions included placebo, computer games, NBI, supportive therapy, treatment as usual (TAU), enhanced care, and monitoring in 9, 4, 1, 5, 6, 4, and 3 studies, respectively.

Of the 10 studies focusing on cognitive remediation, 9 reported improvements upon treatment following various therapies such as MOMENTUM therapy, CLUES treatment, CACR treatment, auditory training, Processing Speed Training, whereas one study reported no change in the symptoms. However, the latter included cognitive remediation only for 4 weeks, and therefore,

treatment for a longer duration could result in better outcomes as reported in other studies of the group.

Patients who underwent CBT showed improved APS as compared to those who underwent control treatments such as TAU and supportive therapy. Moreover, a positive response was observed at all time-points irrespective of the treatment and follow up duration.

The effect of family-based therapy was evaluated in 8 studies, and 7 showed improved symptoms. These included family-focused therapy (FFT), family-focused therapy for clinical high-risk youth (FFT-CHR), family-aided assertive community treatment (FACT), and family-based interventions over a period of 15 weeks to 104 weeks. Only 1 naturalistic study that compared FCTM and TAU reported no change in symptoms even after 1 year of treatment. These studies supported the evidence for the positive effect of family intervention during early psychosis.

Additionally, the effect of combined omega supplementation with or without CBT with case management (CBCM) was evaluated. While the studies with only omega supplementation over <6 to 12 months reported significant improvements, the studies including a combination of omega-3 and CBCM over 12 months showed no significant differences in improvement. Moreover, the numbers of sessions were found to be directly proportional to the improvement in APS at 4 weeks; however, by month 3, this association reversed. The study suggested that participants might be better informed and describe their condition better showing new experiences were not revealed during the initial evaluations.

Both the studies evaluating integrated psychological therapy reported significant improvement upon intervention as well as in the control group. The study highlighted the positive effect of being married, living with the primary family, and cohabiting. Furthermore, individuals who are young and functioning well are also considered to benefit more from early intervention.

Of the NMDAR modulators studies, glycine showed improvement upon intervention, and in the study evaluating D-serine, both intervention and placebo groups

showed initial symptom reduction; however, while placebo reached the plateau by week 6, continuous improvements were seen in D-serine group. Concerning antipsychotics, treatment with aripiprazole at 7.1-10.7, 8-15, and 5-30 mg/day concentration showed significant improvements. Risperidone at 1-2 mg/day with CBT when compared with NBI showed similar improvement, whereas olanzapine at 5-15 mg/day showed improvement. However, the low dose was reportedly efficient for participants with less psychopathology yet accompanied by adverse events. The study attributed this result to the high percentage of the drug-naïve population. Single dose of 600 mg cannabidiol also reported improvements in CHR associated alterations in para-hippocampal, striatal, and midbrain function.

DISCUSSION

The present systematic review evaluated the effects of various treatments in reducing APS in CHR-P individuals. Cognitive remediation, antipsychotics, family-based therapy CBT, omega-3 supplementation, and NMDAR modulators were found inconclusive in providing significant and consistent improvement in APS. Adjunctive psychotropic medications, such as mood stabilizers are used for patients with schizophrenia.²⁴ In our review, one study reported that using mood stabilizer lithium at 450 mg/day had neuroprotective effects. Our negative results were in line with several other meta-analyses that reported lack of evidence of any specific intervention in reducing the risk of developing psychosis¹⁷ or that the treatments were better than others in improving APS.⁹ A previous meta-analysis showed no significant advantage of CBT, supportive therapy, family therapy, NBI, omega-3, risperidone plus CBT, and olanzapine in reducing APS at 6- and 12- month follow-up.⁹ While in our study, CBT was found to give mixed results in reducing APS compared with supported therapy or TAU at 6-18 month follow up, and only 2 studies reported significant reduction in symptoms as compared to the control group, a previous meta-analysis has reported a significant reduction in APS at 18-24 month follow-up compared with the controls.⁹

Furthermore, integrated psychological therapy showed similar improvements than the control group

treated with TAU or supportive therapy even at 3.5 years and 1-year follow-up, respectively. These results are consistent with previously published meta-analysis highlighting no significant decrease in APS compared with control care.⁹ However, the extent of patient participation was found to be a key factor for positive outcomes in most interventions, especially CBT, as some participants have reported the therapy as confrontational initially, but had positive opinion over time.²⁵ Also, many participants hesitate in discussing for the first time their unusual psychological experiences,²⁶ with most of them find disclosing these experiences difficult. This also emphasized the importance of therapeutic resilience, which depends on the relationship between the therapist and the participant, as a poor alliance can sometimes worsen the symptoms. Therefore, “meeting the person where they are at,” could be a more supportive approach to improve patient resilience and outcomes.^{27,28}

Among antipsychotics, aripiprazole showed significant improvement in symptoms; however, adverse events were observed in many cases, especially in drug naïve CHR-P individuals, and since the studies were nonblinded, the short-term improvements could be placebo effects. Aripiprazole is a dopamine system stabilizer; therefore, it should be prescribed for patients at imminent risk of psychosis, and its effect during prodromal phase is controversial.²⁹ Furthermore, olanzapine showed improvements in APS compared with the placebo groups, although weight gain was observed in the intervention group and the results were not significant. A previous meta-analysis has reported aripiprazole to be more acceptable than olanzapine at 12 months; however, the former study being a conference proceeding was excluded in this review.^{17,30} Therefore, no robust evidence was found supporting any specific intervention for the treatment of APS in CHR-P individuals.

The present study had several strengths, such as comprehensive evaluation of the effect of various interventions on CHR-P individuals and providing evidence-based inferences regarding the treatments for APS. However, the study had some limitations. First, since many databases were not explored for research articles and non-English articles were excluded, some

information could be missed. Second, some studies could have been missed due to unavailability of full-text articles as well as the exclusion of conference proceedings.

Nevertheless, duration of intervention and alliance with the therapist, as well as the presence of the drug-naïve population were key factors in determining the outcome of intervention. Psychiatric symptoms and syndromes are frequently observed in the general population and can sometimes precede, co-occur or follow psychotic symptoms, not necessarily having a causal connection. This could explain the negative findings about the value of psychological or biological intervention in APS treatment in CHR-P individuals.³¹

CONCLUSIONS

No robust evidence was found supporting any specific intervention for the treatment of APS in CHR-P individuals. Duration of intervention, alliance with the therapist, as well as the presence of drug-naïve population were key factors in determining the outcome of the intervention.

REFERENCES

1. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (“prodromal”) group. *Schizophr Res* 2003 Mar;60(1):21-32.
2. Mason O, Startup M, Halpin S, et al. Risk factors for transition to first episode psychosis among individuals with “at-risk mental states.” *Schizophr Res* 2004 Dec;71(2-3):227-37.
3. Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatr* 2008 Jan;65(1):28-37.
4. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, et al. Predicting psychosis: Meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatr* 2012 Mar;69(3):220-9.
5. Yung AR, Nelson B. The ultra-high risk concept-a review. *Canad J Psychiatr* 2013 Jan;58(1):5-12.
6. Hoch P, Polatin P. Pseudoneurotic forms of schizophrenia. *Psychiatric Quarterly* 1949 Apr;23(2):248-76.
7. Hoch PH, Cattell JP, Strahl MO, et al. The course and outcome of pseudoneurotic schizophrenia. *Am J Psychiatr* 1962 Aug;119:106-15.

8. Hoch PH, Cattell JP. The diagnosis of pseudoneurotic schizophrenia. *Psychiatric Quarterly* 1959 Jan;33:17-43.
9. Devoe DJ, Farris MS, Townes P, et al. Attenuated psychotic symptom interventions in youth at risk of psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry* 2019 Feb;13(1):3-17.
10. Addington J, Liu L, Perkins DO, et al. The role of cognition and social functioning as predictors in the transition to psychosis for youth with attenuated psychotic symptoms. *Schizophr Bull* 2017 Jan;43(1):57-63.
11. Cornblatt BA, Carrión RE, Auther A, et al. Psychosis prevention: A modified clinical high-risk perspective from the Recognition and Prevention (RAP) Program. *Am J Psychiatr* 2015 Oct;172(10):986-94.
12. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 2013 Jan;70(1):107-20.
13. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, et al. Mapping the onset of psychosis: The Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatr* 2005 Dec;39(11-12):964-71.
14. Chawla R. The psychosis-risk syndrome. In: *Handbook for Diagnosis and Follow-Up* Thomas McGlashan, Barbara Walsh & Scott Woods Oxford University Press, 2010, p. 256. *The Psychiatrist* 2011 Oct;35(10):400.
15. Braham A, Bannour AS, Ben Romdhane A, et al. Validation of the Arabic version of the Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS) in Tunisian adolescents and young adults. *Early Interv Psychiatry* 2014 May;8(2):147-54.
16. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Bonoldi I, et al. Prognosis of brief psychotic episodes: A meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016 Mar;73(3):211-20.
17. Davies C, Radua J, Cipriani A, et al. Efficacy and acceptability of interventions for attenuated positive psychotic symptoms in individuals at clinical high risk of psychosis: A network meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry* 2018;9:187.
18. Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ* 2015 Jan 2;349:g7647.
19. Karcher NR, Hua JPY, Kerns JG. Probabilistic category learning and striatal functional activation in psychosis risk. *Schizophr Bull* 2019 Mar 7;45(2):396-404.
20. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin M-C, et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch General Psychiatr* 2009 Jan;66(1):13-20.
21. Kotlicka-Antczak M, Pawelczyk T, Podgórski M, et al. Polish individuals with an at-risk mental state: demographic and clinical characteristics. *Early Interv Psychiatry* 2018 Jun;12(3):391-9.
22. Maurer K, Zink M, Rausch F, et al. The early recognition inventory ERIRAos assesses the entire spectrum of symptoms through the course of an at-risk mental state. *Early Interv Psychiatry* 2018 Apr;12(2):217-28.
23. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull* 2003;29(4):703-15.
24. Sim K, Yong KH, Chan YH, et al. Adjunctive mood stabilizer treatment for hospitalized schizophrenia patients: Asia psychotropic prescription study (2001-2008). *Int J Neuropsychopharmacol* 2011 Oct;14(9):1157-64.
25. Morberg Pain C, Chadwick P, Abba N. Clients' experience of case formulation in cognitive behaviour therapy for psychosis. *Br J Clin Psychol* 2008 Jun;47(Pt 2):127-38.
26. Byrne RE, Morrison AP. Young people at risk of psychosis: their subjective experiences of monitoring and cognitive behaviour therapy in the early detection and intervention evaluation 2 trial. *Psychology and psychotherapy: Theory, research and practice* 2014 Sep;87(3):357-71.
27. Hartmann JA, McGorry PD, Schmidt SJ, et al. Opening the black box of cognitive-behavioural case management in clients with ultra-high risk for psychosis. *Psychother Psychosomatic* 2017;86(5):292-9.
28. Goldsmith LP, Lewis SW, Dunn G, et al. Psychological treatments for early psychosis can be beneficial or harmful, depending on the therapeutic alliance: an instrumental variable analysis. *Psychol Med* 2015 Aug;45(11):2365-73.
29. Kobayashi H, Morita K, Takeshi K, et al. Effects of aripiprazole on insight and subjective experience in individuals with an at-risk mental state. *J Clin Psychopharmacol* 2009 Oct;29(5):421-5.
30. Bechdolf A, Müller H, Stützer H, et al. PREVENT: A randomized controlled trial for the prevention of first-episode psychosis comparing Cognitive-Behavior Therapy (CBT), clinical management, and aripiprazole combined, and clinical management and placebo combined. *Schizophr Bull* 2017 Mar;43(Suppl 1):S56-7.
31. Eaton WW, Regier DA, Locke BZ, et al. The epidemiologic catchment area program of the national institute of mental health. *Public Health Rep* 1981;96(4):319-25.

ROLE OF WHITE BLOOD CELLS, NEUTROPHIL AND C-REACTIVE PROTEINS AS INDICATOR OF SEVERITY OF DIABETIC FOOT SEPSIS AND TERMINATION OF ANTIBIOTIC ADMINISTRATION

دور تعداد كريات الدم البيضاء وتعداد العدلات ومستوى البروتين التفاعلي C
كمؤشرات على شدة الإنتان في حالات القدم السكرية
وكمشعرات لإنهاء المعالجة بالصادات الحيوية

Mubarak Idris Omer, MD; Seifeldin Ibrahim Mahadi, MD

Abubakr Hassan Widyatalla, MD; Mohamed Elmakki Ahmed, MS, FRCSI

د. مبارك ادريس عمر، د. سيف الدين ابراهيم مهدي، د. ابو بكر حسان وداعة الله، د. محمد المكي أحمد

ملخص البحث

هدف البحث: يلعب الإنتان دوراً رئيسياً في التئام الجرح والنتائج الملاحظة في حالات القدم السكرية. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم تعداد كريات الدم البيضاء، العدلات ومستوى البروتين التفاعلي C كمشعرات ترتبط بشدة الإنتان من جهة، وتوجه لإمكانية وقف العلاج بالمضادات الحيوية من جهة أخرى.

طرق البحث: أجريت هذه الدراسة المستعرضة المستقبلية في مركز جابر أبو العز بالخرطوم في السودان. أدرج خمسون مريضاً يعانون من إنتان حاد في القدم. تم تسجيل البيانات السريرية للحالات في الزيارة الأولى عند تظاهر الحالة، الزيارة الثانية بعد أسبوعين، ومن ثم في وقت التئام الجرح في الزيارة الثالثة. تم تصنيف الخصائص السريرية للحالة (الحمى، الإرهاق العام، العلامات الإنتانية الموضعية والتي تشمل التورم، الاحمرار، السخونة والإيلام) إلى أربع درجات (أ، ب، ج، د) وفقاً لشدة الإنتان. تم تحديد عدد كريات الدم البيضاء، تعداد العدلات ومستوى البروتين التفاعلي C في كل زيارة. تم جمع البيانات ومقارنة الخصائص المختلفة، كما تم تحديد الدلالة الإحصائية عند قيمة $p < 0.05$.

النتائج: كان متوسط أعمار المرضى في الدراسة 10 ± 59 سنة، نسبة الذكور للإناث 3: 1، فيما بلغ متوسط مدة الداء السكري 2 ± 10 سنوات. كان لدى 82% من المرضى قرحات الاعتلال العصبي. تم ربط مستويات كريات الدم البيضاء والعدلات ومستوى البروتين التفاعلي C مع درجات الإنتان (أ، ب، ج، د)، حيث كانت مستويات البروتين التفاعلي C بأعلى مستوى في الزيارة الأولى، بينما انخفضت تدريجياً في الزيارة الثانية للوصول إلى المستوى الطبيعي في الزيارة الثالثة ($p = 0.04$)، بينما كان تعداد كريات الدم البيضاء والعدلات أقل استجابةً.

الاستنتاجات: يمثل البروتين التفاعلي C مؤشراً جيداً على شدة الإنتان في حالات القدم السكرية، وواسماً جيداً خلال فترة المتابعة، من جهةٍ أخرى يساعد في التوجه لإمكانية إنهاء العلاج بالمضادات الحيوية.

*Mubarak Idris Omer, MD, Jabir Abu Eliz Diabetic Centre, Khartoum, Sudan.

*Seifeldin Ibrahim Mahadi, MD, Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Khartoum, Sudan. Jabir Abu Eliz Diabetic Centre, Khartoum, Sudan.

*Abubakr Hassan Widyatalla, MD, Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Khartoum, Sudan. Jabir Abu Eliz Diabetic Centre, Khartoum, Sudan.

*Mohamed Elmakki Ahmed, MS, FRCSI, Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Khartoum, Sudan. Jabir Abu Eliz Diabetic Centre, Khartoum, Sudan. E-mail: rasheid@usa.net

ABSTRACT

Objective: Sepsis has a major role in wound healing and outcome of diabetic foot. The aim of this study was to evaluate TWBCs, neutrophil and C-reactive protein level, as indicator of severity of sepsis and guide to stop antibiotic therapy.

Methods: This prospective cross-sectional study conducted in Jabir Abu Eliz Centre (JADC), Khartoum, Sudan. Fifty patients with acute foot sepsis were included. Clinical data was recorded in visits 1 at presentation, 2 after two weeks and 3 at the time of wound healing. The clinical features (fever, generalized fatigability and local foot signs: swelling, redness, hotness, tenderness) were categorized into grades (A, B, C, and D) according to the severity of sepsis. TWBC, neutrophils and CRP level were done in each visit. Data were collected and different characteristics were compared, statistically significant was defined when $p < 0.05$.

Results: The mean age was 59 ± 10 years, M:F ratio was 3:1. The mean duration of diabetes 10 ± 2 years. Eighty two percent of patients had neuropathic ulcers. Levels of TWBCs, neutrophils and CRP, grades of sepsis (A, B, C and D) were correlated, which revealed that CRP-level demonstrated the highest reading in visit 1, and dropped gradually in visit 2 to reach normal level in visit 3 ($p = 0.04$), while TWBCs and neutrophils results showed lesser response.

Conclusions: CRP is a good predictor of the severity of foot sepsis and effective follow-up marker. It may indicate termination of antibiotic therapy.

INTRODUCTION

Diabetes is associated with reduced polymorph nuclear leukocyte function, but also impaired humoral and cell-mediated immunity.¹ Both local and systemic inflammatory response to infection may be diminished in patients with peripheral neuropathy or arterial insufficiency.

Systemic symptoms and signs including fever, chills, hypotension and metabolic derangement (acidosis) may not be obvious. In diabetic patients, hyperglycemia reduces the activity of neutrophil and macrophage, the cells responsible for phagocytosis of bacteria and foreign

body in the initial inflammatory phase of healing.²

Elevation in leukocyte count and ESR rate is not always positive,³ but is often available and affordable in low-income countries. The ESR is frequently used to monitor the response to treatment of osteomyelitis.

C-reactive protein levels have been demonstrated to be elevated in diabetic foot ulceration. CRP level was determined to be the inflammatory marker with the highest discriminatory power in the discrimination of mildly IDFU.⁴ Other acute phase proteins, such as ferritin, alpha-1 antitrypsin, and haptoglobin are currently under investigation.⁵

Successful treatment of diabetic foot ulcers consists of addressing these three basic issues: debridement, infection control and offloading.

The aim of the study was to determine the most sensitive inflammatory markers TWBCs, CRP and neutrophils that predicts the severity of diabetic foot leg sepsis and the correlation between the inflammatory markers (TWBCs, CRP and neutrophils) with the clinical response and wound healing as graded by our local clinical grading structured in the study (A, B, C and D) of diabetic foot and leg sepsis, and whether that indicate termination of antibiotic treatment.

METHODS

This was a prospective observational study. Fifty patients with acute foot sepsis presenting to Jabir Abu Eliz Diabetic Center (JADC) in Khartoum were included, and were evaluated and graded into 4 categories according to the severity of the sepsis as shown in Table 1. Patients with ischemia as shown by Ankle/Brachial Index < 0.9 were excluded. The clinical grades (A, B, C and D) and inflammatory markers (TWBCs, CRP and neutrophils) were recorded in visit 1 on initial presentation. A similar assessment was done 2 weeks later in visit 2, and then when the ulcer completely or nearly healed (visit 3). In all 3 visits, clinical data and inflammatory markers (TWBCs, CRP and neutrophils) were recorded. This study has been approved by the ethical committee of JADC, all patients were consented to participate in the study.

Grade A	Grade B	Grade C	Grade D
Fever	Fatigability	Swelling	Swelling
Swelling	Swelling	Hotness	No hotness
Hotness	Hotness Tenderness	No tenderness	No fever
Tenderness	No fever	No fever	No fatigability
		No fatigability	No tenderness

Table 1. Clinical grades of diabetic foot sepsis, grade A the most advanced sepsis and grade D no sepsis.

Data analysis was done using a computer program Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 23, and analyzed using Student t test. The p-value was considered significant if less than 0.05.

RESULTS

Fifty patients with acute diabetic foot sepsis were studied. The mean age was 60±10 years, M: F was 3:1. The mean duration of diabetes was 10±3 years. Eighty two percent of the patients (n=41) had peripheral neuropathy using 10 g monofilament nylon.

Table 2 shows the good clinical response to therapy using the clinical grading (A, B, C, and D). In visit 1, clinical grading showed 46 patients as grade A, this number decreased gradually in visit 2. In visit 3, no patient with grade A was reported. In all patients the total white blood cells (TWBCs) and differential were done in visits 1, 2 and 3. There were 22 patients who showed elevated TWBCs per microliter (>11.000/uL) in visit 1. This dropped to 8 patients in visit 2 and only 2 patients in visit 3. The correlation between TWBCs count, clinical grades, showed clinically noticeable drop in the number of patients with elevated TWBCs count between visits 1 and 2 (p=0.06), and visit 1 and visit 3 (p=0.05). This consistently matched an improvement in clinical grades (A, B, C and D).

Visit	1	2	3
Grade A	46	0	0
Grade B	4	44	0
Grade C	0	5	3
Grade D	0	1	47

Table 2. Clinical grades with number of patients in each grade in each visit.

The clinical grade shows response to the treatment with only 13 patients with grade B in visit 2, and one patient with grade C in visit 3. The p-value between visit 1 and 2 was 0.07, and between visit 1 and 3 was 0.05, Table 3.

Visits	Grades	TWBC +	CRP +	Neutrophil +
1	A	22	50	19
2	B	8	23	13
3	C	2	0	1
p-value V ₍₁₎ -V ₍₂₎		0.06	0.04	0.07
p-value V ₍₁₎ -V ₍₃₎		0.05	0.01	0.05

Table 3. Correlations between TWBC, neutrophils and CRP and the clinical grades in all visits.

In Table 4, CRP correlated with grade in visit 1, CRP recorded all 50 patients had the worst results with grade A. It dropped in visit 2 in response to treatment to 23 patients with grade B (p-value=0.04). In the third visit, all patients had clean ulcer and had normal CRP levels, (p-value=0.01). Twelve out of 50 patients (24%) had CRP level more than 5 mg/dl and less than 30 mg/dl, although their clinical grades ranged between A and B. There were 21 patients (42%) who had a CRP level of more than 100 mg/dl and all of them had a clinical grade A.

CRP level in visit (1)	Clinical grade in visit (1)	
	A	B
<30 mg/dl	8	4
30-100 mg/dl	17	0
>100 mg/dl	21	0

TWBCs-normal level 4000-11000/mm³, Neutrophil-normal level 40-70%, CRP-normal level <5 mg/dl, + means that levels above normal.

Table 4. The correlation between the different CRP levels with the clinical grades.

DISCUSSION

Infection represents the presence of an inflammatory response and tissue injury due to the interaction of the host with multiplying bacteria. The interaction spectrum is a consequence of the variability in these interactions. Diabetes, because of its effect on the vascular, neurological, and immune system, can compromise the local and systematic response to infection, potentially masking the typical clinical features and hindering diagnosis.

There were many studies about the diagnostic value of several inflammatory markers in diabetic foot sepsis, like C-reactive protein, procalcitonin, Erythrocyte sedimentation rate, white blood cells and interleukins and fibrinogen.⁶ The clinical grades (A, B, C and D) of sepsis were the parameters that assessed and judged the change in the degree of sepsis in this study. It could essentially determine the role of antibiotics administration during management according to the stage of the diabetic foot sepsis.

In diabetics, the best inflammatory response to injury or infection may be reduced because of impaired leukocyte function, vascular disease, and neuropathy.⁷ Thus the classical signs of redness, hotness, tenderness and swelling associated with infection may be absent. When signs were misleading blood tests were used to help in diagnoses. However, blood tests whose results can suggest infection (elevation in leukocyte count and erythrocyte sedimentation rate) often yield falsely normal results.⁷ John. D et al. reported that there is a phagocytic defect in whole blood from diabetic patients with poorly control disease,⁸ Blanko Fc. reported bacterial dissemination may be further exacerbated by the functional defect in neutrophil and macrophage bacterial mechanism described in diabetic host.¹

Leichter et al. reviewed laboratory data in a large series of diabetic patients with serious pedal infection and he reported that the mean WBCs count of 9.700/mm³.⁹ Similarly, several studies reported about 50% of patients with diabetic foot infection had WBCs count under 10,000/mm³.^{10,11}

Gibons and Eliopoulos have documented the absence of fever, chills, or leukocytosis in two third of their patients.¹² In our study, we found that 44% of patients (n=12) who presented with acute foot sepsis in visit 1, had an elevated TWBCs count (>11,000). The differential WBCs count revealed that 38% (n=19) had elevated neutrophils count.

A normal TWBCs and differential (neutrophils) should not deter the physician from taking appropriate action to mitigate the progression of potentially limb-threatening pedal infection.¹³ However, we observed a clinically significant decrease in the WBCs count in response to treatment consistent with an improvement in the clinical grades. This may indicate the importance of serial WBCs count reading as a follow up tool to assess the response to treatment. Some authors imply that shifting the antibiotics therapy from parenteral to oral route should be initiated if the signs and symptoms of infection are clearly responding to treatment (resolution of the local and systemic manifestations of infection and improvement in the WBCs count).¹⁴

Human C-reactive protein (CRP) is the classical acute phase reactant, the circulating concentration of which rises rapidly and extensively in a cytokine-mediated response to tissue injury, infection, and inflammation.¹⁵ Gitta Pancer et al. studied septic patients with systematic inflammatory response, and they concluded that CRP is a sensitive indicator that can confirm the response of early sepsis in conjunction with established clinical parameters providing greater diagnoses efficiency.¹⁶ CRP is nearly always elevated in diabetic foot infection and is a valuable guide to the severity of sepsis.^{17,18}

Consistent with the published literature, our study showed that CRP has proven to be a good test in the diagnoses and follow up of the serious diabetic foot infection. All our patients at their initial presentation with severe foot sepsis Grade A had shown an elevated CRP level. There was also significant decrease in the level of CRP between visits 1-2 and visits 1-3, consistent with an improvement in the clinical Grades.

Another significant indicator is the procalcitonin levels (using cut-off values of 17 mg/L and 0.08 ng/ml,

respectively) correlated more accurately with clinical evidence of sepsis than levels of TWBCs and CRP, ESR.¹⁹ Oliveira compared procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotics therapy in sepsis. He randomized ninety-four patients in the two groups and he concluded that C-reactive protein is as useful as procalcitonin in reducing antibiotics use in septic patients.²⁰ Concerning the level of C-reactive protein of our patients at the time of their initial presentation with acute severe sepsis there was a market variation. Twelve patients out of 50 patients (24%) had CRP level more than 5 mg/dl and less than 30 mg/dl, although their clinical grades ranged between A and B. There were 21 patients (42%) who had a CRP level of more than 100 mg/dl, and all of them had a clinical grade of A. These variations in the level of CRP readings could be attributed to the severity of sepsis. However, there are many other factors that affect the level of CRP. The factors that increase CRP level include male gender, age, cigarette smoking, obesity, hyperlipidemia and cardiovascular diseases.^{21,22}

CONCLUSIONS

There are many factors that may reduce blood CRP levels and these include vitamin E and C, anti-inflammatory drugs, and anti-oxidant supplements.²³ Interpreting the results of our study, WBCs count, differential count and C-reactive protein level should always be done in all patients presenting with symptoms and signs of diabetic foot sepsis. CRP is more sensitive than WBCs count to establish the diagnoses of diabetic foot sepsis; however both of them are helpful as follow up tools to assess the response to treatment and guide the antibiotic therapy. WBCs count in conjunction with the clinical grade are useful to decide switching the treatment from the parenteral to oral route. The decision to terminate antibiotic therapy can be done when CRP level returns to normal and the patient clinical condition normal.

ACKNOWLEDGEMENT

We acknowledge the input of Dr. Mahadi Shamat in Arabic translation of the abstract.

REFERENCES

1. *Blanko FC, Bianco MV, Meikle V, et al. Increase interleukin 17 expression is associated with pathology in bovine model of tuberculosis. Tuberculosis 2011;91;57-63.*
2. *Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, et al. The global burden of diabetic foot disease. Lancet 2005;366(9498):1719-24.*
3. *Ingram JR, Cawley S, Coulman E. Levels of wound calprotectin and other inflammatory biomarkers aid in deciding which patients with a diabetic foot ulcer need antibiotic therapy (INDUCE study). Diabet Med 2018 Feb;35(2):255-61.*
4. *Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis 2012;54:132-73.*
5. *Charlie-Silva I, Klein A, Gomes JMM, et al. Acute-phase proteins during inflammatory reaction by bacterial infection: Fish-model. Sci Rep 2019 Mar;9(1):4776.*
6. *Korkmaz P, Koçak H, Onbaşı K, et al. The role of serum procalcitonin, interleukin-6, and fibrinogen levels in differential diagnosis of diabetic foot ulcer infection. J Diabetes Res 2018;2018:7104352.*
7. *Nolan CM, Beaty HN, Bagdade JD. Further characterization of the impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. Diabetes 1978;27(9):889-94.*
8. *Bagdade JD, Root R. Impaired leukocytes function in patients with poorly controlled diabetes. Diabetes 1974 Jan;23(1):9-15.*
9. *Leichter SE, Allweiss P, Harly J, et al. Management of diabetic foot medscape clinical characteristics of diabetic patients with serious pedal infection. Metabolism 1998;27:22-34.*
10. *Armstrong DG, Lavery LA, Ashry H, et al. Leukocytosis in a poorly indicated of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. J Foot Ankle Surg 1996;35:280.*
11. *Enroth M, Apelavist J, Stenström A. Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infection. Foot Ankle Int 1997 Nov;18(11):716-22.*
12. *Gibbons GW, Eliopoulos GM. Infection of the diabetic foot. Management of diabetic foot problem. In:*

- Kazak GP, Hoar CS, Jr, Robobthan JI, et al, editors. Philadelphia, WB Saunders. co. 1984.
13. Wukich DK, Armstrong DG, Attinger CE, et al. Inpatient management of diabetic foot disorders: a clinical guide. *Diabetes Care* 2013;36(9):2862-71.
 14. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* 1999 Feb;7(2):169-77.
 15. Wang HE, Shapiro NI, Safford MM, et al. High-sensitivity C-reactive protein and risk of sepsis. *PloS One* 2013;8(7):e69232.
 16. Pancer G, Engelman E, Hoque F, et al. C-reactive protein for the enhanced evaluation of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Open Clin Chem J* 2011;4:1-9.
 17. Williams DT, Hilton JR, Harding KG. Diagnosing foot infection in diabetes. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 2):S83-6.
 18. Dzieciuchowicz L, Kruszyna L, Krasieński Z, et al. Monitoring of systematic inflammatory response in diabetic patients with deep foot infection treated with negative pressure wound therapy. *Foot Ankle Int* 2012 Oct;33(10):832-7.
 19. Velissaris D, Pantzaris ND, Platanaki C, et al. Procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in diabetic foot infection. A current literature review. *Rom J Intern Med* 2018 Mar;56(1):3-8.
 20. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: A randomized trial. *Crit Care Med* 2013;41(10):2336-43.
 21. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol* 2018;9:754.
 22. Tonstad S, Cowan JL. C-reactive protein as a predictor of disease in smokers and former smokers: A review. *Int J Clin Pract* 2009 Nov;63(11):1634-41.
 23. Gawron-Skarbek A, Guligowska A, Prymont-Przymińska A, et al. Dietary vitamin C, E and β -Carotene intake does not significantly affect plasma or salivary antioxidant indices and salivary C-reactive protein in older subjects. *Nutrients* 2017 Jul;9(7):729.

KNOWLEDGE ABOUT BASIC LIFE SUPPORT (BLS) AMONG HEALTH CARE WORKERS IN DHAMAR, YEMEN

تقييم المعرفة بمبادئ الإنعاش الحياتي الأساسي
لدى العاملين بالرعاية الصحية في محافظة ذمار، اليمن

Mohammed Kassim Salah, MD; Abdul Salam Mohamed Al Mokdad, MD

Hussain Mohammed Aljarmouzi, MD; Omar Yahya Al-Ashmali, MD

د. محمد قاسم صلاح، د. عبد السلام محمد المقداد، د. حسين محمد الجرْموزي، د. عمر يحيى العشملي

ملخص البحث

هدف البحث: يعتبر القيام بالإنعاش الحياتي (BLS) بالطريقة المثلى أمراً بالغ الأهمية في تحديد نتائج حالات السكتة القلبية المفاجئة والحالات الرضية. هدفت هذه الدراسة إلى تقييم المعرفة بالإنعاش الحياتي الأساسي لدى العاملين في مجال الرعاية الصحية في محافظة ذمار في اليمن. **طرق البحث:** أجريت دراسة مقطعية مستعرضة متعددة المراكز لمدة 6 أشهر شملت 149 من العاملين في مجال الرعاية الصحية. تم جمع البيانات من خلال استبيان خاص وفقاً لإرشادات جمعية القلب الأمريكية (AHA)/مجلس الإنعاش الأوروبي (ERC) لعام 2015. تم تصميم هذا الاستبيان الذاتي التفسير المكون من 24 سؤالاً لتقييم ومقارنة معرفة المشاركين في موضوع الإنعاش الحياتي الأساسي وتألف الاستبيان من مجالين رئيسيين: البيانات السكانية (الديموغرافية) (4 أسئلة) والمعرفة بالإنعاش الحياتي الأساسي (20 سؤال). تم إجراء مقارنات بين الخصائص الديموغرافية، التعليم والتدريب السابق في الإنعاش الحياتي الأساسي وتأثيرها على متوسط درجة المعرفة، كما تم اختبار الإحصائيات بواسطة اختبارات t للعينات المستقلة واختبار (Postleven).

النتائج: لوحظ من بين 149 من الذين تم استجوابهم حصول 97 (بنسبة 65%) على درجة المعرفة بالإنعاش الحياتي الأساسي بنسبة 50% على الأقل، بما يتوافق مع المعرفة الكافية بالإنعاش الحياتي الأساسي، وحصول 52 (بنسبة 35%) على درجة معرفة بالإنعاش الحياتي الأساسي بواقع أقل من 50%، وهو ما يقابل عدم كفاية المعرفة بموضوع الإنعاش الحياتي الأساسي، كان إجمالي متوسط درجة المعرفة بالإنعاش الحياتي الأساسي 53.12% في نطاق من 0-100 بانحراف معياري 15.58. إحصائياً وجد أن متوسط الدرجات بين المشاركين الذكور والإناث غير مختلف بشكل كبير، كما كان متوسط الدرجة بين المشاركين الذين سبق لهم التدريب في الإنعاش الحياتي الأساسي وأولئك الذين لم يتلقوا أي تدريب سابق في الإنعاش الحياتي الأساسي غير هام من الناحية الإحصائية. من ناحية أخرى، كان متوسط الدرجات في المشاركين الذين ينتمون إلى مجال الطب أعلى وبشكل ملحوظ من المشاركين الذين ينتمون إلى مجال التمريض.

الاستنتاجات: كان انتشار دورات الإنعاش الحياتي الأساسي المنظمة منخفضاً بين العاملين في مجال الرعاية الصحية. علاوةً على ذلك، لم يكن هناك ارتباط بين هذه الدورات والوصول للمعرفة الكافية حول الإنعاش الحياتي الأساسي. لذلك يوصى باعتماد برنامج صارم عالي الجودة للتدريب في مجال الإنعاش الحياتي الأساسي في المناهج الجامعية والعمل على التدريب المنظم للإنعاش الحياتي الأساسي لدى العاملين في مجال الرعاية الصحية، جنباً إلى جنب مع إعادة تقييم منظمة على طول المسار الوظيفي للمهنيين الصحيين.

*Mohammed Kassim Salah, MD, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Thamar University, Dhamar, Yemen.

*Abdul Salam Mohamed Al Mokdad, MD, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Thamar University, Dhamar, Yemen.

*Hussain Mohammed Aljarmouzi, MD, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Thamar University, Dhamar, Yemen.

*Omar Yahya Al-Ashmali, MD, Department of Pediatrics, Al-Wahdah Teaching Hospital, Thamar University, Ma'abar City, Dhamar, Yemen.

E-mail: oashmalie@gmail.com

ABSTRACT

Objective: *Appropriate BLS is crucial for outcomes of sudden cardiac arrest and traumatic cases. This study aimed at evaluation of knowledge of BLS among health care workers in Dhamar governerate, Yemen.*

Methods: *A 6-month multi-centre cross sectional study was conducted and included 149 health care workers. Data were collected through a questionnaire, which is according to current American Heart Association (AHA)/European Resuscitation Council (ERC) guidelines of 2015. This self-explanatory questionnaire of 24 questions was designed to assess and compare the knowledge of BLS by the participants and consisted of two main domains: demography (composed of 4 questions) and knowledge of BLS (composed of 20 questions). Comparisons of the characteristics of demographic domains-gender, qualification and previous training in BLS in terms of the mean score of knowledge were considered, and statistically tested by independent-samples t-tests post Leven's tests.*

Results: *Of the 149 respondents, 97 had BLS knowledge score of at least 50% mark, corresponding to adequate knowledge about BLS and 52 had BLS knowledge score of less than 50% mark, corresponding to inadequate knowledge about BLS. The total mean score of BLS knowledge were 53.12 in the setting of range of 0-100 with standard deviation of 15.58. Statistically, the mean score among males and females participants was found to be insignificantly different, as was the mean score among participants who had ever had prevoius training in BLS and those who had never had any previous training in BLS. On the other hand, the mean score in participants who belong to medicine field was significantly higher than that in participants who belong to nursing field.*

Conclusions: *Prevalence of programmed BLS courses was low among health care workers. Moreover, there was no inadequate knowledge about BLS. Therefore, a high-quality strict accreditation program of BLS to the undergraduate curriculum and structured training of BLS for health care workers, along with regular reassessments throughout the career of the health professionals is recommended.*

INTRODUCTION

Cardiac arrest is a life-threatening event that accounts for 15% of the global mortality and is more common among individuals with a pre-existing cardiovascular condition.^{1,2} With respect to acute coronary syndrome in Yemen, the overall in-hospital mortality is 8.6%,³ much higher when compared with the overall mortality in Gulf,³ which was 4.6%.³ The emergency management of cardiacarrest involves a series of simple maneuvers, known as basic life support (BLS).⁴ These maneuvers include recognizing the signs of sudden cardiac arrest, heart attack, stroke and foreign-body airway obstruction, cardiopulmonary resuscitation (CPR), and defibrillation with an automated external defibrillator (AED).^{5,6} These simple skills which a trained BLS provider should acquire, can reduce the high mortality rate associated with cardiac arrest in patients with cardiovascular disease.⁷

Cardiac arrest is an important acute emergency situation both within and outside the hospital set ups and carries a high level of mortality risk. However; if early basic life support (BLS) cardiopulmonary resuscitation (CPR) is initiated; the survival rate can be substantially improved.⁸ Up to 25% of out-of-hospital sudden cardiac arrests occur in individuals who were asymptomatic before to the event.⁹ Without treatment the cardiac arrest survival rate decline by 5.5% per minute.¹⁰ Globally, about 92% out-of-hospital cardiac arrest subjects lose their lives due to limited availability of CPR facilities.¹¹

Several studies have assessed awareness, attitude and knowledge of BLS among health care professionals in different countries. However; similar data in Yemen are lacking. Therefore, we conducted this cross-sectional study among health care workers to assess knowledge of BLS in Yemen.

METHODS

The study was performed in Dhamar governerate. The study was performed among a total 149 graduated health care professionals, including graduated doctors

and nurses. The study was performed during the period from May 2019 to November 2019. This was a cross-sectional study conducted in Dhamar governate, Yemen. Healthcare workers who work at various hospitals participated in the study.

Statistical methods: Data were analyzed using statistical package for social science (SPSS), version 21, windows 10 system. Continuous variables (age and knowledge of BLS) and discreptive ones (faculty, gender and previous training in BLS) were presented as mean and standard deviation and frequency and percentage, respectively. Data were collected through a questionnaire, which is according to current AHA/ERC guidelines of 2015. A self-explanatory questionnaire of 24 questions was designed to assess and compare the knowledge of BLS by the participants and consisted of two main domains: demography (composed of 4 questions) and knowledge of BLS (composed of 20 questions). A score range of 0-100 was set for knowledge of BLS, with scores of 5 and 0 were set for correct and incorrect answers to each question, respectively. Confidence intervals for the mean score of knowledge of BLS were calculated.

In the setting of confidence level of 95%, margin of error of 8%, population variance of 100 (for mean score of BLS knowledge), power of 80% and hypothesis of no difference; the minimal required sample size would be 149. On the other hand, the comparisons of the characteristics of demographic domains-gender, faculty and previous training in BLS in terms of the mean score of knowledge were considered and statistically tested by independent samples t-tests post-Leven's tests.

RESULTS

Out of 200 subjects, 149 completed the questionnaire with response rate of (74.5%). All of the 149 responses

received were complete, so no responses were excluded from the study. Finally; 149 complete responses were selected for the final statistical analysis. Of the 149 respondents; 94 (63%) were males; 55 (37%) were females; 93 (62.146%) were belonging to nursing field, 56 (37.58%) were belonging to medicine field. Furthermore, only 47 (30%) were previously trained in BLS, the rest 102 (70%) did not receive BLS training.

Table 1 displays the distribution of the adequacy of BLS knowledge. Out of the 149 respondents, 97 (65%) had at least 50% of correct BLS knowledge, while the remaining 52 (35%) scored less than 50%. However; no respondent achieved full mark. As shown in Table 2, the lowest score of the correct answers about BLS-assessing questions were attained in questions 3, 5, 8, and those related to CPR in neonates, infants and children.

Tables 3 displays comparison of participants previously trained and those not previously trained in BLS, in terms of mean score of BLS knowledge. The total mean score of BLS knowledge were 53.12, in the setting of range of 0-100 with standard deviation of 15.58. Statistically; the mean score between males and females participants was found to be non-significantly different, so was the mean score among participants who had ever had previous training in BLS and those who had never had any previous training in BLS. On the other hand, the mean score in participants who belong to medicine field was significantly slightly higher than that in participants who belong to nursing field.

DISCUSSION

In our study, majority of participants had adequate knowledge of BLS about BLS, and the mean score about knowledge of BLS was accepted (mean score= 53.12±15.58). These finding are comparable to a study conducted in KSA, by Shahabe A. Saquib et al, in which

Fair knowledge of BLS			Poor knowledge of BLS		
Frequency	Proportion (%)	Confidence interval	Frequency	Proportion (%)	Confidence interval
97	65	57.35 - 72.65	52	35	27.35 - 42.6

Table 1. Distribution of knowledge of BLS.

N	Question	Correct answer	Frequency (%)
1	What is the abbreviation of BLS?	Basic life support	(81) 120
2	When you find someone unresponsive in the middle of the road, what will be your first response? (Note :You are alone there)	Look for safety	88 (59)
3	If you confirmed somebody is not responding to you even after shaking and shouting at him, what will be your immediate action?	Activate EMS	72 (48)
4	What is the location for chest compression?	Middle of the chest	104 (70)
5	What is the location for chest compression in infants?	One finger breadth below the nipple line	66 (44)
6	If you do not want to give mouth-to-mouth CPR, the following can be done except	No CPR	90 (60)
7	How do you give rescue breathing in infants?	Mouth-to-mouth and nose	82 (55)
8	Depth of compression in adults during CPR?	1-1.5 inches	56 (38)
9	Depth of compression in children during CPR?	One-half to one-third depth of chest	19 (13)
10	Depth of compression in neonates during CPR?	1.5 -2 inches	31 (21)
11	Rate of chest compression in adults and children during CPR is	100/min	73 (49)
12	Ratio of CPR, single rescuer in adult is	30:2	116 (78)
13	In a newborn, the chest compression and ventilation ratio is	3:1	22 (15)
14	What does abbreviation AED stand for?	Automated external defibrillator	92 (62)
15	What does abbreviation EMS stand for?	Emergency medical services	94 (63)
16	If you and your friend are having food in a canteen and suddenly your friend started expressing symptoms of choking, what will be your first response?	Give abdominal thrusts	75 (50)
17	You are witnessing an infant who suddenly started choking while he was playing with the toy, you have confirmed that he is unable to cry (or) cough, what will be your first response?	Back blows and chest compression of five cycles each then open the mouth and remove foreign body when it is seen	105 (70)
18	You are witnessing an adult unresponsive victim who has been submerged in fresh water and just removed from it. He has spontaneous breathing, but he is unresponsive. What is the first step?	Keep him in recovery position	63 (42)
19	You noticed that your colleague has suddenly developed slurring of speech and weakness of right upper limb. Which one of the following can be done?	Possibly stroke, he may require thrombolysis and hence activate emergency medical services	91 (61)
20	A 50-year-old gentleman with retrosternal chest discomfort, profuse sweating and vomiting. What is next?	Probably myocardial infarction, hence activate EMS, give aspirin tablet and allow him to rest	124 (83)

Table 2. Responses to BLS knowledge questions.

Knowledge score	Previously trained in BLS (n=47)		Not previously trained in BLS (n=102)		p-value*
	Mean	SD	Mean	SD	
	55.32	13.039	52.11	16.582	0.204 NS

* p-value by independent samples t-test, post Levene's test for equality of variances. NS statistically non-significant.

Table 3. Distribution of mean knowledge of BLS among previously trained and non-trained participants.

the mean score about knowledge of BLS was 4.02 ± 1.56 with a score range of 0-7.²⁶ In contrast, the participants in other studies from Pakistan,¹² and India,¹³ had inadequate BLS knowledge percentages of 58.3% and 84.8%, respectively.

Comparison of knowledge of BLS between the male and female participants, in the present study and similar previous ones,²⁶ revealed no significance difference. Our study found that extremely adequate BLS knowledge of very good or higher score was not reached at all; similarly, just less than 2% and 4% of the participants of studies conducted in Pakistan¹² and Kerala¹⁴ respectively were able to exceed BLS knowledge score of 80%. In the present study, medical participants had significantly high knowledge of BLS in comparison with nurses. This is supported by previous literature,¹² in which mean knowledge of doctors and nurses were 53.5 ± 14.2 and 38.4 ± 15 , respectively.

Also, the present study showed that there was no significant difference of BLS knowledge between participants who had had previous training in BLS and those who were never trained, as opposed to findings from the literature.¹⁶⁻¹⁸ Inappropriate training of BLS and/or lack of retention of knowledge about BLS was the possible reason for absence of association.

Finally, multiple factors are responsible for the disappointing inadequate knowledge about BLS in our survey. Such factors which restrict the health care professionals from receiving regular BLS training are compelling.¹² Hectic residency schedules and scarcity of resources act as a major barrier.¹² Lack of passion to learn resuscitation during internship and residency training, limited number of BLS programs being offered, lack of assessment tools following a training course, decreased encounter with relevant patients, difficulty in retaining the knowledge and increasing number knowledge of

BLS.¹² A study demonstrate that cardiopulmonary arrest can occur in some of emergency cases in dental practice if they are not managed properly.¹⁹

Starc et al. demonstrated how first year medical students had satisfactory BLS skills when assessed shortly after a course, thereby allowing the deduction that the more earlier the training, the greater the skillfulness.²⁰ To achieve persistent expertise in this skill, there is great need for refresher training courses and not just to rely on the single mandatory BLS course taken once at graduation. Regrettably, this is the case in our Country where post-graduation career lacks any of such comprehensive courses which can refresh BLS skills.¹²

Hence, BLS training should be made compulsory and must be included in the curriculum of all undergraduate and post graduate training schools,²¹ as appropriate training of BLS improves survival rates following resuscitation of cardiac arrest patients,²² and are essential for the betterment of CPR outcomes.¹² It has been shown in many studies that knowledge and skills of CPR performance decrease in the following 6 months after training,^{23,24} however; the performance improves when health care workers including nurses are retrained in the same way.²⁵ While adequate knowledge of CPR has been correlated with better performance, some studies have found that correct execution may be more dependent on regular practice through motor skills than on retention.¹²

CONCLUSIONS

Our study found that the knowledge of BLS among graduated health care workers at various hospitals of in Dhamar governorate was inadequate due to the lack of previous training in BLS. Therefore, we recommend a strict accreditation program of BLS to the undergraduate

curriculum and structured training of BLS for health care workers, along with regular reassessments throughout the career of the health professionals.

REFERENCES

1. Ning H, Mehrotra S, Goldberger JJ, et al. Lifetime risk for sudden cardiac death in the community. *J Am Heart Assoc* 2016;5(7):e002398.
2. Pundalika D, Narayan R, Biradar SV, et al. Assessment of knowledge and attitude about basic life support among dental interns and postgraduate students in Bangalore city, India. *World J Emerg Med* 2015;6(2):118-22.
3. Ahmed A, Abdulwahab A, Hesham A, et al. Clinical presentation, management and outcome of acute coronary syndrome in Yemen: Data from Gulf race-02 registry. *Heart Views* 2013;14:159-64.
4. Tipa RO, Bobirnac G. Importance of basic life support training for first and second year medical students: A personal statement. *J Med Life* 2010;3(4):465-7.
5. Qassim A. Basic life support knowledge of healthcare students and professionals in the Qassim University. *Int J Health Sci* 2014;8(2).
6. Chandrasekaran S, Kumar S, Bhat SA, et al. Awareness of basic life support among medical, dental, nursing students and doctors. *Ind J Anesth.* 2010;54(2):121-6.
7. Ghanemi E, Elgazar M, Oweda Kh, et al. Awareness of basic life support among Egyptian medical students; A cross-sectional study. *Emergency* 2018;6(1):e36.
8. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics, 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:e38-e360.
9. Sarah N. Awareness of basic life support among medical and nursing students at Tabuk University. *Basic Res J Med Clin Scien* 2016;5(3):53-7.
10. Zaheer H, Haque Z. Students' corner awareness about BLS (CPR) among medical students: Status and requirements. *J Pakist Med Assoc* 2009;59(1):57-9.
11. Aroor AR, Saya RP, Attar NR, et al. Awareness about basic life support and emergency medical services and its associated factors among students in a tertiary care hospital in South India. *J Emerg Trauma Shock* 2014;7(3):166.
12. Babar I, Ibrahim Z, Shared Khan M, et al. Current state of knowledge of basic life support in health professionals of the largest city in Pakistan. *BMC Health Serv Res* 2019;19(1):865.
13. Chandrasekaran S, Kumar S, Bhat SA. Awareness of basic life support among medical, dental, nursing students and doctors. *Indian J Anaesth* 2010;54(2):121-9.
14. Nambiar M, Nedungalaparambil NM, Aslesh OP. Is current training in basic and advanced cardiac life support (BLS & ACLS) effective? A study of BLS & ACLS knowledge amongst healthcare professionals of North-Kerala. *World J Emerg Med* 2016;7(4):263.
15. Avabratha KS, Bhagyalakshmi K, Puranik G, et al. A study of the knowledge of resuscitation among interns. *Al Ameen J Med Sci* 2012;5(2):152-6.
16. Chaudhary A, Parikh H, Dave V. Current scenario: knowledge of basic life support in medical college. *Natl J Med Res* 2011;1(2):80-2.
17. Abbas A, Bukhari SI, Ahmad F. Knowledge of first aid and basic life support amongst medical students: A comparison between trained and un-trained students. *JPMA* 2011;61(6):613-6.
18. Jiang YB, Wang ZG, Huang X, et al. The influence of elective course of emergency treatment for medical students on the cultivation of first aid knowledge and skill of cardiopulmonary resuscitation. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2008;20(9):571-3.
19. Malamed SF. *Medical emergencies in the dental office.* ed. St Louis: Mosby; 2000.
20. Starc B, Pečan M. Training of medical students in resuscitation at the University of Ljubljana. *Resuscitation* 1996;32(1):19-22.
21. Steen PA, Kramer-Johansen J. Improving cardiopulmonary resuscitation quality to ensure survival. *Curr Opin Crit Care* 2008;14(3):299-304.
22. Sodhi K, Singla MK, Shrivastava A. Impact of advanced cardiac life support training program on the outcome of cardiopulmonary resuscitation in a tertiary care hospital. *Indian J Crit Care Med* 2011;15(4):209.
23. Kardong-Edgren S, Adamson KA. BSN medical-surgical student ability to perform CPR in a simulation: recommendations and implications. *Clin Simul Nurs* 2009;5(2):e79-83.
24. Passali C, Pantazopoulos I, Dontas I, et al. Evaluation of nurses' and doctors' knowledge of basic and advanced life support resuscitation guidelines. *Nurse Educ Pract* 2011;11(6):365-9.

25. Nolan JP, Hazinski MF, Billi JE, et al. Part 1: executive summary: International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2010;81(1):e1-25.
26. Shahabe AS. Knowledge and Attitude about basic life support and emergency medical services amongst healthcare interns in University Hospitals: A cross-sectional study. *Emerg Med Int* 2019;2019:9342892.

A CASE OF CAESAREAN SECTION SCAR PREGNANCY AFTER AN INTRA UTERINE CONTRACEPTIVE DEVICE INSERTION MANAGED BY METHOTREXATE INJECTION AND HYSTEROSCOPIC REMOVAL OF THE INTRA UTERINE CONTRACEPTIVE DEVICE AND THE COLLAPSED GESTATIONAL SAC

حالة حمل هاجر في ندبة القيصرية عقب استعمال اللولب الرحمي لمنع الحمل عولجت بعقار methotrexate ثم إزالة الحمل واللولب عن طريق منظار الرحم

Nemat Abdulrahman Abduljabbar AlBeirut, MD; Maryam Khalid Jasim, MD

د. نعمات عبد الرحمن عبد الجبار البيروتي، د. مريم خالد جاسم

ملخص الحالة

يعتبر الحمل الهاجر في ندبة القيصرية نوع من أنواع الحمل خارج الرحم النادر الحدوث. ويمثل حالة خطيرة مهددة للحياة بسبب احتمال حدوث تمزق ونزف في ندبة العملية القيصرية. أما في حالة استمرار هذا الحمل لعمر أكثر تقدماً فهناك احتمال لا يقل خطورة وهو حدوث المشيمة الملتصقة وما لها من تبعات. نقدم في هذا التقرير إحدى حالات الحمل الهاجر في ندبة القيصرية لسيدة شابة حملت بعد عمليتها القيصرية الخامسة بالرغم من استعمالها للولب الرحمي. تمت معالجة الحالة بعقار الميثوتريكسات ولكن الحمل لم يتم اجهاضه تلقائياً. بقيت المريضة تعاني من آلام ونزف مستمر مما استدعى إزالة الحمل وكذلك اللولب الرحمي بواسطة منظار الرحم. يسعى هذا التقرير إلى تسليط الضوء على أساليب معالجة الحمل الهاجر وكيف أنه إجمالاً قد يحتاج إلى تداخلات طبية وجراحية متعددة.

ABSTRACT

Caesarean section scar pregnancy (CSP), is a form of ectopic pregnancy where the gestational sac is embedded in the site of the previous caesarean section scar. It is considered a potentially dangerous condition as it may cause life-threatening bleeding or if it persists, it may lead to increasing morbidity and even mortality from a pathologically adherent placenta. The treatment of CSP may vary based on each individual case. However, early diagnosis using high index of suspicion in selected cases and early management of

each of these cases are of the utmost importance to prevent potential complications. We present a case of early diagnosed CSP conceived shortly after insertion of an intrauterine contraceptive copper device (IUCD), just four months following the patient's 5th caesarean section. The case was managed by systemic methotrexate outside our institution; however, the pregnancy and the device were not expelled and remained attached to the scar for another six weeks, causing the patient pain and ongoing bleeding. Hysteroscopy was done in our institution with removal of both the gestational sac and the IUCD. No further procedure was needed and follow

*Nemat Abdulrahman Abduljabbar AlBeirut, MBChB, DGO, CABOG, FRCOG, Consultant Obstetrician and Gynecologist Dubai Hospital, Dubai, UAE.

E-mail: dr_beirut@yahoo.com

*Maryam Khalid Jasim, MBChB, FIBOG, Senior specialist Obstetrician and Gynecologist Dubai Hospital, Dubai, UAE.

up of the patient was uneventful. This case report seeks to highlight that the management of CSP often requires individualization as per the unique condition of the patient herself. Consecutive intervention was needed for our patient to achieve full treatment, indicating that the management of CSP is a condition where a multidisciplinary approach might be needed.

INTRODUCTION

Due to the global increase in the rates of primary cesarean deliveries from 5.5% in the early 1970s to the current 32%.^{1,2} A higher rate of repeat cesarean deliveries have caused worsening of all kinds of maternal morbidities including infection, nearby organs injuries, blood transfusions, placenta accreta spectrum, hysterectomy, and cesarean section scar pregnancy (CSP).^{3,4}

CSP is still considered a rare form of ectopic pregnancy,⁵ however; it has been more frequently diagnosed due to the rising number of pregnancies delivered by caesarean sections as mentioned above. The ready availability of ultrasound services has helped with the diagnosis and monitoring of these pregnancies from their beginnings.⁶ The hypothesis behind the formation of CSP is the decreased vascularity of the lower uterine segment with poor healing after a cesarean section, this might lead to small defective tracts in which the next pregnancy might implant.⁷

The incidence of CSP is not well known, however, estimates from different studies have been showing figures of around 1:1800-1:2500.⁸ The diagnosis of CSP can be made by applying special vigilance during ultrasound imaging of early pregnancy. Doppler study can be helpful to confirm the diagnosis, while magnetic resonance imaging, MRI, could be invaluable in cases of controversy.⁷

Treatment can be tricky as there is no consensus yet and each case is treated on its own merits. Since CSP is a form of ectopic pregnancy, medical treatment with methotrexate proved to be effective.¹⁰ However; potassium chloride (KCl) injected into the gestational sac and an additional surgical approach might help

complete the resolution of the pregnancy and ensure less complications and more safety.^{9,10}

CASE PRESENTATION

Mrs. H.T. is a 29-year-old housewife, who is para 5, and all her deliveries were by caesarean sections. Her last caesarean was done on the 14th of August 2017, and took place in our institution. The caesarean section was straight forward, and the patient had a very smooth post-operative recovery. Because of her young age, tubal ligation was declined; however, she was strongly advised to use long-acting reversible contraceptives, LARC. She was given an appointment 6 weeks after her delivery for further counseling, but unfortunately, she defaulted.

According to her, she resumed her regular period immediately after the puerperium. Her last menstrual period was on the 7th of December 2017 after which she went to a private clinic where she had an intrauterine contraceptive device (Copper T) inserted. One month later, she missed her period and her pregnancy test was found to be positive. An ultrasound scan done in a private clinic on the 23rd of January 2018 revealed a gestational sac with a viable fetus of 6 weeks gestation. The ultrasound also revealed that the gestational sac was clearly embedded in her caesarean section scar. Her doctor counseled her about the risks of having the pregnancy in such a location and that she might either end up with severe bleeding/ rupture of scar or if the pregnancy continues, then it might end up with the possibility of having pathological adherence of placenta with its morbid or even fatal consequences.

According to the above counseling, Mrs. H.T. opted to go to her home country to have a second opinion and to proceed with the appropriate treatment if needed. She actually received the same counseling there and on the 28th of January she received systemic intramuscular methotrexate injection with feticide by an intra-cardiac KCl injection. The removal of the intrauterine device through hysteroscopy was, however, not possible at that time as it was found to be densely and deeply adherent to the scar and it was feared that removing it might lead to life-threatening bleeding or scar rupture.

Mrs. H.T. followed her blood beta HCG levels which were found to drop from around 30000 mIU/ml to around 140 mIU/ml by the 27th of February. However; Mrs. H.T. came back to our institution and sought advice as she was having an alarming lower abdominal pain and tenderness, along with continuous, though mild, vaginal bleeding. She was unhappy with the fact that the pregnancy and the loop were both still in utero after many weeks from initial treatment. On the 7th of March 2018, a preliminary physical assessment to Mrs. H.T. revealed stable vital signs, supra-pubic tenderness and mild to moderate vaginal bleeding. Speculum examination showed a healthy-looking cervix, however; the IUCD thread was not visible. A trans-vaginal scan revealed a bulky uterus with a collapsed gestational sac embedded completely in the previous caesarean section scar, leaving a thin layer of myometrium between its wall (the gestational sac wall), and the bladder. The loop was found to be embedded by one of its arms to the sac, Figure 1.

Figure 1 (a,b TVS-midsagittal view) Anteverted bulky uterus with an irregular gestational sac embedded in the lower uterine segment at site of prior CS scar with thin myometrium layer separating it from the bladder reflection, IUCD tip seen displaced in uterine cavity within the gestational sac. (c-TVS-axial view) irregular gestational sac embedded at site of prior CS scar with the IUCD seen transversely displaced within uterine cavity just below the gestational sac.

As per the above findings confirming a scar pregnancy, Mrs. H.T. was offered to have a hysteroscopy to remove the loop and the sac (if possible). She signed an informed consent to proceed with laparoscopy in case of suspected dehiscence, bleeding and possible need for suturing. At the day of surgery, the 12th of March, Mrs. H.T. was prepared and given general anesthesia, just in case laparoscopy is found necessary. The hysteroscope was introduced and the contraceptive device was found in the isthmic part of the uterus at the site of the previous caesarean section scar; it was pulled gently, and as the collapsed gestational sac was attached to the device it was, luckily, pulled out with it, Figure 2. The hysteroscope was reintroduced to explore the integrity of the scar, which was found to be ragged due to the prior embedment of the gestational sac, however, it was not actively bleeding or completely interrupted, Figure 3.

Given that no active bleeding was found, it was decided that no further surgical action is to be taken at that time and to monitor the spontaneous healing of the area by follow up ultrasound imaging. A course of prophylactic oral antibiotic was prescribed to prevent infection, which if occurs might compromise the healing process.

Mrs. H.T. had three post-operative visits to monitor the healing of the uterine scar, these were on the 10th of April, 10th of July & 2nd of October 2018. Transvaginal ultrasound examinations were done and demonstrated a gradual but eventual satisfactory healing. Figure 4.

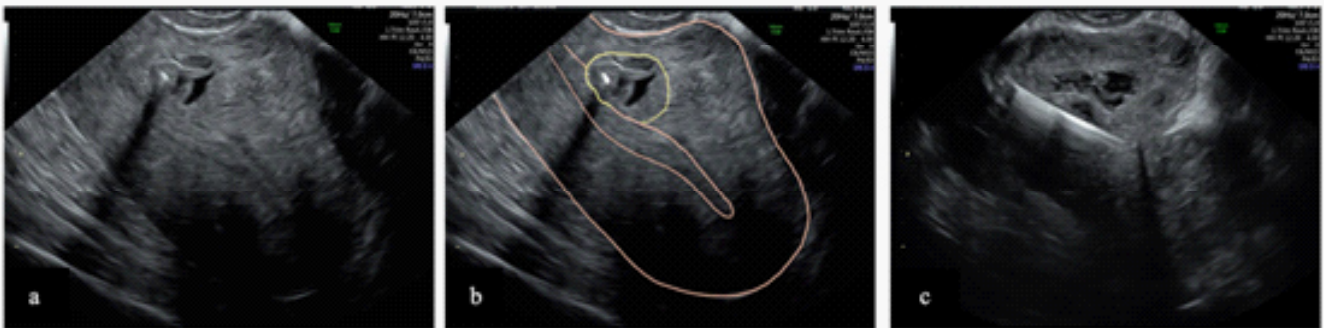


Figure 1. (a,b TVS-midsagittal view) Anteverted bulky uterus with an irregular gestational sac embedded in the lower uterine segment at site of prior CS scar with thin myometrium layer separating it from the bladder reflection, IUCD tip seen displaced in uterine cavity within the gestational sac. (c-TVS-axial view) irregular gestational sac embedded at site of prior CS scar with the IUCD seen transversely displaced within uterine cavity just below the gestational sac.



Figure 2. The extracted collapsed gestational sac along with IUCD attached to it.

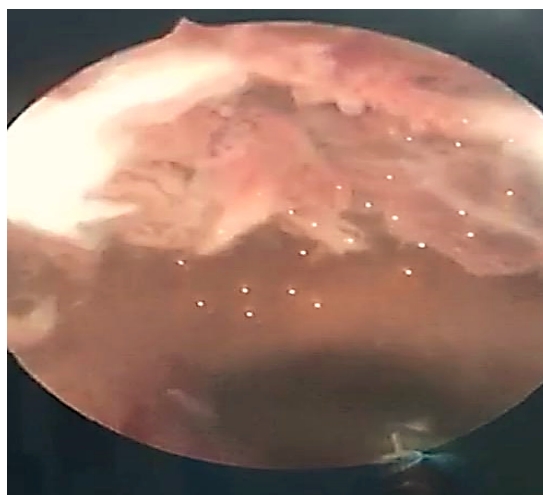


Figure 3. Hysteroscopy view showing the site of the previous caesarean section scar from where the embedded gestational sac was removed.

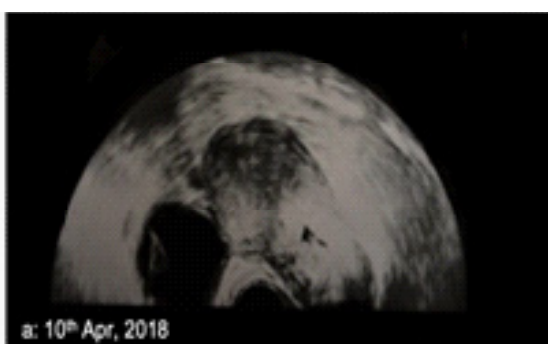


Figure 4. Transvaginal scan showed scar site healing along intervals of 3 months.

Mrs. H.T. was counseled about her choices for contraception. She was strongly advised a reliable contraceptive and encouraged to diligently comply. She chose to go for injectable Progesterone. She was also strongly advised an early scan in case of future pregnancy to exclude recurrence.

DISCUSSION

Since the 1970s, the global increase in the rate of caesarean section was remarkable, it had been estimated to be more than 6 folds.^{1,2} A subsequent increase in the rate of repeat caesarean sections and increase in many

other maternal morbidities including CSP is increasingly reported.^{3,4}

CSP is a rare complication of caesarean sections, with an estimated incidence of around 1:1800-1:2500, from different population studies.⁸ It is considered an ectopic pregnancy and as such it carries the same complication of life-threatening bleeding in addition to other potentially life-threatening risks such as uterine rupture and pathological adherence of placenta.¹⁰

Although the pathophysiology of CSP is not yet confirmed, it can be explained theoretically by the absence of a healthy decidua basalis or the presence of partial disruption of the uterine wall by a weak fibrinoid layer from the previous caesarean section scar.⁸ As a consequence, the next pregnancy, if located there, will not be surrounded by a healthy decidualized endometrium, instead it would be imbedded in the previous weak scar tissue and a thin myometrium.^{7,11} The conceptus penetrates the myometrium through tiny dehiscent tracts from the previous scar tissue.^{12,13} Being an abnormally located pregnancy with potentially serious complications, it has been agreed that early management is key to avoid such complications.¹⁴

Due to the rarity of CSP no standard method of management is yet established and the current management is mainly derived from case reports and small cases series.¹⁵ The majority of patients with CSP are asymptomatic; some patients might have mild vaginal bleeding which may or may not be associated with abdominal pains.^{7,16}

Mrs. H.T. was asymptomatic; her only concern was missing her period after inserting the IUCD. Since Mrs. H.T. had 5 previous caesarean sections, we reviewed the literature for the correlation between the risk of having CSP and the number of prior caesarean sections. It seems that such relation is not confirmed. A meta-analysis study had found that around 52% of CSPs were in women with only one previous cesarean section.¹⁶

The Diagnosis of CSP is mainly made by transvaginal ultrasound (TVUS), which remains the imaging modality of choice, especially with the application

of color doppler to demonstrate the chorio-decidual reaction, MRI is preserved for cases of controversy.⁷

The following are the four diagnostic ultrasonographic findings in CSP:

1. An empty uterus with hyperechoic endometrial lining.
2. An empty cervical canal.
3. Anterior mass in the isthmic part of the uterus near the previous scar.
4. Absence of the myometrium, or thin layer of myometrium of a round 5 mm or less between the bladder and gestational sac.^{9,18}

The initial ultrasonographic pictures of Mrs. H.T.'s CSP were not available to us; however; the ultrasonographic images done later in our institution confirmed the diagnosis by applying the above-mentioned criteria, Figure 1.

The main goal of the management of the CSP is to ensure the patient's safety through proper diagnosis and the earliest possible intervention to achieve complete resolution using a multidisciplinary approach.⁷ Since CSP is considered an ectopic pregnancy, methotrexate (MTX) has also been used successfully for the treatment of CSP just as in tubal pregnancy. The inclusion criteria for using MTX for the treatment of CSP are almost similar to those used in tubal pregnancy. A small gestational sac of less than 8 weeks, hemodynamic stability and minimal or no pain are the indications for MTX usage as the recommended choice of treatment. MTX, can be used as systemic therapy (single dose or multi dose protocol), as an intra gestational sac injection or as a combination of both.^{7,9,19} KCl under transvaginal or transabdominal ultrasound guidance had been used.^{7,10,17} A combination of systemic therapy with MTX and intra-sac injections have been used as first-line management for CSP in many reports. KCl or methotrexate had been used primarily as the medications of choice for the intra-sac injections.^{7,18,20}

When it comes to surgery as the primary option for management of CSP, case reports had advised against performing curettage, simply because the pregnancy is often not accessible as it may not be bulging into the

uterine cavity. There might be as well an increased risk of uterine wall disruption and bleeding due to extreme thinness of the myometrium at the site of the gestational sac. Curettage can be considered, as an adjuvant to a successful medical management.⁷ Hysteroscopy (HSC) has been suggested in the treatment of CSP in many case reports. It had been used to guide curettage as well as in performing coagulation of blood vessels surrounding the CSP to prevent or to reduce the amount of anticipated bleeding.²¹ HSC had been used in conjunction with laparoscopy in a case series of 44 patients, where laparoscopy was first used to separate the bladder from extremely thin lower uterine segment to avoid bladder injury, then hysteroscopy was used safely, to remove the scar pregnancy.²¹

As our case was primarily managed with systemic Methotrexate and intra-sac KCl injection, our choice to go for a trial of hysteroscopy to remove the sac and the retained IUCD along with stand by revert to laparoscopy when needed, was quite logical. The site of the previous scar was found with partial uterine wall disruption but since there was no bleeding nor full disruption, watchful expectancy was adopted and follow up revealed satisfactory healing.

So far, scarce information was reported addressing fertility following treatment of CSP, as well as the subsequent pregnancy outcomes after treated CSP. The tendency for the future pregnancies to locate in the previous caesarean scar is also not proven.²² However, since the location of the next pregnancy cannot be predicted, patients with previous history of CSP should be offered early scan during their next pregnancy to exclude possible recurrence.^{23,24} Our patient had declined tubal ligation as she still hopes for a pregnancy in the future, nevertheless she had been strongly advised for LARC to allow a better chance for scar healing.

It is worth mentioning that Mrs. H.T. was not offered post-placental insertion of IUCD during her 5th caesarean section done in our institution because we were not adopting this approach at that time. We genuinely think that the apprehension in inserting the IUCD after the puerperium in a lady with multiple caesarean sections might contribute to the potential misplacement of

the device and the consequent unplanned pregnancy. Therefore; it is the current policy in our department to offer this approach of post-placental insertion of IUCD for those ladies who have multiple repeated caesarean sections who decline to undergo bilateral tubal ligation as it has been increasingly supported by literature.

CONCLUSIONS

Managing CSP is still challenging but definitely possible. There is still more to be learned about the best approach of managing this condition with the increasing sum of published literatures and case reports. Meanwhile, proper and early diagnosis of suspected cases and early termination by the most evidence-based methods is the best plan to manage this potentially life-threatening condition.

REFERENCES

1. Placek PJ, Taffel SM. Trends in cesarean section rate for the United States, 1970-78. *Public Health Rep* 1980 Nov-Dec;95(6):540-8.
2. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJK, et al. Births: provisional data for 2017. *Vital Statistics* 2018;4:1-23.
3. Cignini P, Giorlandino M, Caserta L, et al. The importance of early diagnosis in caesarean scar pregnancy. *J Prenat Med* 2007;1(2):29-31.
4. Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet* 2018;392:1341-8.
5. Herman A, Weinraub Z, Avrech O, et al. Follow up and outcome of isthmic pregnancy located in a previous caesarean section scar. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102(10):839-41.
6. Wlaźlak E, Surkont G, Shek KL, et al. Can we predict urinary stress incontinence by using demographic, clinical, imaging and urodynamic data? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;193:114-7.
7. Ash A, Smith A, Maxwell D. Caesarean scar pregnancy. *BJOG* 2007;114:253-63.
8. Seow KM, Hwang JL, Tsai YL, et al. Subsequent pregnancy outcome after conservative treatment of a previous caesarean scar pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(12):1167-72.
9. Jurkovic D, Hillaby K, Woelfer B, et al. First trimester

- diagnosis and management of pregnancies implanted into the lower uterine segment cesarean section scar. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(3):220-7.
10. Seow KM, Huang LW, Lin YH, et al. Cesarean scar pregnancy: issues in management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23(3):247-53.
 11. Soares MJ, Iqbal K, Kozai K. Hypoxia and placental development. *Birth Defects Res* 2017 Oct 16;109(17):1309-29.
 12. Godin A, Bassil S, Donnez J. An ectopic pregnancy developing in a previous caesarian section scar. *Fertil Steril* 1997;67(2):398-400.
 13. Hamilton CG, Legarth J, Jaroudi KA. Intramural pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1992;57(1):215-7.
 14. Madziyire MG, Cladiouis V, Manase M. Cesarean section scar ectopic pregnancy: A management conundrum: a case report. *J Med Case Rep* 2019;13:137.
 15. Ong X, Mather M, Kew C, et al. Surgical management of cesarean scar pregnancies: A single tertiary experience. *Chem Gynecol Minim Invas Ther* 2014;3(3):82-8.
 16. Rotas M, Haberman S, Levгур M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol* 2006;107(6):1373-81.
 17. Godin PA, Bassil S, Donnez J. An ectopic pregnancy developing in a previous caesarean section scar. *Fertil Steril* 1997;67:398.
 18. Weimin W, Wenqing L. Effect of early pregnancy on a previous lower segment cesarean section scar. *Int J Gynecol Obstet* 2002;77(3):201-7.
 19. Shufaro Y, Nadjari M. Implantation of a gestational sac in a cesarean section scar. *Fertil Steril* 2001;75(6):1217.
 20. Roberts H, Kohlenber C, Lanzarone DDU, et al. Ectopic pregnancy in lower segment uterine scar. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1998;38(1):114.
 21. Pan Y, Liu M. The value of hysteroscopic management of cesarean scar pregnancy: A report of 44 cases. *Taiwanese J Obstet Gynecol* 2017;56(2):139-42.
 22. Davidson S, Fu Y, Demasio K. Pregnancy after surgical resection of cesarean scar ectopic: A case report and literature review. *J Pregnancy Reprod* 2017;1(1):1-3.
 23. Grechukhina O, Deshmukh U, Fan L, et al. Cesarean scar pregnancy, incidence, and recurrence: Five-year experience at a single tertiary care referral center. *Obstet Gynecol* 2018;132(5):1285-95.
 24. Maymon R, Svirsky R, Smorgick N, et al. Fertility performance and obstetric outcomes among women with previous cesarean scar pregnancy. *J Ultrasound Med* 2011;30(10):1444.

SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA SKIN INFILTRATION
PRESENTING AS AN ISOLATED BREAST MASS: A CASE REPORT
AND REVIEW OF LITERATURE

تظاهر ارتشاح جلدي بلمفوما الخلايا اللمفاوية الصغيرة ككتلة معزولة في الثدي:

تقرير حالة طبية ومراجعة في الأدب الطبي

Maher Saifo, MD; Lina Chara Alhariri; Sabah Refaieh

د. ماهر سيفو، لينه الشرع الحريري، صباح رفاعيه

ABSTRACT

Skin infiltration with B-lymphocytes is considered a form of Leukaemia Cutis, it is seen in 4-20% of chronic lymphocytic leukemias/small lymphocytes lymphomas CLL/SLL. About 2% to 3% of leukaemia cutis happen before myeloid infiltration or peripheral blood stream and in the absence of systemic symptoms. This uncommon condition is known as "aleukaemic leukaemia cutis" or "primary extramedullary leukemia". The infiltration within breast skin primarily without systemic or nodular involvement is very rare. In this paper we report a case of a 46-year-old married woman who has a violaceous macular lesion on the skin of the right breast; that developed later to a nodule with stinging pain, no other associated symptoms. Radiological studies and breast ultra sound showed normal findings. The skin biopsy and immunological stains showed infiltration with (CD20 positive) lymphocytes consistent with CLL/SLL. Hematological studies showed no increase in lymphocytes count, bone marrow biopsy didn't show any abnormalities. The case was diagnosed as SLL in breast skin stage IV (according to Ann-Arbor staging system). The patient was treated with chemotherapy, and now and after five years continues to be in good health without any abnormalities.

الثدي بدئياً دون أي إصابة جهازية أو عقديّة حالة نادرة. في هذا التقرير، نستعرض حالة لسيدة متزوجة عمرها 46 عاماً، لديها لطفة مزرقة في جلد الثدي الأيمن؛ تطورت فيما بعد إلى عقيدة مع ألم واخز فيها دون أي أعراض سريرية مرافقة. كانت الموجودات الشعاعية وموجودات إيكو الثدي طبيعية. أظهر الفحص المجهرى للخزعة الجلدية والتلوينات المناعية وجود رشاحة لمفاوية إيجابية CD20، وهذا ما يتماشى مع حالة CLL/SLL. لم يظهر التقييم الدموي أية زيادة في تعداد اللمفاويات، ولم تدرِ خزعة النقي أية شذوذات غير طبيعية. شُخصت الحالة بلمفوما الخلايا اللمفاوية الصغيرة الجلدية SLL في الثدي من المرحلة الرابعة تبعاً لتصنيف آن

ملخص الحالة

يعتبر ارتشاح الجلد بالخلايا اللمفاوية البائية CD20 أحد أشكال اللوكيميا الجلدية، ويشكّل ذلك 4-20% من مرضى الابيضاض اللمفاوي المزمن/ لمفوما الخلايا اللمفاوية الصغيرة. تحدث حوالي 2% إلى 3% من حالات الابيضاضات الجلدية قبل الارتشاح النقويّ أو الدمويّ المحيطي مع غياب الأعراض الجهازية. تُعرف هذه الحالة غير الشائعة بـ «ابيضاضات الجلد اللاابيضاضية» أو «الابيضاضات خارج النقوية الأولية». يمثل ارتشاح لمفوما الخلايا اللمفاوية الصغيرة ضمن جلد

*Lina Chara Alhariri, Medical student, Faculty of Medicine, Damascus University, Damascus, Syria.

*Sabah Refaieh, Medical student, Faculty of Medicine, Damascus University, Damascus, Syria.

*Maher Saifo, MD, Associate Professor, Department of Oncology, Al-Bairouni University Hospital, Damascus University, Damascus, Syria.

E-mail: maher.saifo@yahoo.com

تتركز الآفات الجلدية في حالات CLL/SLL غالباً في منطقة الوجه، وتظهر على شكل لطفات أو حطاطات أو لويحات أو عقيدات أو تقرحات أو بثور.¹¹

في هذا التقرير، سنستعرض حالة نادرة للطفة مُزقة في جلد الثدي الأيمن؛ تطورت فيما بعد إلى عقيدة، وتم تشخيصها على أنها SLL جلدية بدئية.

عرض الحالة

امرأة متزوجة تبلغ من العمر 46 عاماً، لديها ثلاثة أولاد. تضمنت السوابق المرضية ارتفاعاً في التوتر الشرياني. أما في السوابق العائلية، فقد وُجد ساركوما في عظم الفخذ عند الأخ، بالإضافة إلى سرطان المعدة عند الجدة. جاءت إلى مشفى البيروني للأورام في تشرين الأول عام 2015 بشكوى كتلة حديثة في الثدي الأيمن مع ألم واخز فيه. أظهر الفحص السريري وجود كتلة قاسية ملتصقة بالجلد ومتحركة على العمق، ذات شكل بيضوي وتوضع طولي بأبعاد (1×2.3 سم) في الربع السفلي الوحشي من الثدي الأيمن مع ملاحظة تلون الجلد فوقها باللون الأزرق؛ حيث أكدت المريضة وجود هذا اللون منذ عام 2013 دون اكتشاف تفسير طبي له. ولم تتوافق الحالة بأي أعراض أو مظاهر سريرية أخرى.

تضمن الاستقصاء الأولي إجراء صورة ثدي شعاعية Mammogram وإيكو له، حيث كانت الموجودات طبيعية باستثناء وجود تسمك طفيف بالجلد ضمن فحص الإيكو، دون وجود كتل أو كثافات أو تكتلات مرضية في نسيج الثدي.

أجريت خزعة اقتطاعية من جلد الثدي الأيمن Incisional skin biopsy حوالي 1.5 سم. حيث أظهر تقرير التشريح المرضي وجود ارتشاحات لخلايا لمفاوية صغيرة متعددة البؤر، ومتجمعة حول الأوعية الدموية. ووفقاً لما سبق، فإن هذا المظهر يقترح التشخيص التفريقيين التاليين: CLL/SLL أو فرط تنسج لمفاوي حميد (ارتكاسي) (benign Reactive (lymphoid hyperplasia).

ونظراً لعدم كفاية العينة السابقة، تم إجراء خزعة مجمدة Frozen section تقيس 3.5×3×1.4 سم، وعليها جلد يقيس 2.8×1.5 سم، أظهر الفحص المجهرى للخزعة وجود رشاحة لمفاوية وحيدة الشكل تتجمع حول الأوعية وبين الخلايا الشحمية وحول الملحقات (الشكل 1)، دون أن يشاهد كارسينوما في حدود المقاطع المجرة.

أربور. تمّ التدبير بالعلاج الكيماوي، وبعد مضي حوالي خمس سنوات ما زالت المريضة بصحة جيدة دون وجود أية تظاهرات شاذة.

المقدمة

يعتبر ابيضاض الخلايا للمفاوية المزمن Chronic lymphocytic leukemia (CLL) من أشيع الابيضاضات عند البالغين في البلدان الغربية.¹ وهو أقل توارداً عند الآسيويين وفي البلاد العربية في الشرق الأوسط (بلغت نسبة الإصابة في الأردن مثلاً حوالي 9.5% من مجمل الابيضاضات).^{2,1} ينتج CLL عن التكاثر الورمي للخلايا للمفاوية البائية B lymphocytes الصغيرة والناضجة في الدم، أو نقي العظم، أو ضمن العقد للمفاوية أو في أي نسيج لمفاوي آخر.³ يبلغ متوسط العمر عند تشخيصه 72 عاماً،³ وتكون نسبة إصابة الذكور مقارنة بالإناث 4:1:1.3.

تبعاً لمعايير الجمعية العالمية لإبيضاضات الدم للمفاوية المزمنة International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) يتطلب تشخيص الابيضاض للمفاوي المزمن CLL وجود ما لا يقل عن 5000 خلية لمفاوية في الميكروولتر الواحد من الدم المحيطي، مع ضرورة التأكد من النمط المناعي للخلايا للمفاوية المعنية عن طريق قياس التدفق الخلوي FCM Flow cytometry.⁵

عندما يتظاهر المرض بتعداد طبيعي في الخلايا للمفاوية أو ارتفاع طفيف فيها (>5000/مكروليتر) من الدم المحيطي، مع وجود ضخامة في العقد للمفاوية، أو تضخم في بعض الأعضاء كالمحيط، أو وجود ارتشاحات لمفاوية صلبة، يتم تشخيص الحالة على أنها لمفوما الخلايا للمفاوية الصغيرة (small lymphocytic lymphoma SLL)، ويتم تأكيد الحالة بإجراء خزعة للعقد للمفاوية إن أمكن ذلك.⁵ تشترك الخلايا الخبيثة في حالات SLL و CLL بالصفات الشكلية والنمط المناعي، ويمكن التفريق بينهما بوجود الإصابة الدموية.⁶ وتبعاً لذلك، صنفت منظمة الصحة العالمية WHO عام 2008 هذين المرضين سوياً واعتبرتهما مرضاً واحداً CLL/SLL.⁷

يمثل ارتشاح خلايا CLL/SLL في طبقة البشرة أو الأدمة، أو إلى الطبقة ما تحت الجلد أحد أشكال اللوكيميا الجلدية LC Leukemia Cutis،⁸ حيث بلغت نسبة إصابة الجلد حوالي 4% إلى 20% من هؤلاء المرضى.⁹ وبشكل عام، تحدث معظم حالات اللوكيميا الجلدية LC بعد تأكيد التشخيص باللوكيميا الجهازية systemic leukemia، وبشكل أقل قد يحدث الارتشاح الجلدي بدئياً قبل الارتشاح النقوي أو الدموي المحيطي، وبغياب الأعراض الجهازية.¹⁰

ملاحظة أية ارتشاحات لمفاوية غير طبيعية.

وباعتبار أن الإصابة تضمنت ارتشاحاً لمفاوياً في أحد الأنسجة خارج اللمفاوية (جلد الثدي) دون وجود أية إصابات عقدية، تمّ تعيين مرحلة CLL/SLL من المرحلة الرابعة Stage IV تبعاً لتصنيف 12. Ann Arbor Staging System

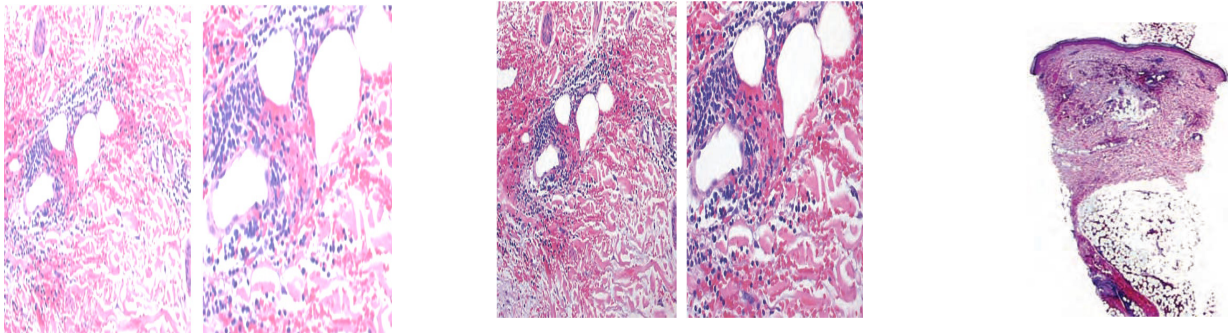
عولجت المريضة بستة أسبوعين من الـ CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and prednisone) بفاصل 21 يوماً. وخلال تلقي العلاج، تم القيام بفحوصات الكلى والكبد والدم دون أن يلاحظ أي قيم شاذة. كما عانت المريضة من آلام عظمية، فطلب تصوير ومضاني للعظام Bone scintigraphy؛ دون وجود أي دلائل على آفات عظمية نقائلية.

بعد انتهاء الجرعات، تمّ إجراء تحاليل دموية (CBC, Urea, Cr, LDH)، وتصوير طبقي محوري CT للصدر والبطن والحوض مع تقييم للثدي، فكانت جميع الموجودات طبيعية. وضعت المريضة على المراقبة الطبية، والتي تضمنت تصوير طبقي محوري CT وإجراء التحاليل الدموية السابقة كل 3 أشهر خلال أول سنتين، ثم كل 6 أشهر.

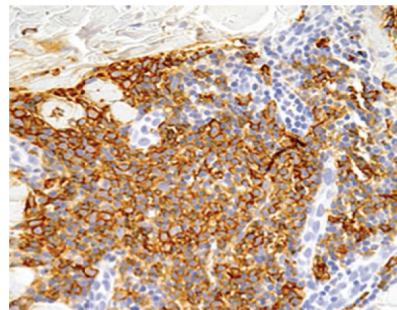
تمّ إجراء التلوينات المناعية والتي أبدت إيجابية CD20 منتشرة على الرشاحة اللمفاوية حول الأوعية (الشكل 2) وهذا ما يتماشى مع .CLL/SLL

بعد أن تمّ تحديد التشخيص، أُجري تصوير طبقي محوري مع الحقن CT Scan للرقبة والصدر والبطن والحوض، ولم تُلاحظ أية ضخامات عقدية، أو نقائل، أو موجودات غير طبيعية.

أظهر التقييم الدموي للمريضة القيم التالية: الهيموغلوبين Hb 10.9 غ/دل، تعداد الصفائح $10^3 \times 349$ /الميكرو لتر، تعداد الكريات البيضاء $10^3 \times 13.7$ /الميكرو لتر؛ حيث بلغ تعداد اللمفاويات ($10^3 \times 3.08$ /الميكرو لتر، بنسبة 22.5%)، نسبة العدلات 72.9%، ونسبة الإيوزينات 2.1%. كما أظهر تعداد الدم الشامل CBC وجود فقر دم صغير الكريات Microcytic RBCs (حجم الكريات الحمراء الوسطي MCV بلغ 70.6 فيمتولتر)، وتفاوت في أحجام الكريات الحمراء Anisocytosis ($RDW_{CV} = 18.5\%$)، بالإضافة إلى صغر في حجم الصفائح Microcytic PLT (حجم الصفائح الوسطي MPV 6.7 فيمتولتر). تم فيما بعد إجراء خزعة نقي عظم Bone marrow biopsy للمريضة دون



الشكل 1. الفحص المجهرى للخزعة الجلدية. نلاحظ الخلايا اللمفاوية الصغيرة والمدورة، والمنتشرة حول الأوعية وبين الخلايا الشحمية وحول الملحقات (هيماتوكسيلين إيوزين، بتكبير 4×، 10×، 40× على التوالي).



الشكل 2. التلوينات المناعية للرشاحة اللمفاوية المنتشرة توضح إيجابية CD20.

تعتبر الأهمّ للتشخيص. كما يمكن الاعتماد أيضاً على الموجودات السريرية والإصابة النقية والدموية؛ والتي تعتبر مفيدة عادةً لتأكيد الإصابة.^{18,19}

تحدث معظم حالات LC (55% إلى 77%) بعد تأكيد التشخيص باللوكميا الجهازية Systemic leukemia، ويلاحظ تزامن الإصابةتين معاً في أكثر من ثلث الحالات (23% إلى 44%)، وفي حوالي 2% إلى 3% يحدث الارتشاح الجلدي قبل الارتشاح النقوي أو الدموي المحيطي وبغياب الأعراض الجهازية. وتُعرف هذه الحالة غير الشائعة بـ «ابيضاضات الجلد اللا ابيضاضية الأولية Aleukemic leukemia cutis» أو «الابيضاضات خارج النقوية الأولية Primary extramedullary leukemia»، حيث تُشاهد غالباً عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد leukemia AML Acute myeloid. وهذا ما يوافق الحالة المعروضة في هذا التقرير ولكن دون وجود إصابة بالابيضاض النقوي الحاد أو التهابات وأخماج جلدية سابقة.

وفقاً لمعرفتنا، تمّ الإبلاغ عن حالتين من الابيضاض اللمفاوي المزمن CLL تظاهرتا بارتشاحات جلدية دون وجود كثرة في اللمفاويات lymphocytosis أو ضخامة في العقد اللمفاوية lymphadenopathy، مع وجود إصابة نقوية.¹⁶ وبعد مراجعة الأدب الطبي، لم نجد أية حالة تضمّنت ارتشاح SLL بدئي في جلد الثدي، وهذا ما يؤكد ندرة الحالة، وأهميتها أيضاً بكونها الأولى في سوريا. يوضّح الجدول أدناه حالات اللوكيميا الجلدية نمط (SLL) في أماكن مغايرة عن جلد الثدي.

بما أنّ معظم حالات اللوكيميا الجلدية هي تظاهرات موضعية لمرض جهازي كامن، فإن تدبيرها يعتمد على العلاجات الكيماوية لاستئصاله، بالإضافة إلى استخدام العلاجات الموضعية في بعض الأحيان.¹⁸ تختلف البروتوكولات المتبعة في علاج الابيضاض اللمفاوي المزمن CLL

بعد المراقبة لحوالي 5 سنوات مازالت المريضة بصحة جيدة دون وجود أيّ تظاهرات شاذة بالتقييم المتكرر.

المناقشة

تمثل لمفوما الخلايا اللمفاوية الصغيرة SLL إحدى الأشكال بطيئة النمو من لمفوما لا هودجكن البائية B-cell NHL، واعتبرت سابقاً مرضاً مختلفاً عن ابيضاض الخلايا اللمفاوية المزمن CLL.¹³ أما الآن، فهي تمثل تظاهرات مختلفة لنفس المرض، فتمّ اعتبار SLL و CLL سويةً في تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO) لا NHL.⁷

تمثل اللوكيميا الجلدية leukemia cutis (LC) ارتشاحاً ورمياً للكريات البيضاء (الخلايا النقية أو اللمفاوية) ضمن الجلد،⁸ فقد تسبب سريريّاً حطاطات بنفسجية أو حمراء بنية، أو عقيدات، أو لويحات بأحجام مختلفة، أو فرريات، أو تقرحات، وتعدّ الحطاطات والعقيدات الحمامية العرض السريري الأكثر شيوعاً (60% من الحالات).¹⁴ أمّا موضع الإصابة الأشيع فهو الساقين، يليه الذراعان والظهر والصدر وفروة الرأس والوجه.¹⁵

تشكل إصابة الجلد بخلايا الـ CLL/SLL - أحد أشكال اللوكيميا الجلدية LC - حوالي 4-20% من هؤلاء المرضى،⁹ وتكون نادرة وأقل شيوعاً بالمقارنة مع الابيضاضات التائية الخلايا T-cell leukemias واللمفومات lymphomas.¹⁶ وفي بعض الحالات، تقتصر آفات CLL/SLL الجلدية على الأماكن المصابة بالتهابات أو أخماج سابقة مثل herpes simplex و herpes zoster.¹⁷

يعتمد تشخيص اللوكيميا الجلدية على الأنماط المورفولوجية للارتشاحات (النمط حول الأوعية والملحقات، النمط العقدي والمنتشر، النمط الشبيه بالأشرطة) والخصائص الخلوية، والأنماط المناعية، والتي

التوصيف	مكان الإصابة	العمر	الجنس	الحالة رقم
حطاطات ولويحات بنفسجية اللون، التهاب أوعية حبيبي متزامن مع لوكيميا جلدية (B-SLL) ضمن ندبة تالية لحلاً نطاقي	الذراع اليسرى مع امتداد للمعصم	80	ذكر	221
عقيدة تحت الجلد، ورم ليفي جلدي متزامن مع لوكيميا جلدية (B-SLL)	أعلى منتصف الظهر	76	أنثى	232
عقيدات في جلد الأذنين، لوكيميا جلدية (B-SLL)، حدوث نكس بعد عدة أشهر في مقدمة الأنف	الأذنين	45	ذكر	243

الجدول 1. حالات SLL جلدية في مواضع مختلفة من الجسم.

الثانية أو أكثر Stage II, III, IV بروتوكولات العلاج الكيماوي المستخدمة في الابيضاض اللمفاوي المزمن CLL، بينما يقتصر العلاج الشعاعي على مرضى المرحلة الأولى.³ تمّ التوجه نحو CHOP في هذه الحالة خاصةً لكون الإصابة متوضعة في الجلد، بالإضافة إلى صغر سن المريضة وعدم قدرتها على تحمل كلفة العلاجات الحديثة الأخرى.

الاستنتاجات

لا بد من أن أخذ حالات B-SLL/CLL بعين الاعتبار كسبب للارتشاحات الجلدية بالخلايا البائية B-cell حتى في حالة التعدد اللمفاوي الطبيعي وغياب الضخامة في العقد اللمفاوية.

REFERENCES

1. Ruchlemer R, Polliack A. Geography, ethnicity and "roots" in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013;54(6):1142-50.
2. Tarawneh MS. Patterns of leukemias in Jordanians: a study of 378 cases. *Acta Haematol* 1984;72(5):335-9.
3. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(2):185-217.
4. Seftel MD, Demers AA, Banerji V, et al. High incidence of chronic lymphocytic leukemia (CLL) diagnosed by immunophenotyping: a population-based Canadian cohort. *Leuk Res* 2009;33(11):1463-8.
5. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111(12):5446-56.
6. Gibson SE, Swerdlow SH, Ferry JA, et al. Reassessment of small lymphocytic lymphoma in the era of monoclonal B-cell lymphocytosis. *Haematologica* 2011;96(8):1144-52.
7. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117(19):5019-32.
8. Hibler J, Salavaggione AL, Martin A, et al. A unique case of concurrent chronic lymphocytic leukemia/small

Purine analog مضاهئات البورين Stage، وأهمها: Rituximab (مثل fludarabine)، العلاجات المناعية (مثل Agent)، بالإضافة إلى العوامل المؤلدة Alemtuzumab و Alkylators (مثل chlorambucil و cyclophosphamide) cyclophosphamide، الذي يتضمن CVP ضمن بروتوكول CHOP الذي يتضمن vincristine, prednisone، أو بروتوكول CHOP الذي يتضمن doxorubicin, vincristine, prednisone.²⁵

وبعد تشخيص الحالة بالاعتماد على سلبية الموجودات الدموية والنقوية، وإيجابية الخزعة الجلدية بالتلونينات المناعية، تمّ تدبير المريضة كيميائياً ببروتوكول CHOP، حيث تعتمد في حالات SLL من المرحلة

9. Rao AG, Danturty I. Leukemia cutis. *Indian J Dermatol* 2012;57(6):504.
10. Su WP. Clinical, histopathologic, and immunohistochemical correlations in leukemia cutis. *Semin Dermatol* 1994;13(3):223-30.
11. Jansen T, Paepe AD, Nuytinck L, et al. Acrogeric phenotype in Ehlers-Danlos syndrome type IV attributed to a missense mutation in the COL3A1 gene. *Br J Dermatol* 2001;144(5):1086-7.
12. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-68.
13. Landgren O, Tilly H. Epidemiology, pathology and treatment of non-follicular indolent lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2008;49 Suppl 1:35-42.
14. Parsi M, Go MS, Ahmed A. Cancer, leukemia cutis. [Updated 2020 Jun 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541136/>
15. Paydaş S, Zorludemir S. Leukaemia cutis and leukaemic vasculitis. *Br J Dermatol* 2000;143(4):773-9.
16. Robak E, Robak T. Skin lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2007;48(5):855-65.
17. Cerroni L, Zenahlik P, Kerl H. Specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia arising at the site of herpes zoster and herpes simplex scars.

- Cancer* 1995;76(1):26-31.
18. Cho-Vega JH, Medeiros LJ, Prieto VG, et al. Leukemia cutis. *Am J Clin Pathol* 2008;129(1):130-42.
 19. Kauffman JA, Ivan D, Cutlan JE, et al. Actinic granuloma occurring in an unusual association with cutaneous B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Cutan Pathol* 2012;39(2):294-7.
 20. Ratnam KV, Khor CJ, Su WP. Leukemia cutis. *Dermatol Clin* 1994;12(2):419-31.
 21. Baer MR, Barcos M, Farrell H, et al. Acute myelogenous leukemia with leukemia cutis. Eighteen cases seen between 1969 and 1986. *Cancer* 1989;63(11):2192-200.
 22. Elgoweini M, Blessing K, Jackson R, et al. Coexistent granulomatous vasculitis and leukaemia cutis in a patient with resolving herpes zoster. *Clin Exp Dermatol* 2011 Oct;36(7):749-51.
 23. Maughan C, Kolker S, Markus B, et al. Leukemia cutis coexisting with dermatofibroma as the initial presentation of B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Am J Dermatopathol* 2014 Jan;36(1):e14-5.
 24. Tram Do B, Charpentier AM, Bourré-Tessier J, et al. Unusual presentation for small lymphocytic lymphoma: Case report of a man with bilateral ear involvement and review of the literature. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2019 Jun;136(3S):S45-S47.
 25. Jaglowski S, Jones JA. Choosing first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(9):1379-90.

RISK FACTORS FOR ASTHMA EXACERBATION IN ADULTS IN ALEPPO UNIVERSITY HOSPITAL

عوامل الخطر لهجمة الربو عند مرضى الربو البالغين في مشفى حلب الجامعي

Israa Najjar, MD; Basel Zeino, MD

د. اسراء نجار، د. باسل زينو

ABSTRACT

Objective: Asthma is one of the most common diseases in respiratory medicine, and a major cause of morbidity and hospitalization. Many psychological, social, pathological, and physiological factors can trigger an acute attack in asthmatic patients. This study aimed to determine the factors that trigger an acute asthma attack in asthmatic patients.

Methods: A cross-sectional study was applied to patients attending the emergency department, suffering from an acute asthma attack in Aleppo University Hospital during the period between January 2019 till January 2020. Pulmonary function tests were performed and bronchial obstruction was assessed according to FEV1 forced expiratory values, and patients were divided according to obstruction into three groups (mild, moderate, and severe). Many variables were compared between the three groups to determine the factors that trigger an acute asthma attack in each group of patients. The data were analyzed statistically via SSPS. Patients with, pulmonary embolism, suspected active pulmonary tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease, advanced heart failure, any obstructive lesion of the bronchi, and patients who were unable to perform a lung function test, were excluded from the study.

Results: Ninety-eight patients were included in the study (36 men, 62 women), 44.9% of them were diagnosed with asthma by a physician. Median age of patients was 44.31 years. The study found that the most important affecting factors for acute asthma attack are marital status, periodic follow-up, diagnostic method, educational level, spray coordination, level of PEF, use of ipratropium, and the smoke of wood-burning heater, (p -value 0.002, 0.001, 0.007, 0.001, 0.007, 0.001, 0.028, and 0.030), respectively.

Conclusions: The study showed the importance of periodic follow-up for patients with asthma, the need of asthma self-management education (especially effective use of inhaler devise), and the importance of following the international recommendations in treatment of asthma.

النفسيّة والاجتماعية والمرضية والفيزيولوجيّة في تحريض النوبة الحادة لدى مرضى الربو. هدفت هذه الدراسة إلى تحديد العوامل المحرّضة لنوبة الربو الحادة عند المرضى الربويّين. طرق البحث: تمّ إجراء دراسة مقطعية مستعرضة شملت المرضى

ملخص البحث

هدف البحث: يعد الربو من أشيع الأمراض في الطب التنفسي، وهو سبب رئيسي للمراضة والاستشفاء عند المرضى. تتدخّل العديد من العوامل

*Israa Najjar, MD, Resedent at Aleppo University Hospital, Department of Internal Medicine, Respiratory Disease Division. Aleppo, Syria.

Email: dr.israanajjar5@gmail.com

*Basel Zeino, MD, Assistant Proffesor in the Department of Pulmonary Diseases, Aleppo, Syria.

مزمنة وغياب العكوسية في الطرق التنفسية مما يفاقم أعراضه سوءاً مع تقدم العمر.⁷

هدف الدراسة: تعد النوب الربوية من الأسباب الشائعة لمراجعة المستشفيات عند المرضى الربويين. تتدخل العديد من العوامل النفسية، الاجتماعية، المرضية والفيزيولوجية في تحريض النوبة الحادة لدى مرضى الربو، ولذلك جاءت هذه الدراسة لتحديد مثيرات ومحرضات النوبة الربوية.

إن تحديد العوامل المحرّضة للنوبة الربوية الحادة يساعد في الحدّ من تفاقم النوب، من حيث إمكانية تجنب العوامل والتخفيف من تأثيرها التراكمي. وبالتالي تخفيف العبء على أجنحة الصّدرية ضمن المستشفيات، وخاصّة في فترات الذروة ويخفف بالنتيجة العبء النفسي والجسدي على الطواقم الطبية العاملة ضمن هذه الأجنحة. ومن الناحية الاقتصادية سيكون له دور هام من حيث ضبط النفقات المتعلقة بالاستشفاء المتكرّر لهذه المجموعة من المرضى.

طرق البحث

تم إجراء دراسة مقطعية مستعرضة Cross-sectional على المرضى المراجعين للإسعاف الداخلي في مشفى حلب الجامعي، الذين يعانون من نوبة ربوية حادة وذلك لمدة سنة ما بين كانون الثاني 2019 وحتى كانون الثاني 2020. تمت دراسة العوامل البيئية، النفسية والاجتماعية لهؤلاء المرضى إضافةً لتقييم طريقة استخدامهم للبخاخات. تم تقييم الانسداد الرئوي وفقاً لقيم حجم الزفير القسري خلال الثانية الأولى FEV1، وتقسيم المرضى بحسب الانسداد إلى المجموعات التالية:⁹

1. المجموعة الأولى: الانسداد الخفيف، قيم FEV1 < 70%.
2. المجموعة الثانية: الانسداد المتوسط، قيم FEV1 بين 50 و 69%.
3. المجموعة الثالثة: الانسداد الشديد، قيم FEV1 أقل من 50% من المتوقّع.

تم إجراء مقارنة بين المجموعات الثلاثة للمتغيرات التالية: العمر، الجنس، الحالة العائلية، المهنة، مستوى التحصيل العلمي، خطوات استخدام البخاخ، طريقة تشخيص الربو، علامات وجود إبتان تنفسي علوي، القصة العائلية والمرضية (سوابق عائلية ربوية، استشفاء سابق أو متكرّر)، تفصيل الأدوية المستخدمة في العلاج ومدى الالتزام بها. التعرّض لمجموعة من المؤرّجات (مدفأة الحطب، الحالة النفسية، تبدلات الطقس)، التدخين، الجهد الفيزيائي.¹⁶

معايير الإدخال بالدراسة Inclusion Criteria: المرضى بعمر 15

المراجعين للعيادات والإسعاف الداخلي الذين يعانون من نوبة ربوية حادة في مشفى حلب الجامعي في الفترة ما بين كانون الثاني 2019 وكانون الثاني 2020. تم إجراء اختبارات وظائف الرئة وتقييم الانسداد الرئوي وفقاً لقيم حجم الزفير القسري بالثانية الأولى FEV1، وتقسيم المرضى بحسب الانسداد إلى ثلاث مجموعات (خفيف، متوسط، شديد). تم إجراء مقارنة بين المجموعات الثلاثة لمجموعة من المتغيرات وذلك لتحديد العوامل المفاقمة أو المحرّضة لنوبة الربو عند كل مجموعة من المرضى. تم تحليل البيانات إحصائياً عبر برنامج التحليل الإحصائي SSPS. تم استبعاد الحالات التالية: صمة رئوية، اشتباه سل رئوي فعال، داء رئوي انسدادى مزمن، قصور قلب متقدم، أي آفة سادة للقصبات، والمرضى غير القادرين على إجراء اختبار وظائف الرئة.

النتائج: بلغ عدد مرضى الدراسة 98 مريضاً (36 ذكور، 62 إناث)، 44.9% منهم شخّص لديه الربو من خلال طبيب. متوسط عمر المرضى 44.31 عاماً. تم تحديد أهم العوامل المؤثرة على الهجمة الربوية الحادة عند المرضى وهي الحالة العائلية، المتابعة الدورية، طريقة التشخيص، المستوى التعليمي، تنسيق عملية استخدام البخاخ، مستوى PEF، استخدام الابرانتروبيوم ودخان مدفأة الحطب بقيم p على النحو التالي (0.002، 0.001، 0.007، 0.001، 0.007، 0.001، 0.028 و 0.030) على الترتيب.

الاستنتاجات: أكدت الدراسة على أهمية المتابعة الدورية لمرضى الربو، تنقيف المرضى بكيفية العلاج الذاتي الفعال للربو (خاصة الطريقة الصحيحة لاستعمال البخاخ) والالتزام بالتوصيات العالمية في المعالجة.

المقدمة

يعتبر الربو مرضاً مزمناً وشائعاً يؤثر سلباً على المريض وعائلته بسبب الأعراض التنفسية التي تؤدي لتحديد نشاط المريض والهجمات الحادة التي قد تكون مميتة وتستدعي الحاجة لمراكز الرعاية الصحية.

وما يزال الربو يفرض عبئاً غير مقبول على نظم الرعاية الصحية وعلى المجتمع، من خلال فقد الإنتاجية في أماكن العمل.¹ يصيب الربو 5-10% من السكان،² وحسب تقرير منظمة الصحة العالمية WHO يصيب الربو حوالي 300 مليون شخص في العالم،^{3,4} وتقدر منظمة الصحة العالمية بأن 15 مليون شخص يعانون من إعاقة وتغيير في نمط الحياة بسبب الربو، بينما تقدر الوفيات بحوالي 250 ألف نسمة سنوياً في العالم⁶ بسبب الربو بنسبة مريض واحد لكل 100 ألف شخص.

يحدث لدى مريض الربو سيء الضبط أو غير الملتمزم بالعلاج تغيرات بعيدة المدى مع تقدم عمر الربو لديه، مما يؤدي إلى حدوث أعراض

بلغ متوسط عمر المرضى المشمولين بدراستنا 44.31 سنة بانحراف معياري 17.736 سنة. بلغت القيمة الصغرى 15 عاماً فيما كان عمر أكبر المرضى 76 عاماً. كانت ربات المنازل هن الفئة الأكثر تواجداً في دراستنا بنسبة 32.65% من مجمل العينة، تلاها المزارعون والعمال في المصانع والتجارة بنسبة 17.35% لكل منهما، بينما كان لكل من مهنة (الطالب، العسكري، المهندس) النصيب الأقل من مجمل العينة بنسبة 2.04% لكل من هذه المهن. تم اعتماد العلامات التالية لتحديد وجود إنتان تنفسي علوي: ترفع حروري، سيلان أنف، ألم في الحلق، آلام عضلية، مخالطة شخص مصاب بالزكام. وتم اعتبار المريض المحقق ل 2 من 5 من المعايير السابقة مريضاً لديه إنتان تنفسي علوي. سجل وجود إنتان تنفسي علوي عند 28 مريضاً بنسبة 28.6% من مجمل مرضى الدراسة.

تم تسجيل قصة عائلية إيجابية للربو عند 52 مريضاً، بينما كانت القصة العائلية سلبية عند 46 مريضاً. سجل استشفاء سابق لدى 64 مريضاً من مرضى الدراسة توزعت كالتالي: 38 مريضاً راجعوا الإسعاف، 26 مريضاً تم قبولهم في الشعبة الصدرية، بينما لم يكن لدى 34 مريضاً أي قصة سابقة للاستشفاء.

تمت دراسة استخدام الأدوية والمعالجات التالية عند مرضى الدراسة: استخدام شادات بيتا سريعة التأثير: الألوپوتيرول (السالبوتامول): سجل عند 56 مريضاً.

المضادات الكولينية: الأبراتروبيوم عند 20 مريضاً.

استخدام الكورتيزون الإنشافي: عند 14 مريضاً.

استخدام شادات بيتا طويلة المفعول LABA: عند 10 مرضى.

استخدام الثيوفيلين: عند 6 مرضى.

مضادات اللوكوتريين: عند 13 مريضاً يستخدمون المونتيلوكاست.

الكورتيزون الجهازى: لدى 9 مرضى.

بلغ عدد المرضى المطبقين لكامل خطوات استخدام البخاخ بشكلها الصحيح 14 مريضاً فقط وبنسبة 14.3% من مجمل المرضى، كان 8.2% من مرضى الدراسة لا يستخدمون البخاخ ومثلهم يستخدمون حجرة إرداذ، فيما لم يطبق ربع المرضى أي من خطوات استخدام البخاخ بشكلها الصحيح (26 مريضاً) وبنسبة 26.5%. كان 46.9% (أي قرابة نصف المرضى الذين يستخدمون البخاخ) لا يلتزمون بهز البخاخ، و28.6% من المرضى (أكثر من ربع المرضى) لا يتقنون التنسيق بين البخاخ والاستنشاق و22.4% من المرضى لا يحبسون النفس بعد الاستنشاق.

كان عدد المرضى غير المدخنين في دراستنا هو نصف عدد المرضى المشمولين بالدراسة، بينما كان عدد المدخنين السلبيين 35 مريضاً

سنة فما فوق مع ربو مشخص بالقصة السريرية (هجمات زلة تنفسية متكررة مع وزيز عكوسة تلقائياً أو بالعلاج)¹⁷، مع وجود أحد الشرطين التاليين: 1. قصة عائلية للربو، 2. ربو مشخص من قبل طبيب.

معايير الاستبعاد من الدراسة Exclusion Criteria: كل من لديه مرض تنفسي آخر من الحالات التالية: صمة رئوية، اشتباه سل رئوي فعال، داء رئوي انسدادى مزمن، قصور قلب متقدم، أي آفة سادة للقصبات، المرضى غير القادرين على إجراء اختبارات وظائف الرئة.

التحليل الإحصائي

تم تفرغ النتائج والبيانات والاختبارات عبر البرنامج الإحصائي SSPS بنسخته الرابعة والعشرين الصادرة عام 2016م، وتم اعتبار قيم p الأقل من 0.05 ذات أهمية إحصائية. تم توصيف المتغيرات الاسمية بطريقة التوزيع التكراري Frequencies، وتوصيف المتغيرات الكمية بالمتوسط Mean والانحراف المعياري Standard Deviation. تم حساب الاختلاف في تكرار المتغيرات الإسمية بواسطة اختبار مربع كاي Chi-Square. تم جدولة البيانات وتصنيفها ضمن ثلاث مجموعات حسب شدة المرض ومستوى الانسداد. تمت مقارنة القيم الوسطية بين المجموعات باستخدام اختبار One way ANOVA. تم مقارنة المنحنيات الفرعية باستخدام اختبار TUCKEY. تم رسم منحنيات التكرار وفق النموذج (المخطط النسيجي للمتغيرات الخطية).

النتائج

بلغ عدد مرضى الدراسة 98 مريضاً مع سيادة الجنس الأنثوي. بلغ عدد الذكور 36 بنسبة 31.8%، بينما بلغ عدد الإناث 62 بنسبة 68.2%. بلغ عدد المرضى المتزوجين في الدراسة 74 مريضاً بنسبة 75.5%، بينما بلغ عدد العازبين 24 مريضاً بنسبة 24.5%. بلغ عدد المرضى المشخصين بحسب الأعراض السريرية والقصة المرضية 30 مريضاً بنسبة 30.6%، المشخصون عن طريق طبيب 44 مريضاً بنسبة 50%، بينما كان المشخصون عبر إجراء اختبارات وظائف الرئة 24 مريضاً بنسبة 24.5%. بلغ عدد المرضى المتعلمين الحاصلين على التعليم الجامعي 12 مريضاً بنسبة 12.2%، الحاصلين على التعليم المدرسي 42 مريضاً بنسبة 42.9%، فيما كان 44 مريضاً ممن لم يتلقوا تعليماً. كان عدد المرضى ممن يتابعون حالتهم طبياً 24 مريضاً بنسبة 24.5%، والمرضى الذين لا يلتزمون بالمتابعة الدورية 66 مريضاً بنسبة 67.3% (منهم 12 مريضاً لا يلتزمون بالمتابعة بسبب التكلفة المادية التي تتطلبها متابعة الالتزام بالمعالجة وإجراء الفحوصات الدورية)، فيما كان عدد المرضى المشخصين للمرة الأولى 8 مرضى بنسبة مئوية 8.2% من مجمل مرضى الدراسة.

ثانياً: المقارنة بين المجموعات الثلاثة من حيث استخدام البخاخ بالطريقة الصحيحة (تقنية البخ).
 ثالثاً: المقارنة بين المجموعات الثلاثة من حيث العمر (المتغيرات الخطية).
 بإجراء اختبار TUKEY لمعرفة الفوارق الإحصائية بين المجموعات الفرعية للمتغيرات الخطية وجدنا النتائج التالية:
 رابعاً: المقارنة بين المجموعات الثلاثة من حيث المعالجات المطبقة لضبط الربو.
 خامساً: المقارنة بين المجموعات الثلاثة من حيث نموذج التدخين.
 سادساً: المقارنة بين المرضى من حيث نمط الحياة والتعرض للمؤثرات.

بنسبة مئوية 35.7%. بدراسة بعض المؤثرات الخارجية المحتمل اثارها لهجمة الربو الحادة عند مجمل مرضى الدراسة لوحظ حدوث تبدلات للطقس سابقة للنوبة عند 64 مريضاً وبنسبة 65.3%، التعرض لمدفأة الحطب عند 36 مريضاً بنسبة 36.7%. كان للعامل النفسي أثر فعال أيضاً في تحريض النوبة الربوية عند 51% من المرضى، بينما كان التماس مع الحيوانات هو العامل الأقل توارداً في تحريض النوبة الربوية، مع أن ذلك لا ينفي دور التماس مع الحيوانات فقد بلغت النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم قصة تعرض لحيوانات 20.4% من مجمل المرضى.
 أولاً: مقارنة المجموعات من حيث المتغيرات التالية: الجنس، الحالة العائلية، مستوى التعليم، طريقة التشخيص، المتابعة الدورية.

المقارنة بين المرضى من حيث العوامل الاجتماعية					
قيمة p	المجموعة الثالثة (12)	المجموعة الثانية (32)	المجموعة الأولى (54)	المتغير	
0.966	4	12	20	ذكر	الجنس
	8	20	34	أنثى	
0.002	4	14	6	عازب	الحالة العائلية
	8	18	48	متزوج	
0.001	4	6	14	نعم	المتابعة الدورية
	8	18	40	لا	
	0	8	0	مرة أولى	
0.017	6	8	16	أعراض سريرية	طريقة التشخيص
	4	10	30	طبيب	
	2	14	8	وظائف رئة	
0.001	4	8	0	متعلم جامعي	مستوى التعليم
	6	12	24	تعليم ثانوي	
	2	12	30	دون الثانوي	

أولاً: مقارنة المجموعات من حيث المتغيرات التالية: الجنس، الحالة العائلية، مستوى التعليم، طريقة التشخيص، المتابعة الدورية.

المقارنة بين المرضى من حيث استخدام البخاخ					
قيمة p	المجموعة الثالثة (12)	المجموعة الثانية (32)	المجموعة الأولى (54)	المتغير	
0.217	8	12	26	نعم	هز البخاخ
	4	20	28	لا	
0.007	8	8	12	نعم	تنسيق البخ
	4	24	42	لا	
0.051	6	6	10	نعم	حبس النفس لمدة 10 ثا
	6	26	44	لا	
0.261	4	8	8	نعم	بعد مناسب للبخاخ
	8	24	46	لا	

ثانياً: المقارنة بين المجموعات الثلاثة من حيث استخدام البخاخ بالطريقة الصحيحة (تقنية البخ).

مقارنة المتغيرات الخطية (العمر)							
		العدد	الوسيط	الانحراف المعياري	فواصل الثقة 95%		قيمة p
					الحد الأدنى	الحد الأعلى	
العمر	1	54	47.30	15.692	43.01	51.58	0.181
	2	32	40.44	21.579	32.66	48.22	
	3	12	41.17	13.300	32.72	49.62	
مستوى PEF	1	54	35.63	6.27	33.92	37.34	<0.001
	2	32	56.19	8.25	53.21	59.16	
	3	12	67.83	3.09	65.86	69.80	

ثالثاً: المقارنة بين المجموعات الثلاثة من حيث العمر (المتغيرات الخطية).

اختبار Tukey للمقارنة بين المجموعات الفرعية							
Tukey HSD							
المتغير			المتوسط	الانحراف المعياري	قيمة p	فواصل الثقة 95%	
						الحد الأدنى	الحد الأعلى
العمر	1	2	6.85	3.927	0.193	-2.49	16.21
		3	6.13	5.617	0.522	-7.25	19.50
	2	1	-6.85	3.927	0.193	-16.21	2.49
		3	-0.72	5.958	0.992	-14.92	13.46
	3	1	-6.13	5.617	0.522	-19.50	7.25
		2	0.72	5.958	0.992	-13.46	14.92

بإجراء اختبار TUKEY لمعرفة الفوارق الإحصائية بين المجموعات الفرعية للمتغيرات الخطية وجدنا النتائج التالية.

المقارنة بين المرضى من حيث المعالجات المطبقة لضبط الربو						
قيمة p	المجموعة الثالثة (12)	المجموعة الثانية (32)	المجموعة الأولى (54)	المتغير		
0.836	6	18	32	نعم	السالبوتامول	
	6	14	22	لا		
0.028	0	4	16	نعم	الابرأتروبيوم	
	12	28	38	لا		
0.600	2	6	6	نعم	سنيروئيد إنشاقى	
	10	26	48	لا		
0.112	0	6	4	نعم	LABA	
	12	26	50	لا		
0.238	2	2	2	نعم	ثيوفيلين	
	10	30	52	لا		

رابعاً: المقارنة بين المجموعات الثلاثة من حيث المعالجات المطبقة لضبط الربو.

المقارنة بين المرضى من حيث نموذج التدخين				
قيمة p	المجموعة الثالثة (12)	المجموعة الثانية (32)	المجموعة الأولى (54)	المتغير
0.069	2	4	4	مدخن
	2	14	19	مدخن سلبي
	6	12	31	غير مدخن
	2	2	0	مدخن سابق

خامساً: المقارنة بين المجموعات الثلاثة من حيث نموذج التدخين.

المقارنة بين المرضى من حيث نمط الحياة والتعرض للمؤثرات				
قيمة p	المجموعة الثالثة (12)	المجموعة الثانية (32)	المجموعة الأولى (54)	المتغير
0.727	2	8	10	نعم
	10	24	44	لا
0.310	4	10	10	نعم
	8	22	44	لا
0.857	8	22	34	نعم
	4	10	20	لا
0.505	8	16	26	نعم
	4	16	28	لا
0.030	2	8	26	نعم
	10	24	28	لا

سادساً: المقارنة بين المرضى من حيث نمط الحياة والتعرض للمؤثرات.

المناقشة

اختلاف الطرق التشخيصية فارقاً إحصائياً هاماً بين مجموعات المرضى $p=0.017$. كان المرضى المشخصون من خلال مراجعة الطبيب هم الأكثر في مجموعة الانسداد الأقل، مما يدل على أهمية المتابعة كما سيأتي في البند اللاحق.

عدد المرضى غير الملتزمين بالمتابعة الدورية كبير بالنسبة لمجموعة المرضى، حيث بلغ العدد 66 مريضاً بنسبة 67.3% من مجمل المرضى، وقد كان للمتابعة الدورية فارق إحصائي هام $p=0.001$ بين مجموعات المرضى، مما يدل على دور إهمال المتابعة الدورية في الهجمة الربوية.

عدد الجامعيين في دراستنا 12 مريضاً بنسبة 12.2%، وقد كان عدد المرضى المشخصين بمراحل متقدمة من الانسداد من المرضى من غير المتعلمين مرتفعاً مقارنة بالمتعلمين. كان هنالك فارق إحصائي هام $p=0.001$ بين مجموعات المرضى.

بلغ متوسط عمر المرضى المشمولين بدراستنا 44.31 سنة بانحراف معياري 17.736 سنة. بلغت القيمة الصغرى 15 عاماً فيما كان عمر

الربو القصبي مرض شائع عند الإناث المراجعات للشعبة الصدرية في مستشفى حلب الجامعي الكبير، وهو الجنس السائد في دراستنا عند 62 مريضة بنسبة 63.3%، وهذا يتوافق مع معظم الدراسات العالمية مثل الدراسة الأندونيسية المنشورة عام 2017⁵. علماً أنه لم تكن هناك فروقات إحصائية هامة بين مجموعات المرضى (بحسب مستوى الانسداد) من حيث الجنس.

غالبية مرضى الدراسة من المتزوجين (75.5%) من مجمل المرضى، كما تبين الدراسة وجود فارق إحصائي هام بين مجموعات المرضى عند دراسة الفروقات الإحصائية $p=0.002$ بين المجموعات المرضية، وأبدى المتزوجون ميلاً أكبر لتطوير هجمة ربوية أكثر من المرضى العازبين، مما قد يشير لدور الضغوطات الأسرية في تحريض هجمات الربو¹⁰.

كانت مراجعة الطبيب هي الطريقة الأكثر شيوعاً لتشخيص الربو عند المرضى، حيث بلغت نسبة المرضى المشخصين من خلال مراجعة طبيب 44 مريضاً بنسبة 44.7% من مجمل المرضى، كما أبدى

المؤرخ الوحيد في دراستنا والذي كان أكثر تسبباً في تحريض الهجمة الربوية الحادة هو مدفأة الحطب، حيث وجد فارق إحصائي هام $p=0.030$ بين مجموعات المرضى، بينما لم يبد كل من الجهد، الحالة النفسية، تبدلات الطقس والتماس مع الحيوانات فروقاً إحصائية هامة بين المجموعات الثلاثة للمرضى.

اختلفت دراستنا مع الدراسة الأوغندية التي درست عوامل الخطورة لتفاقم الهجمة الربوية عند المرضى في عام 2014¹¹ من ناحية متغيرات العمر ومستوى التعليم والتعرض لروائح حرق الخشب، حيث لم يكن للعمر أهمية إحصائية في دراستنا بينما كان له فارق إحصائي في الدراسة الأوغندية ويمكن عزو ذلك لسببين: الأول متوسط أعمار المرضى في دراستنا أعلى منه في الدراسة الأوغندية، كما أن المرضى في دراستنا كانوا ينقسمون لثلاثة مجموعات وتم دراسة الفارق بين ثلاثة مجموعات غير متطابقة فيما بينها، بينما كان في الدراسة الأوغندية بين مجموعتي مقارنة متطابقتي العدد. كما لم يكن للمستوى التعليمي في الدراسة الأوغندية فارق إحصائي مقارنة بدراستنا التي وجد فيها فارق إحصائي هام، حيث كانت المستويات التعليمية للمرضى في الدراسة الأوغندية بالمجمل أفضل منها في دراستنا التي كان عدد المتعلمين فيها هو الفئة الأقل. كان للتماس مع حرق الأخشاب (مدفأة الحطب) فارق هام في دراستنا، بينما لم يكن له دور في الدراسة الأوغندية ولعل ذلك يفسر بالمواد التي يتم بها حرق الأخشاب من ناحية ومن ناحية أخرى كمية التعرض للدخان.

اختلفت دراستنا مع الدراسة المجرة في الرياض لدراسة العوامل المتعلقة بالضبط السوي للربو عند مرضى العيادات الخارجية في العام 2015¹² من ناحية متغير مستوى التعليم، حيث كان للمستوى التعليمي فارق إحصائي هام في دراستنا مقارنة بالدراسة السعودية، مع التأكيد على تقارب نسب المرضى في مرحلة التعليم الجامعي في كلا الدراستين لكن المستوى المتدني للتعليم لدى المرضى كان أعلى بقليل في دراستنا منه في الدراسة السعودية. بينما اتفقت الدراستان من حيث متغير الحالة الاجتماعية فقد كان للحالة الاجتماعية في كلتا الدراستين فارق إحصائي هام حيث ارتبط الزواج بنسب أعلى من هجمات الربو لدى عموم المرضى.

اتفقت دراستنا مع الدراسة المغربية التي درست العوامل المتعلقة بضبط الربو في العام 2018¹³ من ناحية متغيري الحالة الاجتماعية ووجود الإنتان التنفسي العلوي، حيث وجد فارق إحصائي هام لمتغير الحالة الاجتماعية في كلتا الدراستين، وهو ما يتوافق مع بقية رسائل المقارنة بينما لم يكن للإنتان التنفسي العلوي دلالة إحصائية في كلتا الدراستين. اختلفت دراستنا مع الدراسة المغربية من ناحية متغير التدخين، حيث كان للتدخين فارق إحصائي هام في الدراسة المغربية غير موجود في دراستنا

أكبر المرضى 76 عاماً، ولم يكن للعمر أي دلالة إحصائية بين مجموعات المرضى.

كانت ربات المنازل هنّ الفئة الأكثر تواجداً في دراستنا بنسبة 32.65% من مجمل العينة، تلاها المزارعون والعمال في المصانع والنجارة بنسبة 17.35% لكل منهما، مما يشير إلى دور العمل المنزلي والمواد التي تتعرض لها ربات البيوت كمواد التنظيف وغيرها في تحريض الهجمة الربوية الحادة، تلاها دور المؤرجات الصناعية (نشارة الخشب، المواد الكيميائية).

عدم التزام المرضى بخطوات استخدام البخاخ حيث لا تتجاوز نسبة الملترمين ببعد مناسب للبخاخ عن الفم وحبس النفس لعشر ثوان 25%، كما أن 46.9% أي قرابة نصف المرضى لا يلتزمون بهز البخاخ. لوحظ فارق إحصائي هام بين المجموعات الثلاثة من حيث المتغير (تنسيق البخ) $p=0.007$ مما يشير إلى دور عدم تنسيق البخ (الاستخدام الخاطيء للبخاخة) في تحريض النوبة الربوية الحادة.⁸

لم يكن هناك فروق ذات دلالات إحصائية هامة بين المجموعات من حيث متغيرات: القصة العائلية، الاستشفاء السابق وعلامات الإنتان التنفسي العلوي.

كان السالبيوتامول هو المعالجة الإنشاقية الأكثر استخداماً بين مرضى الربو في الدراسة عند 56 مريضاً بنسبة 57.13% من مرضى الدراسة، بينما كان الثيوفيلين هو المعالجة الأقل استخداماً في عموم المرضى (عند 6 مرضى) بنسبة 6.12%.

المعالجة الوحيدة التي أبدت فروقاً إحصائية بين المجموعات الثلاثة هي المضادات الكولينية (الابراتروبيوم) $p=0.028$ ، بينما لم يكن لأي من المعالجات الأخرى أهمية إحصائية. حيث كانت المجموعات الأسوأ من حيث الانسداد هي التي لا تستخدم الابراتروبيوم، وهذا يتوافق مع الدراسة المنشورة عام 2016 عن فعالية وأمان مشاركة الأبراتروبيوم مع السالبيوتامول.¹⁴

لم تتواجد فروقات إحصائية هامة بين المرضى من حيث اختلاف نموذج التدخين: $p=0.069$ ، إلا أن نموذج التدخين الأقل سوءاً كان أكثر توارداً في المجموعة الأولى ذات الانسداد الخفيف.

بدراسة اختبار وظائف الرئة بين مجموعات المرضى، بلغ متوسط FEV1 47.00، وكانت المجموعة الأشيع في دراستنا هي مجموعة مرضى الانسداد الخفيف (أكثر من 70%) عند 54 مريضاً وبنسبة 55.1% من مجمل مرضى الدراسة.

كانت مجموعة ربات المنازل والعاملون في المعامل وورشات النجارة المجموعة الأسوأ التي تتطور لديها هجمات ربوية حادة مع مستويات من الانسداد. ترافقت المستويات الأقل من الانسداد مع مستويات تعرض أقل لدخان التبغ (فئة مدخن سابق، غير مدخن أو مدخن سلبي)، بينما ترافقت حالات التدخين الشبهة بمستويات أعلى من الانسداد مما يشير إلى دور التدخين السئ في مفاومة الهجمة الربوية الحادة. يعتبر السالبوتامول المعالجة الإنشاقية الأكثر استخداماً بين المرضى، بينما لوحظ ندرة استخدام الستيروئيدات الإنشاقية رغم أنها حجر الأساس في العلاج. ينقص الابراتروبوم من شدة الهجمة الربوية مما يقترح المشاركة بين السالبوتامول والابراتروبوم في المعالجة عند المرضى.

(في دراستنا تم تضمين مجموعة المدخنين السلبيين والتي تم اعتبارها متغيراً مستقلاً في الدراسة المغربية).

الاستنتاجات

تتلخص أهم عوامل الخطر المفاومة للهجمة الربوية الحادة والمحرضة لها في دراستنا بالحالة العائلية، عدم المتابعة الدورية، تدني مستوى التعليم، الاستخدام الخاطيء للبخاخ والتعرض لمدفأة الحطب. سلطت دراستنا الضوء على سوء استخدام البخاخ كمحرض للهجمة الربوية الحادة، حيث يعاني المرضى من عدم المعرفة الصحيحة لاستخدام تقنية البخ.

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. www.ginasthma.org (Accessed on March 30, 2020).
2. Lommatzsch M, Buhl R, Korn S. The treatment of mild and moderate asthma in adults. *Dtsch Arztebl Int* 2020 Jun 19;117(25):434-4.
3. Nanda A, Wasan AN. Asthma in adults. *Med Clin North Am* 2020 Jan;104(1):95-108.
4. Fergeson JE, Patel SS, Lockey RF. Acute asthma, prognosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2017 Feb;139(2):438-47.
5. Pignataro FS, Bonini M, Forgiione A, et al. Asthma and gender: The female lung. *Pharmacol Res* 2017 May;119:384-90.
6. D'Amato G, Vitale C, Molino A, et al. Asthma-related deaths. *Multidiscip Respir Med* 2016 Oct 12;11:37.
7. Hamelmann E, von Mutius E, Bush A, et al. Addressing the risk domain in the long-term management of pediatric asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2020 Apr;31(3):233-42.
8. Sanchis J, Gich I, Pedersen S. Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Systematic review of errors in inhaler use: has patient technique improved over time? *Chest* 2016 Aug;150(2):394-406.
9. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005 Nov;26(5):948-68.
10. Ma Q, Yang T. Prevalence and influential factors for asthma among adults in Chinese. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2017 Sep;42(9):1086-93.
11. Sanya RE, Kirenga BJ, Worodria W, et al. Risk factors for asthma exacerbation in patients presenting to an emergency unit of a national referral hospital in Kampala, Uganda. *Afr Health Sci* 2014 Sep;14(3):707-15.
12. Al-Zahrani JM, Ahmad A, Al-Harbi A, et al. Factors associated with poor asthma control in the outpatient clinic setting. *Ann Thorac Med* 2015 Apr-Jun;10(2):100-4.
13. Ghanname I, Chaker A, Cherkani Hassani A, et al. Factors associated with asthma control: MOSAR study (Multicenter Observational Study of Asthma in Rabat-Morocco). *BMC Pulm Med* 2018 Apr;18(1):61.
14. Donohue JF, Wise R, Busse WW, et al. Efficacy and safety of ipratropium bromide/albuterol compared with albuterol in patients with moderate-to-severe asthma: a randomized controlled trial. *BMC Pulm Med* 2016 Apr;16(1):65.
15. Micheal JM. Asthma. *Medscape, epidemiology*. Sep 18,2020. https://emedicine.medscape.com/article/296301-overview?src=mbl_msp_android&ref=share
16. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. (NIH publication no.08-4051). www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm
17. Christopher HF. Asthma in adolescents and adults: Evaluation and diagnosis, section Diagnosis based on history and clinical course. Up to date. Topic 543. Version 30.0, Jan 29,2020. <https://www.uptodate.com/contents/asthma-in-adolescents-and-adults-evaluation-and-diagnosis>.

EVALUATION OF RED CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW) IN TYPE 2 DIABETIC NEPHROPATHY PATIENTS

تقييم مشعر اختلاف حجم كريات الدم الحمراء
عند مرضى الاعتلال الكلوي التالي للداء السكري النمط الثاني

Reema Abu Naeem, MD; Faihaa Abo Fakher, MD
د. ريمة أبو نعيم، د. فيحاء أبو فخر

ABSTRACT

Objective: Diabetic nephropathy (DN) is an important cause of morbidity and mortality of diabetes mellitus (DM) patients. Inflammation has a pivotal role in DN pathogenesis. Red cell distribution width (RDW), is a current parameter which has been supposed to be a marker of ineffective erythropoiesis depending on chronic inflammation and neurohumoral activation. We aimed to compare levels RDW, which is a marker of inflammation, between DM patients with and without diabetic nephropathy.

Methods: Eighty-four type 2 DM patients (50 diabetic nephropathy patients and 34 patients without diabetic nephropathy). All clinical and laboratory data including urea, creatinine, hemogram, fasting blood glucose, lipid profile were recorded.

Results: RDW values of diabetic nephropathy patients was significantly higher than those of patients without diabetic nephropathy ($p=0.002$). RBC, MCV, and duration of diabetes were statistically significantly different ($p=0.04$, 0.01 , and 0.02 respectively), whereas BMI, fasting blood glucose, triglycerides, total cholesterol levels were not statistically significantly different ($p=0.87$, 0.91 , 0.64 , and 0.42 respectively).

Conclusions: As an easy and convenient routine examination, RDW may provide better clinical guidance along with other important indices.

ملخص البحث

الحمراء، والذي يعتبر واسماً للالتهاب، بين مرضى الداء السكري مع وبدون وجود اعتلال كلوي.

طرق البحث: تم إجراء دراسة مقطعية عرضية على عينة مؤلفة من 84 مريضاً من مرضى الداء السكري من النمط الثاني (50 مريضاً مع اعتلال كلوي سكري و34 مريضاً بدون اعتلال كلوي سكري). تم تسجيل البيانات المخبرية والسريية متضمنة البولة، الكرياتينين، تعداد دم شامل، سكر الدم الصيامي، شحوم وكولسترول الدم.

النتائج: كانت قيم مشعر اختلاف حجوم كريات الدم الحمراء RDW

هدف البحث: يشكل الاعتلال الكلوي السكري (DN) سبباً مهماً للمراضة والوفيات عند مرضى الداء السكري (DM)، إن للالتهاب دور مثبت في إمرضية الاعتلال الكلوي السكري. تم افتراض وجود دور لمشعر اختلاف حجوم كريات الدم الحمراء RDW كواسم يشير إلى تكون غير فعال للكريات الحمراء اعتماداً على التفعيل العصبي الهرموني. تهدف دراستنا إلى مقارنة مستويات مشعر اختلاف حجوم كريات الدم

*Reema Abu Naeem, MD, Student, Laboratory Medicine Department, Faculty of Medicine, Damascus University, Damascus, Syria.

E-mail:reema.abunaem@hotmail.com.

*Faihaa Abo Fakher, MD, Associate Professor, Laboratory Medicine Department, Faculty of Medicine, Damascus University, Damascus, Syria.

يعتبر (Red blood distribution cell width) RDW مشعراً لتقييم الاختلاف في حجم كريات الدم الحمراء. تم التعامل سابقاً مع RDW المرتفع كمقياس في كل أنواع فقر الدم مثل فقر الدم بعوز الحديد وفقر الدم بعوز B12.⁸ حالياً اقترح أن مشعر RDW لا يرتبط فقط مع وفيات الداء القلبي الوعائي في الناس عامة،⁹ إنما يعد كعامل تنبؤي مستقبلي للوفيات عند المرضى المصابين بقصور القلب،¹⁰ الصدمة،¹¹ وارتفاع التوتر الشرياني الرئوي،¹² والأذية الكلوية الحادة.¹³ كذلك وجد أن RDW كان مرتبطاً بشكل هام مع تزايد الوفيات بكل الأسباب عند مرضى الداء السكري.¹⁴

من المعروف أن الداء السكري هو حالة مزمنة تتوافق مع شدة تأكسدية متزايدة والتهاب وعائي، ومن المعروف أن الشدة التأكسدية تلعب دوراً كبيراً في إمرضية أذية الوظيفة الكلوية من خلال بعض الوسائط الالتهابية، كما وجد أيضاً أن RDW يرتبط مع بعض السيتوكينات الالتهابية.¹⁵

هناك القليل من الدراسات التي تقيّم مدى ارتباط RDW مع الاعتلال الكلوي السكري عند المرضى المصابين بالداء السكري النمط الثاني، وهذا ما دفعنا لدراسة RDW عند هؤلاء المرضى لتقييم إن كان هناك أي ارتباط مستقل وهام بين RDW والاعتلال الكلوي السكري عند جمهرة من المرضى المصابين بالداء السكري النمط الثاني المراجعين لمشفى المواساة الجامعي.

يرتبط الاعتلال الكلوي السكري مع تجزؤ كريات الدم الحمراء،¹⁶ والتي تسبب ارتفاع في قيمة RDW¹⁷ حيث أن ارتفاع التوتر داخل الكبي الحاصل في اعتلال الكلية السكري من الممكن أن يعرض الكريات الحمراء للتجزؤ وبالتالي ارتفاع RDW، كذلك يحدث في الداء السكري نقص في قابلية الكريات الحمراء لتغير شكلها، وهو أكثر ملاحظة عند المرضى المصابين بداء كلوي سكري،¹⁸ وإن نقص قابليتها لتغير شكلها يعرضها للتجزؤ مما يسهم أيضاً بارتفاع RDW. إن نقص قابلية الكريات الحمراء لتغير شكلها من الممكن أن يقود إلى دوران مضطرب في الأوعية الصغيرة، ونقص أكسجة تماماً كما يحدث في الخثرات المجهرية،¹⁹ كل هذا يلعب دوراً هاماً في إمرضية اعتلال الكلية السكري.

هدف هذا البحث إلى تقييم مستوى RDW بين مرضى الاعتلال الكلوي التالي للداء السكري النمط الثاني من خلال مقارنته عند مرضى سكريين نمط ثاني مع وبدون وجود اعتلال كلوي.

طرق البحث

تضمنت هذه الدراسة المقطعية المستعرضة مرضى الداء السكري من النمط الثاني المراجعين للعيادة الغذائية في مشفى المواساة الجامعي

أعلى بشكل هام عند مرضى الاعتلال الكلوي السكري مقارنة مع المرضى بدون اعتلال كلوي سكري (قيمة p تعادل 0.002)، بينما عدد كريات الدم الحمراء، حجم الكرية الوسطي ومدة المرض كانت مختلفة بشكل هام إحصائياً بين المجموعتين (قيم $p=0.04, 0.01, 0.02$ على الترتيب)، بينما لم تكن قيم مشعر كتلة الجسم، سكر الدم الصيامي، الشحوم الثلاثية، الكوليسترول الكلي مختلفة بشكل هام إحصائياً بين المجموعتين (قيم $p=0.87, 0.91, 0.64$ و 0.42 على الترتيب).

الاستنتاجات: يمكن لمشعر اختلاف حجوم كريات الدم الحمراء، وهو فحص متوفر ورخيص، أن يكون موجهاً سريرياً لاعتلال الكلية السكري جنباً إلى جنب مع المشعرات الأخرى.

المقدمة

الداء السكري هو الداء الغدي المزمّن الأكثر شيوعاً، قدر عدد المصابين بالداء السكري بـ 382 مليون مريض حول العالم في عام 2013، ومن المؤكد أن العدد سيرتفع إلى 592 مليون مريض بحلول عام 2035.¹ يزداد انتشار الداء السكري بسرعة كبيرة لدرجة أنه أصبح قضية صحة عامة كبرى عالمياً.²

مع تزايد عدد المصابين بالداء السكري خاصةً الداء السكري النمط الثاني، تزداد الاختلالات المرتبطة بالداء السكري،³ والتي تقسم إلى اختلالات الأوعية الكبيرة مثل أمراض الشرايين الاكليلية والأمراض الوعائية الدماغية (نسبة وعائية عابرة TIA، الحوادث الوعائية الدماغية CVA)، والأمراض الوعائية المحيطية (قرحات ..)، واختلالات الأوعية الصغيرة مثل اعتلال الأعصاب، اعتلال الشبكية واعتلال الكلى.

إن الداء السكري هو عامل الخطورة الأكثر أهمية في الداء الكلوي المزمّن (Chronic kidney disease) CKD، وإن خطورة الداء الكلوي المزمّن المرتبط بالداء السكري مستمرة بالتزايد حول العالم،⁴ حيث قدرت نسبة انتشار اعتلال الكلية السكري عند مرضى الداء السكري النمط الثاني بحوالي 30-40%، وقد أصبح السبب المؤدي للمرحلة الأخيرة من الداء الكلوي في البلدان الغربية.⁵ وكذلك تم إثبات أن السكريين المصابين بأذية كلوية لديهم خطورة عالية لحوادث الداء القلبي الوعائي،⁶ لذلك يعد الكشف المبكر لهؤلاء المرضى ذو أهمية كبرى، حيث أن الأذية الكلوية قد تكون عامل خطورة لحوادث وعائية قلبية مستقبلية، خاصةً عند مرضى الداء السكري. إن العلامة الأبعد القادرة على كشف اعتلال الكلية السكري هي بيلة الألبومين الدقيقة والتي ترتبط مع خطورة للأذية الكلوية المتقدمة.⁷

توجد العديد من المشعرات الدموية التي تستعمل لتشخيص وتقييم الداء السكري.

أجريت الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج IBM-SPSS الإصدار 25، استعرضت الإحصائيات الوصفية على شكل المتوسط الحسابي، الانحراف المعياري والنسبة المئوية، أجريت الاختبارات الإحصائية الموافقة لكل متغير عند الحاجة لذلك، حيث تم اللجوء لاختبار كاي مربع Chi Square Test في دراسة المتغيرات الكيفية، ولمقارنة المتوسطات الحسابية للمتغيرات الكمية استخدم اختبار Student-t للعينات المستقلة Independent Samples T Test. عدت قيمة p ذات أهمية إحصائية إذا كانت أقل أو تساوي 0.05.

النتائج

شملت عينة البحث 84 مريضاً من مرضى النمط الثاني للداء السكري من المراجعين لمشفى المواساة خلال الفترة الزمنية المذكورة.

الفئة العمرية (سنة)	العدد	النسبة المئوية
40-21	6	7%
60-41	47	55.7%
80-61	31	36.6%

الجدول 1. توزع عينة البحث حسب العمر.

RDW	العدد	النسبة المئوية
منخفض (<11.6)	19	22.6%
طبيعي (11.6-14.6)	62	73.8%
مرتفع (>14.6)	3	3.6%

الجدول 2. توزع عينة البحث حسب قيم RDW.

مشعر كتلة الجسم (BMI)	العدد	النسبة المئوية
وزن منخفض (BMI < 18.5)	1	1.8%
طبيعي (BMI 18.5-24.9)	7	12.7%
وزن زائد (BMI 25-29.9)	18	32.7%
بدانة (BMI ≥ 30)	29	7.25%
العدد الكلي	55	100%

الجدول 3. توزع عينة البحث حسب قيم BMI.

المجموعة	العدد	النسبة المئوية
سكريين بدون وجود اعتلال كلوي (MAU < 30 mg/I)	34	40.5%
سكريين مع وجود اعتلال كلوي (MAU ≥ 30 mg/I)	50	59.5%

الجدول 4. توزع عينة البحث حسب قيمة بيلة الألبومين الدقيقة MAU.

بدمشق، وذلك خلال الفترة بين 2017/10/1 و 2018/10/1. تتألف عينة البحث من 84 مريضاً من الجنسين (31 ذكراً و 53 أنثى)، تراوحت أعمارهم بين 20 و 80 سنة.

معايير الادخال في الدراسة: مرضى داء سكري من النمط الثاني تم اختيارهم عشوائياً من المرضى المراجعين للعيادة الغذائية في مشفى المواساة الجامعي.

معايير الاستبعاد: وجود أمراض دموية، إبتان بولي مستمر (سيجعل من الصعب تقييم البيلة الألبومينية)، أمراض المناعية الذاتية والسرطان كما تم إقصاء جميع النساء الحوامل من الدراسة.

متغيرات الدراسة: العمر، الجنس، مدة المرض، مشعر كتلة الجسم واختلاطات الداء السكري.

مصادر المعلومات والأدوات المستخدمة: تم استبيان المرضى حول اصابتهم بارتفاع ضغط سابق، ارتفاع كولسترول الدم، الحوادث الوعائية الدماغية (CVA)، النسبة الإقفارية العابرة بالإضافة للقصور الكلوي، الأدوية المعطاة وقصة تدخين، وأخذ الطول والوزن ثم حساب BMI بتقسيم الوزن (كغ) على مربع الطول بالمتر. تم تقييم طرح الألبومين بالبول لكل مريض لتحديد الأفراد المصابين باعتلال كلوي سكري في مخبر مشفى التوليد الجامعي، كما قمنا بأخذ عينات الدم وإجراء تعداد دم عام CBC المتضمن (RDW) في مخبر مشفى المواساة الجامعي، تم الحصول على تحاليل وظائف الكلية (البولة والكرياتينين)، سكر الدم الصيامي (FBG)، شحوم وكولسترول الدم الموجودة سابقاً مع المرضى.

المواد والأجهزة المستخدمة في البحث: أنابيب سحب الدم (أنبوب لإجراء تعداد الدم الكامل ويحوي EDTA كمانع تخثر)، كيت Microalbumin Latex من شركة AMS الذي يحوي جزيئات لاتكس مغلفة بأضداد الألبومين البشري، Glycine Buffer.

تم استخدام جهاز تعداد الدم من شركة Medonic، ومثقلة من شركة Hetich، بالإضافة إلى جهاز آلي للتحاليل الكيميائية شركة AMS.

تم فحص البيلة الألبومينية الدقيقة MAU في البول اعتماداً على المبدأ التالي: جزيئات لاتكس مغطاة بأضداد للألبومين البشري، وبالتالي ترتص عندما تتفاعل مع عينات تحوي الألبومين. يتناسب ترص جزيئات اللاتكس مع تركيز الألبومين في العينة. تم تثقيب عينة البول لإجراء الفحص على القسم الطافي على الجهاز الآلي.

المشعر	سكريين دون اعتلال كلوي	سكريين مع اعتلال كلوي	p-value
العمر (سنة)	9.1±57.1	13.6±55.6	0.6
BMI(كغ/م ²)	5.26±30.53	6.10±30.24	0.87
مدة الإصابة بالسكري (سنة)	5.5±4.9	9.4±9.3	0.02
RBC (مليون كرية/مكرو لتر)	0.57±4.49	0.55±4.78	0.04
MCV (فمتولتر)	4.12±84.44	5.17±81.69	0.01
RDW (%)	1.1±12.18	1.1±12.99	0.002
سكر الدم (مغ/دل)	120±203.19	95.4±206.13	0.91
شحوم ثلاثية(مغ/دل)	103±175.78	131±191.44	0.64
كولسترول كلي (مغ/دل)	57.4±193.8	52.1±207.88	0.42

الجدول 5. ارتباط مجموعتي الدراسة مع المتغيرات.

المناقشة

إلى 4 مجموعات: مرضى لديهم وزن منخفض ($BMI > 18.5$ كغ/م²)، مرضى لديهم وزن طبيعي ($BMI: 18.5-24.9$)، مرضى لديهم وزن مفرط ($BMI: 25-29.9$) ومرضى بدينون ($BMI \leq 30$)، يظهر الجدول 3 النتائج بناءً على هذا التقسيم، حيث كانت النسبة العظمى من المرضى لديها بدانة (29 مريضاً بنسبة 52.7%)، وهذا يتوافق مع كون البدانة عامل خطورة أساسي للإصابة بالداء السكري النمط الثاني.

وحيث إن هدف بحثنا هو تقييم قيم RDW لدى مرضى الاعتلال الكلوي التالي للداء السكري النمط الثاني من خلال مقارنته عند مرضى سكريين نمط ثاني مع وبدون اعتلال كلوي. فقد تم تقسيم عينة البحث إلى مجموعتين حسب قيمة البيلة الألبومينية الدقيقة (MAU)، المجموعة الأولى هي مجموعة المرضى الذين كانت لديهم قيم MAU دون 30 ملغ/ل وتم تسميتها سكريين بدون اعتلال كلوي (عدددهم 34 مريضاً بنسبة 40.5%)، والمجموعة الثانية هي مجموعة المرضى الذين كانت لديهم قيم MAU 30 ملغ/ل أو أكبر (عدددهم 50 مريضاً بنسبة 59.5%)، الجدول 4. تمت دراسة ارتباط مجموعتي الدراسة مع العمر فلم نجد فارق هام إحصائياً (قيمة p تعادل 0.6)، الجدول 5، وهذا يتوافق مع دراسة B.Bilir²⁰ التي أجريت في تركيا عام 2016 ($p=0.56$)، ودراسة C.J.²² Magri التي أجريت في مالطا عام 2014 ($p=0.24$)، ودراسة M. Zhang²¹ التي أجريت في الصين عام 2015 ($p=0.41$). وكذلك لم يكن هناك فارق هام إحصائياً عند دراسة ارتباط مجموعتي الدراسة مع قيم BMI (قيمة p تعادل 0.087)، الجدول 5، وهذا يتوافق مع دراسة (C.J. Magri)²² ($p=0.39$) ودراسة (M. Zhang)²¹ ($p=0.11$).

تمت دراسة ارتباط متوسط مدة الإصابة بالسكري بين المجموعتين

شملت عينة البحث 84 مريضاً من مرضى النمط الثاني للداء السكري. كانت نسبة الذكور إلى الإناث تقريباً النصف، وهذا يتوافق مع الأدبيات العالمية حيث أن الداء السكري النمط الثاني أكثر شيوعاً عند الإناث، وكذلك كانت نسبة الإناث أكبر من نسبة الذكور في دراسة (B. Bilir)²⁰ التي أجريت في تركيا 2016، بينما كانت نسبة الذكور أكبر في دراسة (M. Zhang)²¹ التي أجريت في الصين عام 2015. كما بلغ متوسط عمر العينة (12.1 ± 56.2 سنة). أغلب المرضى كانت أعمارهم بين 41-60 سنة بنسبة 55.7%، بينما كان 34.6% منهم بأعمار بين 61-80 سنة و7% فقط منهم بأعمار بين 21-40 سنة، الجدول 1.

بلغ متوسط خضاب الدم لدى المريضات الإناث 0.7 ± 12.6 غ/دل، بينما كان متوسط خضاب الدم لدى المرضى الذكور 0.08 ± 13.9 غ/دل، وذلك لاستبعادنا مرضى فقر الدم لتأثيره على قيم RDW.

قسمت عينة الدراسة حسب القيم الطبيعية لـ RDW ($-11.6-14.6\%$) إلى ثلاث مجموعات: ذات قيم طبيعية، منخفضة، مرتفعة، الجدول 2 يظهر النتائج بناءً على هذا التقسيم، حيث كان لدى النسبة العظمى للمرضى قيماً طبيعية من RDW بنسبة 73.8%.

بلغ متوسط قيم الكرياتنين لدى الإناث 0.26 ± 0.08 مغ/دل، بينما كان متوسط قيم الكرياتنين لدى الذكور 0.22 ± 0.99 مغ/دل، وذلك بسبب استبعادنا للمرضى الذين كانت قيم الكرياتنين أعلى من المجال الطبيعي وهو ($0.5-1.2$ مغ/دل) للذكور و($0.4-1.1$ مغ/دل) للإناث.

تم اعتماد توزيع الأشخاص حسب قيم BMI، وقسمت عينة البحث

أما عن مشعر اختلاف حجوم كريات الدم الحمراء RDW، فقد بلغ متوسط RDW لدى المرضى بدون اعتلال كلوي ($1.11 \pm 12.18\%$)، في حين بلغ متوسط RDW لدى المرضى مع وجود اعتلال كلوي مرافق ($1.14 \pm 12.97\%$)، بالتالي كان متوسط RDW لدى مرضى السكري ذوي الاعتلال الكلوي أكبر منه عند مرضى السكري بدون اعتلال كلوي، وبفارق هام إحصائياً ($p=0.002$) الجدول 5، وهذا يوافق كل من دراسة (B.Bilir)²⁰ ($p=0.03$)، دراسة (C.J. Magri)²² ($p=0.006$) ودراسة (M. Zhang)²¹ ($p<0.001$).

لقد أثبتت نتائجنا موجودات مركز المسح الوطني للتغذية والصحة (NHANES) في الولايات المتحدة الأمريكية بوجود ارتباط بين ارتفاع الـ RDW والبيبة الألبومينية الدقيقة والكبرى، من المقترح أن تكون هذه العلاقة مع الاعتلال الكلوي السكري متوسطة بالشدة التأكسدية، والتهاب المزمن وسوء الوظيفة البطانية.²³

بالتالي من الممكن التعامل مع الـ RDW كمشعر تنبؤي فعال في تقييم الاعتلال الكلوي السكري.

محددات الدراسة: من العقبات الكبرى التي واجهتنا في دراستنا نقص توافر بعض المعلومات والتحليلات المخبرية مثل ضغط الدم الوسطي، الخضاب الغلوكوزي، طول ووزن بعض المرضى (تمكننا من حساب مشعر كتلة الجسم لـ 55 مريض فقط)، تصميم الدراسة المقطعية العرضية والتي تمنعنا من تقييم أوسع للآلية النوعية للارتباط. لذلك يفضل إجراء أبحاث مستقبلية بإمكانيات أفضل، وإجراء دراسات حشدية لإثبات فيما إذا كان RDW هو واسم باكر للاعتلال الكلوي السكري.

الاستنتاجات

أهمية المسح السنوي بحثاً عن البيبة الألبومينية الدقيقة MAU لتقييم الاعتلال الكلوي عند جميع المرضى السكريين النمط الثاني. بالإضافة إلى إمكانية التعامل مع RDW كمشعر تنبؤي فعال في تقييم الاعتلال الكلوي السكري.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.*

فكانت أقل عند المرضى بدون اعتلال بفارق هام إحصائياً ($p=0.02$)، الجدول 5، وهذا يتوافق مع دراسة (B. Bilir)²⁰ حيث كانت ($p<0.001$) بينما يخالف دراسة (C.J. Magri)²² التي لم تجد فارقاً إحصائياً هاماً (قيمة p تعادل 0.34).

لوحظ أيضاً أن متوسط قيم سكر الدم الصيامي عند مرضى السكري ذوي الاعتلال الكلوي أكبر منه عند مرضى السكري بدون اعتلال ولكن بدون فارق هام إحصائياً ($p=0.91$) كما يوضح الجدول 5، وهذا يتوافق مع دراسة (C.J. Magri)²² ($p=0.56$)، ويخالف دراسة (M. Zhang)²¹ التي أظهرت قيم سكر صيامي لدى مرضى الاعتلال ذات متوسط أعلى وبفارق هام إحصائياً ($p=0.01$).

كذلك كان متوسط قيم الشحوم الثلاثية لدى مرضى السكري ذوي الاعتلال الكلوي أكبر منه عند مرضى السكري بدون اعتلال وبدون فارق إحصائي هام ($p=0.64$) كما في الجدول 5، وهذا موافق لدراسة (B.Bilir)²⁰ ($p=0.94$) و (M. Zhang)²¹ ($p=0.78$)، ويخالف دراسة (C.J. Magri)²² التي أظهرت قيم شحوم ثلاثية لدى مرضى الاعتلال بمتوسط أعلى وفارق هام إحصائياً ($p=0.001$).

كما لوحظ أن متوسط الكوليسترول الكلي عند مرضى السكري مع وجود اعتلال كلوي أكبر منه عند مرضى السكري بدون اعتلال كلوي، وذلك بدون فارق هام إحصائياً ($p=0.42$) كما في الجدول 5، وهذا يوافق كل من دراسة (B.Bilir)²⁰ ($p=0.06$)، دراسة (C.J. Magri)²² ($p=0.41$) ودراسة (M. Zhang)²¹ ($p=0.11$).

تمت دراسة ارتباط مجموعتي الدراسة مع كريات الدم الحمراء فكان متوسط عدد الكريات الحمر عند مرضى السكري مع وجود اعتلال الكلوي أكبر منه عند مرضى السكري بدون اعتلال كلوي وبفارق إحصائي هام ($p=0.04$) كما في الجدول 5، وهذا يخالف دراسة (B.Bilir)²⁰ التي أظهرت أن متوسط عدد كريات حمراء عند مرضى الاعتلال الكلوي أقل وبفارق إحصائي هام ($p=0.005$). أما متوسط قيمة حجم كرية الدم الحمراء الوسطي عند مرضى السكري ذوي الاعتلال الكلوي فقد كان أصغر منه عند مرضى السكري بدون اعتلال كلوي مع فارق هام إحصائياً ($p=0.01$)، الجدول 5.

2. Gill G, Nayak AU, Wilkins J, et al. *Challenges of emerging adulthood-transition from paediatric to adult diabetes. World J Diabetes 2014;5:630-5.*
3. Abougambou SSI, Hassali MA, Sulaiman SAS, et al. *Prevalence of vascular complications among type 2*

- diabetes mellitus outpatients at teaching hospital in Malaysia. *J Diabetes Metab* 2011;2:115.
4. Ioannidis I. Diabetes treatment in patients with renal disease: Is the landscape clear enough. *World J Diabetes* 2014;5:651-8.
 5. Silva AP, Fragoso A, Silva C, et al. What is the role of apelin regarding cardiovascular risk and progression of renal disease in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy? *Biomed Res Int* 2013;2013:247649.
 6. Aso Y. Cardiovascular disease in patients with diabetic nephropathy. *Curr Mol Med* 2008;8:533-43.
 7. Mogensen CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. *Alternatives to microalbuminuria. Diabetes* 2009;39:761.
 8. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *J Emerg Med* 1991;9(Suppl. 1):71-4.
 9. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, et al. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med* 2009;169:515-23.
 10. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: Data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:40-7.
 11. Chizobam A, Bruce O. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci* 2009 Feb;277(1-2):103-8.
 12. Rhodes CJ, Wharton J, Howard LS, et al. Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2011;97:1054-60.
 13. Oh HJ, Park JT, Kim JK, et al. Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in acute kidney injury patients treated with continuous renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;24:589-94.
 14. Tsuboi S, Miyauchi K, Kasai T, et al. Impact of red blood cell distribution width on long-term mortality in diabetic patients after percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2013;77(2):456-61.
 15. Marinkovic D, Zhang X, Yalcin S, et al. Foxo3 is required for the regulation of oxidative stress in erythropoiesis. *J Clin Invest* 2007;2144-117:2133.
 16. Paueksakon P, Revelo MP, Ma LJ, et al. Microangiopathic injury and augmented PAI-1 in human diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002;61(June (6)):2142-8.
 17. S Banno, Y Ito, C Tanaka, et al. Quantification of red blood cell fragmentation by the automated hematology analyzer XE-2100 in patients with living donor liver transplantation. *Clin Lab Haematol* 2005 Oct;27(5):292-6.
 18. Sehyun S, Yun-Hee K, Jian-Xun H, et al. Progressive impairment of erythrocyte deformability as indicator of microangiopathy in type 2 diabetes mellitus. *Clin Hemorheol Microcirc* 2007;36(3):253-61.
 19. Engström G, Smith JG, Persson M, et al. Red cell distribution width, haemoglobin A1c and incidence of diabetes mellitus. *J Intern Med* 2014;276(2):174-83.
 20. Bülent B, Betül EB, Neslihan SA, et al. Study of evaluation of red cell distribution width (RDW) in diabetic nephropathy patients. A retrospective study. *Medeniyaét Med J* 2016;31(3):156-60.
 21. Min Z, Yan Z, Che L, et al. Association between red blood cell distribution and renal function in patients with untreated type 2 diabetes mellitus. *Renal Failure* 2015;37(4):659-63.
 22. Caroline JM, Stephen F. Red blood cell distribution width and diabetes-associated complications. *Diabetes Metab Syndr* 2014 Jan-Mar;8(1):13-7.
 23. Luis A, Sandip KZ, Vikas V, et al. Relationship between red cell distribution width and micro-albuminuria: a population-based study of multiethnic representative US adults. *Nephron Clin Pract* 2011;119(4):c277-82.

GENETIC HETEROGENEITY OF B-GLOBIN GENE IN PATIENTS WITH THALASSEMIA IN VARIOUS REGIONS OF SYRIA

التغايرية الوراثية في مورثة الغلوبين بيتا لدى المصابين بالثلاسيميا بيتا في مناطق مختلفة من سورية

Shoujaa A, Br; Mukhalalaty Y, Br; Murad H, Br; Al-Quobaili F, Br

د. أحمد شجاع، د. ياسر مخللاي، د. حسام مراد، د. فايزة القبيلي

ABSTRACT

Objective: β -Thalassemia disease is caused by mutations in the β -globin gene. This is considered as one of the common genetic disorders in Syria. The aim of this study was to identify the frequency of the most common beta-thalassemia mutations, according to the patient's region in Syria.

Methods: β -Globin gene mutations were characterized by DNA isolation and using the amplification refractory mutations system-polymerase chain reaction technique.

Results: The study included 143 Syrian patients, the age between of 1 and 57 years with average 17 years, males were 53% and females were 47% in the research sample. It was observed that the presence of mutation -30 (T>A)/-30 (T>A) is 29% and the presence of mutation codon 8 (-AA)/codon 8 (-AA) is 22% in the patient's group of Damascus countryside, they were larger than their presence in other studied areas (Damascus, Southern region, Central and Coastal regions, Northern region, Eastern region). While the presence of codon 39 (C>T)/codon 39 (C>T) mutation was 50% in the Eastern region, was higher than Southern region and Central and Coastal region patients.

Conclusions: These data will significantly facilitate the genetic counseling and prenatal diagnosis in each region.

و 57 عاماً بمتوسط عمر 17 عاماً، نسبة الذكور 53% والإناث 47% في عينة البحث. لوحظ أن نسبة وجود الطفرة -30 (T>A)/-30 (T>A) وهي 29%، نسبة وجود الطفرة Codon(-AA)/Codon 8 (-AA) وهي 22% لدى المرضى التابعين لمنطقة ريف دمشق أعلى من نسبة وجودهما لدى المرضى في بقية المناطق المدروسة (مدينة دمشق، المنطقة الجنوبية، المنطقتين الوسطى والساحلية، المنطقة الشمالية، المنطقة الشرقية) كلاً على حدة. في حين لوحظ وجود الطفرة Codon 39 (C>T)/Codon 39 (C>T) في مجموعة المرضى التابعين للمنطقة الشرقية بنسبةٍ تُعادل 50%، وهي أكبر من نسبتها في كل من مجموعة المرضى التابعين للمنطقة الجنوبية ومجموعة

ملخص البحث

هدف البحث: تنتج الثلاسيميا بيتا عن طفرات تحدث في مورثة الغلوبين بيتا، حيث تعتبر أحد الاضطرابات المورثية الشائعة في سورية. هدف هذا البحث إلى تحديد نسبة طفرات الثلاسيميا بيتا الأشيع تبعاً للمنطقة التي ينحدر منها المريض في سورية.

طرق البحث: حددت خاصية طفرات مورثة الغلوبين بيتا من خلال عزل الدنا DNA عبر طريقة نظام تضخيم الطفرات الحرون المعتمدة على تفاعل البوليميراز التسلسلي PCR.

النتائج: شملت الدراسة 143 مريضاً سورياً تراوحت أعمارهم بين 1

*Shoujaa A, Br, Faculty of Pharmacy, Damascus University, Syria. E-mail: ahmadphc@yahoo.com

*Mukhalalaty Y, Br, Thalassemia Center, Ministry of Health, Damascus, Syria.

*Murad H, Br, Biotechnology and Molecular Biology Department, Atomic Energy Commission of Syria, Damascus, Syria.

*Al-Quobaili F, Br, Faculty of Pharmacy, Damascus University, Syria.

8000 مريضاً مسجلاً معتمداً على نقل الدم ضمن 13 مركزاً لمرض التلاسيميا في المحافظات السورية.⁸ وتشير الإحصائيات المستمدة من مركز التلاسيميا في دمشق حتى تاريخ 13/2/2019 إلى وجود حوالي 1330 مريض تلاسيميا بيتا يراجعون المركز شهرياً.

وقد حددت دراستان سابقتان^{9,10} تواتر طفرات التلاسيميا بيتا في المجتمع السوري، حيث كانت الطفرة (G>A) IVS-I-110 هي الأكثر تواتراً، تلتها الطفرة (G>A) IVS-I-1، في حين لوحظت بقية الطفرات 39 (C>T) و (G>A) IVS-II-1 و (G>C) IVS-I-5 و (T>A) 30-... إلخ بتواترٍ أقل.

هدفت دراستنا إلى تحديد نسبة تواتر تلك الطفرات (الأكثر انتشاراً لمرضى التلاسيميا بيتا) تبعاً للمنطقة التي يتبع لها المريض، وذلك من أجل إجراء الاستشارة الوراثية الفعالة والتشخيص السابق للولادة prenatal في كل منطقة.

طرق البحث

شملت الدراسة 143 مريضاً سورياً تراوحت أعمارهم بين 1 و 57 عاماً وكان متوسط العمر 17 عاماً، وكانت نسبة الذكور 53% ونسبة الإناث 47% في عينة البحث. كانت شروط الاشتغال أخذ عينات من المرضى السوريين المعتمدين على نقل الدم بشكلٍ دوري في مركز التلاسيميا والذين لم يجر لهم الفحص الجيني، كما أخذت الموافقة المستنيرة لإجراء الدراسة، ثم جُمعت معلومات تتعلق بالعمر والوزن والطول والمنطقة الأصل لكل مريض. بُزلت عينة دم وريدي (2.5 مل على مضاد تخثر الـ EDTA). وعُزل الدنا

المرضى التابعين للمنطقتين الوسطى والساحلية كلاً على حدة. الاستنتاجات: تسهل هذه البيانات بشكلٍ هام إجراء الاستشارة الوراثية والتشخيص قبل الولادة في كل منطقة من المناطق ضمن سوريا.

مقدمة

تُعرّف اضطرابات الهيموغلوبين الكيفية والكمية بأنها أمراض وراثية ومنها التلاسيميا، فهي عبارة عن مرض وراثي يصيب نسبة كبيرة من الولادات.¹ التلاسيميا بيتا β -Thalassemia هي اضطراب وراثي جسدي صاغر يتصف بغياب سلاسل الغلوبين بيتا β -globin الجزئي أو الكلي في الهيموغلوبين Hemoglobin (Hb).² مما يؤدي إلى تراكم سلاسل الغلوبين ألفا α -globin غير المرتبطة وترسيبها في سلائف الكريات الحمر ضمن نخاع العظام، وفي كريات الدم الحمراء الناضجة، وبالتالي تشكيل كريات حمراء غير فعالة وانحلال دم محيطي.³ هنالك أكثر من 350 طفرة مختلفة لمورثة الغلوبين بيتا، والغالبية العظمى لهذه الطفرات تنجم إما عن استبدال substitution نوكلوتيدات مفردة، وإما عن حذف deletion أو غرز insertion لواحدٍ أو اثنين من النوكلوتيدات، أو حذف كبير في مورثة الغلوبين بيتا.⁴

ينتشر هذا المرض على نطاق واسع في حوض المتوسط والشرق الأوسط وأفريقيا وجنوب شرق آسيا وشبه القارة الهندية.⁵ وهناك تباين كبير في طيف طفرات مورثة الغلوبين بيتا ضمن مختلف الجمهرات populations العرقية ومناطقهم الجغرافية.^{6,7} وبشكل عام، لكل جمهرة طيفها الخاص من طفرات مورثة الغلوبين بيتا، ففي سورية، وبحكم موقعها الجغرافي، تسود فيها اضطرابات الهيموغلوبين، وهنالك أكثر من

الطفرة	تسلسل قليل النكليوتيد	المشعر الثانوي	حجم المنتج (bp)
IVS-I-110 (G>A)	ACCAGCAGCCTAAGGGTGGGAAAATAGAGT	B	419
IVS-I-1 (G>A)	TTAAACCTGTCTTGTAACCTTGATACCGAT	B	281
IVS-II-1 (G>A)	AAGAAAACATCAAGGGTCCCATAGACTGAT	B	634
Codon 39 (C>T)	CAGATCCCCAAAGGACTCAAAGAACCTGTA	B	436
IVS-I-5 (G>C)	CTCCTTAAACCTGTCTTGTAACCTTGTTAG	B	285
IVS-I-6 (T>C)	TCTCCTTAAACCTGTCTTGTAACCTTCATG	B	286
CD8 (-AA)	ACACCATGGTGCACCTGACTCCTGAGCAGG	A	520
CD5 (-CT)	TCAAACAGACACCATGGTGCACCTGAGTCG	A	528
- 30 (T>A)	GCAGGGAGGGCAGGAGCCAGGGCTGGGGAA	A	626

تقترن المشارع المذكورة أعلاه مع المشارع المحددة كالتالي: (A): CCCCTTCCTATGACATGAACTTAA

ACCTCACCTGTGGAGCCAC:(B)

الجدول 1. تسلسلات المشارع المستخدمة من أجل تحديد الطفرات الشائعة للتلاسيميا بيتا بطريقة الـ ARMS.¹²

(مدينة دمشق، ريف دمشق، المنطقة الجنوبية، المنطقتين الوسطى والساحلية، المنطقة الشمالية، المنطقة الشرقية)، وجرت المقارنة بين تلك المجموعات حسب تواتر الطفرات، وقورنت العلاقة بين متغيرات المجموعات باختبار Nonparametric Chi-square. اعتمدت قيم $p > 0.05$ و $p > 0.001$ للاعتداد الإحصائي للفروقات وذلك باستخدام برنامج SPSS الإصدار 22.0.

النتائج

يبين الجدول 2 نتائج استقصاء الطفرات الأكثر شيوعاً في دراستنا.

دراسة الفروق في تكرارات الحدوث بين الطفرات السبع الحاصلة في عينة البحث: تم إجراء اختبار كاي مربع للعينة الوحيدة لدراسة دلالة الفروق بين تكرارات الطفرات السبع الحاصلة في عينة البحث والنتائج موضحة في الجدولين 3 و 4.

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الطفرات السبع الحاصلة في عينة البحث.

دراسة تأثير المنطقة التي يتبع لها المريض في تكرارات الطفرة المدروسة في عينة البحث: أُجري اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات الطفرة المدروسة بين مجموعات المنطقة التي يتبع لها المريض (مدينة دمشق، ريف دمشق، المنطقة الجنوبية، المنطقتين الوسطى والساحلية، المنطقة الشمالية، المنطقة الشرقية) في عينة البحث، الجدول 5.

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات الطفرة المدروسة بين اثنتين على الأقل من مجموعات المنطقة التي يتبع لها المريض (مدينة دمشق، ريف دمشق، المنطقة الجنوبية، المنطقتين الوسطى والساحلية، المنطقة الشرقية) في عينة البحث، ولمعرفة أي من المناطق تختلف عن الأخرى في تكرارات الطفرة المدروسة تم إجراء اختبار كاي مربع للمقارنة الثنائية بين مجموعات المنطقة التي يتبع لها المريض (مدينة دمشق، ريف دمشق، المنطقة الجنوبية، المنطقتين الوسطى والساحلية، المنطقة الشمالية، المنطقة الشرقية) في عينة البحث، الجدول 6.

المتغير المدروس = الطفرة المدروسة			
قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة المقدر	دلالة الفروق
43.063	6	0.000	توجد فروق دالة

الجدول 3. نتائج اختبار كاي مربع الوحيدة لدراسة دلالة الفروق بين تكرارات الطفرات السبعة الحاصلة في عينة البحث.

DNA لكل مريض باستخدام عتيدة جاهزة QIAamp DNA kit من شركة Qiagen الألمانية، وتم اتباع خطوات العمل وفقاً لتعليمات الشركة المصنعة. وجرى تعيين مردود ونقاوة الدنا المستخلص باستخدام قياس الامتصاص الضوئي في أمواج أطوالها 260 و 280 نانومتر باستخدام مقياس الطيف الضوئي Spectrophotometer، ثم جرى ترحيل الـ DNA على هلامة الأغاروز بتركيز 1% للتأكد من كفاءة العزل.

حُللت عينات DNA المعزولة باستخدام نظام تضخيم الطفرة الحرون ARMS¹¹، باستعمال جهاز التفاعل السلسلي للبوليميراز PCR (من شركة Applied Biosystems) وفق البرنامج التالي: تمسخ أولي بحرارة 94°C لمدة 5 دقائق، متبوعاً بـ 25 دورة بحرارة 94°C لمدة دقيقة واحدة، ثم حرارة 64°C لمدة دقيقة واحدة، ثم 72°C لمدة دقيقة واحدة وتجرى الإطالة النهائية بحرارة 72°C لمدة 5 دقائق. جرى تصميم مشاريع primers نوعية لكل طفرة من الطفرات حسب الجدول 1.

الطفرة المدروسة	عدد المرضى	النسبة المئوية
IVS-I-110 (G>A)/IVS-I-110 (G>A)	44	30.8
IVS-I-1 (G>A)/IVS-I-1 (G>A)	29	20.3
Codon 39 (C>T)/Codon 39 (C>T)	19	13.3
-30(T>A)/-30(T>A)	15	10.5
IVS-II-1 (G>A)/ IVS-II-1 (G>A)	13	9.1
Codon 8 (-AA)/Codon 8 (-AA)	13	9.1
IVS-I-6 (T>C)/IVS-I-6 (T>C)	10	7
المجموع	143	100

الجدول 2. نتائج الاستقصاء عن الطفرات الأكثر شيوعاً في عينة البحث.

تم بعد ذلك فصل منتجات التضخيم بالرحلان على هلامة أغاروز تركيزها 2% في دائرة الرحلان تريس (X1 "TAE") للتأكد من وجود منتج التضخيم. حُدد حجم العصابة المفصولة باستعمال معياري DNA 100 bp. ثم قُرئت النتائج عبر Gel Documentation System (شركة Bio-Rad). جرى العمل بتعاون مشترك بين كلية الصيدلة ومركز التلاسيمية وهيئة الطاقة الذرية السورية.

قمنا بتحليل نسب تواتر الطفرات الشائعة في سورية ضمن 6 مناطق

كانت أكبر من نسبة وجود كل من الطفرات الستة الباقية، ولقد تم تسجيل معدلات مرتفعة لهذه الطفرة في كل من قبرص واليونان¹³ وتركيا.¹⁴ إن هذه الطفرة تنتشر بين الجمهرات العربية في كل من لبنان ومصر والعراق والأردن،¹⁵⁻¹⁸ ونادراً ما توجد هذه الطفرة في دول الخليج.¹⁹ اقترحت التقارير المنشورة مؤخراً حول تعدد أشكال أطوال الشداف المقطعة (PLFR) والأنماط الفردانية المرتبطة بتلك الطفرة، أن منطقة البحر المتوسط هي أصل هذه الطفرة، وربما تم إدخالها إلى العالم العربي من خلال الهجرات السكانية.¹⁹⁻²¹

لوحظ أن نسبة وجود الطفرة IVS-I-1 (G>A)/IVS-I-1 (G>A) كانت 20.3%، وهي أكبر من نسبة وجود كل من الطفرات الخمسة الباقية. لقد امتلكت هذه الطفرة تواتراً منخفضاً بين الجمهرات العربية، وكانت نسبة تواجدها في العراق (13%)، في لبنان (13%)، في مصر (12%) وفي الجزائر (10%).¹⁹ يرتبط تنوع الأنماط الفردانية المتعلقة بتلك الطفرة ضمن البرتغال والمغرب والجزائر، وتشير التقارير المنشورة حولها بأن أصل هذه الطفرة مرتبط بغرب البحر المتوسط.¹⁹⁻²²

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 لدى مقارنة تكرارات الطفرة المدروسة بين مجموعة المرضى التابعين لمنطقة ريف دمشق وكل من مجموعات المنطقة المدروسة الباقية على حدة، وكذلك لدى مقارنة تكرارات الطفرة المدروسة بين مجموعة المرضى التابعين للمنطقة الشرقية وكل من مجموعة المرضى التابعين للمنطقة الجنوبية ومجموعة المرضى التابعين للمنطقتين الوسطى والساحلية على حدة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ثنائية يُعتد بها إحصائياً في تكرارات الطفرة المدروسة بين مجموعات المنطقة التي يتبع لها المريض المذكورة في عينة البحث.

المناقشة

من المثير للاهتمام ظهور اختلاف في مجموع عدد الطفرات بين المرضى السوريين، حيث وجدت فروق يعتد بها إحصائياً بين تكرارات الطفرات السبع الحاصلة في عينة البحث (الجدول 3)، ومن خلال دراسة جدول التكرارات والنسب المئوية الموافقة في الجدول 2 لوحظ أن نسبة وجود الطفرة IVS-I-110 (G>A)/IVS-I-110 (G>A) (30.8%)

المجموع	النسبة المئوية							عدد المرضى							المنطقة التي يتبع لها المريض	
	IVS-I-6 (T>C)/IVS-I-6 (T>C)	Codon 8 (-AA)/Codon 8 (-AA)	IVS-II-1 (G>A)/IVS-II-1 (G>A)	-30 (T>A)/-30 (T>A)	Codon 39 (C>T)/Codon 39 (C>T)	IVS-I-1 (G>A)/IVS-I-1 (G>A)	IVS-I-110 (G>A)/IVS-I-110 (G>A)	المجموع	IVS-I-6 (T>C)/IVS-I-6 (T>C)	Codon 8 (-AA)/Codon 8 (-AA)	IVS-II-1 (G>A)/IVS-II-1 (G>A)	-30 (T>A)/-30 (T>A)	Codon 39 (C>T)/Codon 39 (C>T)	IVS-I-1 (G>A)/IVS-I-1 (G>A)		IVS-I-110 (G>A)/IVS-I-110 (G>A)
100	13	0	13	10	3.3	23	37	30	4	0	4	3	1	7	11	مدينة دمشق
100	7.3	22	7.3	29	12	12	9.8	41	3	9	3	12	5	5	4	ريف دمشق
100	7.9	5.3	11	0	7.9	26	42	38	3	2	4	0	3	10	16	المنطقة الجنوبية
100	0	0	9.1	0	0	55	36	11	0	0	1	0	0	6	4	المنطقتين الوسطى والساحلية
100	0	0	11	0	33	11	44	9	0	0	1	0	3	1	4	المنطقة الشمالية
100	0	14	0	0	50	0	36	14	0	2	0	0	7	0	5	المنطقة الشرقية

الجدول 4. نتائج الاستقصاء عن الطفرة المدروسة في عينة البحث وفقاً للمنطقة التي يتبع لها المريض.

المتغيران المدروسان = الطفرة المدروسة × المنطقة التي يتبع لها المريض				
عدد المرضى	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة الدلالة المقدر	دلالة الفروق
143	82.457	30	0.000	توجد فروق دالة

الجدول 5. نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات الطفرة المدروسة بين مجموعات المنطقة التي يتبع لها المريض.

وجاءت الطفرة IVS-I-1 (G>A) بنسبة 16.4%، وهي أكبر من كل من الطفرتين 30-(T>A) و Codon 8 (-AA). في حين كانت نسبة وجود الطفرة 39/(C>T) Codon 39/(C>T) وهي 50% في مجموعة المرضى التابعين للمنطقة الشرقية أعلى من تلك الملاحظة في كل من مجموعة المرضى التابعين للمنطقة الجنوبية ومجموعة المرضى التابعين للمنطقتين الوسطى والساحلية على حدة في عينة البحث، وقد توافقت هذا مع الدراسة السابقة أعلاه.¹⁰ يمكن تفسير ارتفاع معدل حدوث هذه الطفرة في هذه المنطقة من سورية بالعلاقات الاجتماعية الموجودة بين القبائل العربية في هذه المنطقة والقبائل في شبه الجزيرة العربية.

قد يكون سبب اختلاف نسب تواتر تلك الطفرات هو الهجرات التاريخية والغزوات المتعددة إلى منطقتنا، وبالتالي وصول طفرات محددة إلى منطقة يختلف بشكلٍ جوهري عن منطقةٍ أخرى، أو ربما يكون السبب العادات المتبعة في بعض المناطق من حيث كثرة زواج الأقارب وبالتالي الانتشار الكبير لطفرات على حساب طفراتٍ أخرى.

الاستنتاجات

إن تحديد المنطقة التي يتبع لها مريض التلاسيميا بيتا يساعد في استعراف الطفرة المسببة للتلاسيميا بيتا لديه، وبالتالي إجراء الاستشارة الوراثية الفعالة، إضافة إلى التشخيص السابق للولادة.

تمت ملاحظة أن نسبة وجود الطفرة Codon/Codon 39 (C>T) كانت 13.3%، وهي أكبر من نسبة وجود كل من الطفرات الأربعة الباقية في عينة البحث. يعتبر أليل هذه الطفرة هو الثاني من حيث الانتشار بين العرب؛ ما يقرب من واحد من كل ثمانية أليلات عربية حاملة للتلاسيميا تحمل هذه الطفرة.¹⁹ يوضح التوزيع الجغرافي لهذه الطفرة انتشاراً كبيراً في بلدان المغرب العربي،²³ بينما تحدث هذه الطفرة في شبه الجزيرة العربية بتواتراتٍ منخفضةٍ بشكلٍ عام.¹⁸

لقد توافقت نتائج هذه الدراسة مع دراستين سابقتين على مرضى سوريين.^{10,9} بالإضافة إلى وجود فروقات ثنائية هامة إحصائياً في تكرارات الطفرة المدروسة بين مجموعات المنطقة التي يتبع لها المريض المذكورة في عينة البحث (الجدول 6)، فمن خلال دراسة جدول التكرارات والنسب المئوية الموافق (الجدول 4) يُلاحظ أن نسبة وجود الطفرة 30-(T>A) -30/(T>A) (29%) ونسبة وجود الطفرة 8 (-AA)/Codon 8 (-AA) (22%) في مجموعة المرضى التابعين لمنطقة ريف دمشق كانتا أكبر من نسبة وجودهما في كل من مجموعات المنطقة المدروسة الباقية (مدينة دمشق، المنطقة الجنوبية، المنطقتين الوسطى والساحلية، المنطقة الشمالية، المنطقة الشرقية) على حدة، ولم يتوافق هذا مع دراسةٍ سابقةٍ لمرضى سوريين،¹⁰ حيث لم تُدرس الطفرة 30-(T>A) ضمن تلك الدراسة،

المتغيران المدروسان = الطفرة المدروسة × المنطقة التي يتبع لها المريض						
المنطقة (أ)	المنطقة (ب)	عدد المرضى	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى دلالة المقدر	دلالة الفروق
مدينة دمشق	ريف دمشق	71	19.722	6	0.003	توجد فروق دالة
	المنطقة الجنوبية	68	6.75	6	0.345	لا توجد فروق دالة
	المنطقتين الوسطى والساحلية	41	5.525	5	0.355	لا توجد فروق دالة
	المنطقة الشمالية	39	8.815	5	0.117	لا توجد فروق دالة
ريف دمشق	المنطقة الشرقية	44	24.121	6	0.000	توجد فروق دالة
	المنطقة الجنوبية	79	25.887	6	0.000	توجد فروق دالة
	المنطقتين الوسطى والساحلية	52	19.161	6	0.004	توجد فروق دالة
	المنطقة الشمالية	50	13.019	6	0.043	توجد فروق دالة
المنطقة الجنوبية	المنطقة الشرقية	55	19.294	6	0.004	توجد فروق دالة
	المنطقتين الوسطى والساحلية	49	4.484	5	0.482	لا توجد فروق دالة
	المنطقة الشمالية	47	5.603	5	0.347	لا توجد فروق دالة
	المنطقة الشرقية	52	16.881	5	0.005	توجد فروق دالة
المنطقتين الوسطى والساحلية	المنطقة الشمالية	20	6.436	3	0.092	لا توجد فروق دالة
	المنطقة الشرقية	25	15.981	4	0.003	توجد فروق دالة
المنطقة الشمالية	المنطقة الشرقية	23	4.854	4	0.303	لا توجد فروق دالة

الجدول 6. نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات الطفرة المدروسة بين مجموعات المنطقة التي يتبع لها المريض.

REFERENCES

1. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. *Thalassaemia. Lancet* 2018;391(10116):155-67.
2. Needs T, Lynch DT. *Beta Thalassaemia. In: Stat Pearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jun 22.*
3. Perera S, Allen A, Silva I, et al. *Genotype-phenotype association analysis identifies the role of alpha globin genes in modulating disease severity of beta thalassaemia intermedia in Sri Lanka. Sci Rep* 2019;9(1):10116.
4. Thein SL. *The molecular basis of beta-thalassemia. Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3(5):a011700.
5. Elmezayen AD, Kotb SM, Sadek NA, et al. *β -Globin mutations in Egyptian patients with β -thalassaemia. Lab Med* 2015;46(1):8-13.
6. Sanctis VD, Kattamis C, Canatan D, et al. *β -thalassaemia distribution in the old world: a historical standpoint of an ancient disease. Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016;9(1):e2017018.
7. Rezaee AR, Banoei MM, Khalili E, et al. *Beta-thalassaemia in Iran: new insight into the role of genetic admixture and migration. Scientific World J* 2012;2012:1-7.
8. Al-Zir KN. *Prevention of hemoglobinopathies in Syria. Hemoglobin* 2009; 33(S1):S25-7.
9. Kyriacou K, Al Quobaili F, Pavlou E, et al. *Molecular characterization of beta-thalassaemia in Syria. Hemoglobin* 2000;24(1):1-13.
10. Murad H, Moasses F, Dabboul A, et al. *Geographical distribution of β -globin gene mutations in Syria. Hematology* 2018;1-8.
11. Fortina P, Dotti G, Conant R, et al. *Detection of the most common mutations causing β -thalassaemia in Mediterranean's using a Multiplex Amplification Refractory Mutation System (MARMS). Genome Res* 1992;2:163-6.
12. Old JM. *Screening and genetic diagnosis of hemoglobin disorders. Blood Reviews* 2003;17:43-53.
13. Georgiou I, Makis A, Chaidos A, et al. *Distribution and frequency of beta-thalassaemia mutations in northwestern and central Greece. Eur J Haematol* 2003;70(2):75-8.
14. Tadmouri GO, Tuzmen S, Ozcelik H, et al. *Molecular and population genetic analyses of β -thalassaemia in Turkey. Am J Hematol* 1998;57(3):215-220.
15. Soliman OE, Yahia S, Shouma A, et al. *Reverse hybridization strip assay detection of β -thalassaemia mutations Hematology 7 in northeast Egypt. Hematology* 2010;15(3):182-6.
16. Zahed L, Demont J, Bouhass R, et al. *Origin and history of the IVS-I-110 and codon 39 [β]-thalassaemia mutations in the Lebanese population. Hum Biol* 6)74;2002):837-47.
17. Al-Allawi NA, Al-Mousawi BM, Badi AI, et al. *The spectrum of beta-thalassaemia mutations in Baghdad, Central Iraq. Hemoglobin* 2013;37(5):444-53.
18. Hamamy HA, Al-Allawi NA. *Epidemiological profile of common haemoglobinopathies in Arab countries. J Commun Genet* 2012;4(2):147-67.
19. Tadmouri GO, Gulen RI. *Deniz: the electronic database for beta-thalassaemia mutations in the Arab world. Saudi Med J* 2003 Nov;24(11):1192-8.
20. Tadmouri GO, Garguier N, Demont J, et al. *History and origin of beta-thalassaemia in Turkey: sequence haplotype diversity of beta-globin genes. Hum Biol* 2001;73(5):661-74.
21. Zahed L. *The spectrum of β -thalassaemia mutations in the Arab populations. J Biomed Biotechnol* 2001;1(3):129-32.
22. Makhoul NJ, Wells RS, Kaspar H, et al. *Genetic heterogeneity of beta thalassaemia in Lebanon reflects historic and recent population migration. Ann Hum Genet* 69;2005 (Pt 1):55-66.
23. Lemsaddek W, Picanco I, Seuanes F, et al. *The β -thalassaemia mutation/haplotype distribution in the Moroccan population. Hemoglobin* 2004;28(1):25-37.

PERIOPERATIVE EFFECT OF B-BLOCKERS
IN NON-CARDIAC SURGERY: A LITERATURE REVIEW
OF PUBLISHED STUDIES IN THE LAST DECADE

نتائج استخدام حاصرات بيتا في الفترة ما حول الجراحة عند مرضى
الجراحات غير القلبية: مراجعة للدراسات السابقة المنشورة خلال العقد السابق

Ammar Mohammad, MD; Mostafa Sallom, MD

د. عمار محمد، د. مصطفى سلوم

ABSTRACT

Objective: We conducted this review to shed the light on the most recent studies related to using β -blockers for surgery as a factor that could enhance early and long-term prognosis, and to find out the advantages and disadvantages of using β -blockers and the best ways of using them in surgery.

Methods: We surfed the medical web sites (Google Scholar, ELSEVIER, JAMA network, PubMed, NCBI, Cochrane) searching for studies involved in using β -blockers for surgical patients between 2010-2020, ignoring that which included only cardiac surgery or which depended in their results on scientifically wrong studies like (DECREASE family).

Results: Selective β_1 -antagonism may be considered for non-cardiac surgery patients who have high cardiac risk -estimated using Revised Cardiac Risk Index (RCRI)- only with an obvious cardiac indication. At urgent surgeries, exposure should not be less than 48 h; and β -antagonism dosage should be titrated depending on blood pressure and heart rate for selective surgeries and should be sustained after surgery. We should make in-depth studies about using β -blockers for patients who will have crucial doubt regarding blood transfusion in hemorrhagic surgeries; especially with patients exposed to β -blockers.

Conclusions: It is better not to use β -blockers for non-cardiac surgery patients and choose the selective ones when there is an obvious cardiac indication. However, β -blockers may enhance surgical prognosis only in specific groups of patients.

التالية: Google Scholar، ELSEVIER، JAMA network، PubMed، NCBI، Cochrane بحثاً عن الدراسات التي تناولت استخدام حاصرات بيتا بين عامي 2010 و2020 م لدى المرضى الجراحين، واستبعاد تلك التي تناولت الجراحة القلبية فقط أو التي تأثرت نتائجها بدراسات تبين أنها خاطئة علمياً وخصوصاً عائلة DECREASE.

النتائج: تفضل حاصرات بيتا الانتقائية للمستقبلات β_1 لدى مرضى

ملخص البحث

هدف البحث: أجريت هذه الدراسة لإلقاء الضوء على آخر المستجدات حول استخدام حاصرات بيتا في الفترة ما حول الجراحة كعامل يؤثر على الإنذار القريب والبعيد، واستنتاج فوائد ومضار حاصرات بيتا واستخدامها الأمثل في الفترة ما حول الجراحة.

طرق البحث: أجريت مراجعة لمواقع البحث الالكترونية الطبية

*Ammar Mohammad, MD, Department of Vascular Surgery, Al-Assad University Hospital, Damascus University, Syria.

*Mostafa Sallom, MD, Resident of Vascular Surgery, Department of Vascular Surgery, Damascus University, Syria. E-mail: mostafa.wpa@gmail.com

مع نتائج دراساتٍ كبرى أخرى- ليتبين في النهاية عدم صحة نتائج DECREASE واعتمادها على معطياتٍ خاطئةٍ على أقلّ تعبير، وما ترتب على ذلك من طرد Don Polderman من المجتمع العلمي الطبي بسبب هذه الدراسة في شهر تشرين الثاني للعام 2011م، وقد حملت دراسته تلك مسؤولية حدوث نسبةٍ عاليةٍ من الوفيات عند المرضى الجراحيين سنوياً في المملكة المتحدة أثناء تلك الفترة³⁻⁵ وفق مراجعة قامت بها الجامعة الملكية البريطانية عام 2013م، وعليه استبعدت مراجعتنا الأبحاث التي لم تأخذ هذه الحثية بعين الاعتبار وتأثرت نتائجها النهائية بعائلة DECREASE، شكلت هاتان الدراستان المنعطف الأكبر تاريخياً فيما يتعلق باستخدام حاصرات بيتا في الفترة ما حول الجراحة للمرضى الجراحيين بجراحاتٍ غير قلبية، لتتوالى الأبحاث بعدها بين مؤيدٍ ومعارضٍ لاستخدام هذا الصنف الدوائي ما حول الجراحة.

اصطدمت الأبحاث التي تمت مراجعتها بمشكلةٍ حقيقية، إذ استخدمت حاصرات بيتا بناءً على استطبباتٍ قلبيةٍ مبهمّةٍ قبل أو ما بعد التداخل الجراحي ولم تكن خياراً في المعالجة، وغالبية الدراسات التي تمت مناقشتها في هذه المراجعة تضمنت سلبية عدم معرفة استطببات استخدام هذا الصنف الدوائي.

سيتم التركيز في مقارنة نتائج الدراسات هذه على ثلاث قضايا رئيسية: فوائد استخدام حاصرات بيتا ما حول الجراحة مع الأخذ بعين الاعتبار زمن البدء والصنف المستخدم وتأثيره على إنذار الجراحة، الاحتشاء الدماغي الإقفاري واختلاف تأثيرات حاصرات بيتا حسب الصنف المستخدم، بالإضافة إلى فقر الدم النزفي الجراحي المرافق للتعرض لهذا الصنف الدوائي.

طرق البحث

تمت مراجعة مواقع البحث الإلكترونية الطبية التالية: Google Scholar، ELSEVIER، JAMA network PubMed، NCBI، Cochrane، بحثاً عن الدراسات التي تناولت استخدام حاصرات بيتا لدى المرضى الجراحيين، واستبعاد تلك التي تناولت الجراحة القلبية فقط أو التي تأثرت نتائجها بدراساتٍ تبين أنها خاطئة علمياً وخصوصاً عائلة DECREASE ما بين عامي 2010 و2020م، وتشمل 39 دراسة منشورة في المجالات الطبية العالمية من بينها 5 دراسات تناولت التوصيات الأمريكية والأوروبية، ودراسة واحدة مراجعة طبية و3 دراسات مراجعة منهجية تحليلية و25 دراسة حشدية و5 مقالاتٍ طبية. استبعدت 10 دراسات حشدية ومقالين طبيين بسبب استنادها إلى نتائج عائلة DECREASE ودراسة رصدية بسبب شمولها للجراحة القلبية فقط.

الخطورة القلبية العالية -والمقدرة تبعاً لمشعر Revised Cardiac Risk Index (RCRI)- عند وجود حاجةٍ لجراحةٍ غير قلبية شرط وجود استطبباتٍ قلبي يستدعي استخدامها. يفضل ألا يقل التعرض عن 48 ساعة قبل الجراحة المستعجلة، وأن تتم مراقبة الأمان والتحمل وتعديل جرعة حاصرات بيتا حسب ضغط الدم ومعدل نبض القلب في حالات الجراحات الانتقائية والاستمرار بها ما بعد الجراحة. يجب إجراء دراساتٍ معمقةٍ حول استخدام حاصرات بيتا لدى المرضى الذين سيخضعون لجراحاتٍ غير قلبية ذات خطورةٍ عاليةٍ للنزف وتعديل استطببات نقل الدم ومشتقاته لديهم.

الاستنتاجات: يفضل الابتعاد عن حاصرات بيتا ما أمكن في الفترة ما حول الجراحة لمرضى الجراحات غير القلبية، أما عند وضع استطبباتٍ صريحٍ لاستخدامها فيفضل استخدام حاصرات بيتا الانتقائية، رغم ذلك فإن استخدام حاصرات بيتا ما حول الجراحة غير القلبية يحسن الإنذار لدى مجموعاتٍ خاصةٍ من المرضى فقط.

مقدمة

نشرت دراسة (perioperative ischemic evaluation (POISE) عام 2008 م وهي حتى الآن الأكبر من نوعها من بين الدراسات التي تناولت تأثيرات استخدام حاصرات بيتا لدى المرضى الجراحيين بجراحاتٍ غير قلبية كما تعد المرجعية للعديد من الدراسات والأبحاث الأخرى، وتعتبر المؤثر الأكبر في الدراسات التحليلية meta-analysis التي تناولناها في مراجعتنا، من أهم النقاط التي طرحتها هذه الدراسة تغيير المفاهيم السابقة لاستخدام حاصرات بيتا خلال العقود السابقة، فقد بينت زيادة معدل كل أسباب الوفاة لدى المرضى الجراحيين بجراحاتٍ غير قلبية عند استخدام حاصرات بيتا بنسبة تصل إلى 25%، وذلك على الرغم من خفضها لخطورة تطور احتشاء العضلة القلبية بنسبة 30%، إضافة لذلك درست تطور الاحتشاء الدماغي الإقفاري كعاملٍ هامٍ مسببٍ لهذه الوفيات ليتبين أيضاً زيادة حدوث الاحتشاء الدماغي الإقفاري بنسبة 50%، وما تزال الدراسة الأهم التي تضمنت مجموعة مرضية قابلة للدراسة الإحصائية من ناحية حدوث الاحتشاء الدماغي الإقفاري، إذ فشلت معظم الدراسات التالية لها في تحقيق عينةٍ كافيةٍ لدراسة هذا التعرض.

يجب أن نذكر أيضاً مجموعة الدراسات الهولندية (Dutch echocardiographic cardiac risk evaluation applying stress echocardiography (DECREASE))² التي بدأ نشرها منذ عام 1999 م والتي كانت أساساً في تغيير توصيات الجمعية الأمريكية لأمراض القلب والكلية الأمريكية لأمراض القلب المنشورة عام 2009 م، مقارنةً مع التوصيات السابقة عام 2007م، ليتم التحقق من صحة النتائج والمعطيات التي بنيت عليها هذه الدراسة -نتيجةً التباين الكبير

الخلاصة	زمن التعرض				النتائج	صنف حاصريتا للمرضى الداخليين	العام	دراسة
	بعد الجراحة	قبل الجراحة						
		شهر أو أكثر	أسبوع	48< ساعة				
التعرض لأكثر من أسبوع قتل كل أسباب الوفاة خلال 30 يوماً ومACE خلال 30 يوماً.	--	4< أسابيع %41	4-1 أسبوع %42	1-0 أسبوع %17	كل أسباب الوفاة خلال 30 يوماً ومACE؛ تناولت جراحة الأوعية فقط.	بيزوبرولول 70% ميتوبرولول 20% أتينولول 5%	2010	Willem-Jan Flu
*		خلال أي وقت			كل أسباب الوفاة خلال 30 يوماً/ الوفيات البعيدة (خلال سنة). 25% من المرضى جراحة أوعية.	ميتوبرولول 75% أتينولول 16%	2010	Arthur W. Wallace
التعرض المزمّن أدى لتحسين الإنذار مقارنة مع الحاد.	خلال يومين %5	--	10-7 أيام %11	--	مركبة: احتشاء العضلة القلبية، توقف القلب غير القاتل، كل أسباب الوفاة ما حول الجراحة.	حاد: ميتوبرولول 55% أتينولول 15% مزمّن: ميتوبرولول 39% أتينولول 31%	2011	Christoph Ellenberger
لا توجد نتائج إحصائية هامة تفرق بين التعرض الطويل الأمد و30 يوم بعد الجراحة، تحسن كل أسباب الوفاة والاختلاطات القلبية خلال 30 يوماً قبل الجراحة في الجراحات غير القلبية وغير الوعائية، لا فرق هام بين التعرض وعدمه لدى مرضى جراحة الأوعية، حاصرات بيتا الانتقائية أفضل إنذاراً.	يوم 7 أيام بعد الجراحة	30 يوماً	خلال فترات 7.30.90 يوم قبل الجراحة		كل أسباب الوفاة خلال 30 يوماً بعد الجراحة، اختلاطات قلبية (احتشاء عضلة قلبية مشخص عبر الموجة Q، توقف القلب). 10% من المرضى جراحة أوعية.	ميتوبرولول 64.5% أتينولول 24%	2013	Martin J. London
التعرض قتل كل أسباب الوفاة ومACE عند مرضى IHD فقط عند وجود: قصور قلب أو داء إكليلي حديث (>2 سنة)، التعرض يسيء للإنذار لدى مرضى الخطورة القلبية المنخفضة.	--	--	--	--	كل أسباب الوفاة، MACE خلال 30 يوماً بعد الجراحة.	شملت المرضى الخارجيين فقط دون بيانات موثوقة واضحة.	2014	Charlotte Andersson
التعرض قتل كل أسباب الوفاة لدى مرضى الخطورة القلبية العالية، لم تلاحظ أهمية إحصائية لدى متوسطي الخطورة، التعرض يسيء للإنذار عند غياب عوامل الخطر القلبية.		بين 8 ساعات قبل الجراحة و24 ساعة بعد الجراحة			الوفاة خلال 30 يوماً بعد الجراحة.	--	2015	Mark L. Friedell
التعرض قتل كل أسباب الوفاة 30 يوم بنسبة 17% بشرط استمرار التعرض لمدة 1-2 شهر بعد الجراحة وبوجود <3 عوامل خطر قلبية، زيادة كل أسباب الوفاة عند التعرض بغياب عوامل الخطر القلبية.		تضمنت دراسات متعددة مع زمن متباين للتعرض			كل أسباب الوفاة خلال 30 يوماً بعد الجراحة، MACE خلال 30 يوماً بعد الجراحة.	شملت عدة دراسات لم يتم حصر نسبة كل الأصناف.	2020	Yue Nan

الجدول 1. الدراسات التي تدعم استخدام حاصرات بيتا.

المجتمع الأوروبي بضرورة مراقبة قيم الضغط الشرياني والنقص في الدقيرة واعتبر أن عدم مراقبتها قد يسبب خطورة للمرضى.

النتائج

ثانياً: تأثير استخدام حاصرات بيتا ما حول الجراحة على الإنذار: ركزت الدراسات حول نتائج استخدام حاصرات بيتا بعد الجراحة على الناحيتين الإنذاريين الأهم كنتيجة نهائية: كل أسباب الوفاة خلال 30 يوماً ولعل أهمها الوفيات القلبية السبب الأهم للوفاة القريبة ما حول الجراحة، بالإضافة إلى النتيجة النهائية المركبة: الاختلاطات القلبية الكبرى وهي: احتشاء العضلة القلبية ما حول الجراحة، الاحتشاء الدماغي الإقفاري ischemic stroke، الوفيات القلبية الوعائية، كل أسباب الوفاة all-causes mortality.

بينت ثمان دراسات⁸⁻¹⁴ (إحداها مراجعة منهجية تحليلية⁷) وجود دور إيجابي لاستخدام حاصرات بيتا في تحسين الإنذار في الفترة ما حول الجراحة. فحسب¹⁴ Yue Nana انخفضت كل أسباب الوفاة بنسبة 17% خلال 30 يوماً بعد الجراحة شرط وجود أكثر من ثلاثة عوامل للخطر القلبي واستخدام حاصرات بيتا لمدة لا تقل عن شهر بعد الجراحة. لكن لم تلاحظ هذه الدراسة أثراً إحصائياً هاماً فيما يتعلق بـ MACE خلال 30 يوماً بعد الجراحة. أكدت دراستان^{8,9} على دور حاصرات بيتا الإيجابي في جراحة الأوعية عبر استخدامها لمدة أسبوع قبل الجراحة

أولاً: التوصيات العالمية: تتفق التوصيات الأحدث لاستخدام حاصرات بيتا لدى المرضى الجراحيين والتي نشرت عام 2014 م،^{6,7} ما بين الكلية الأمريكية لأمراض القلب والمجتمع الأوروبي لأمراض القلب على ضرورة الاستمرار بالعلاج بحاصرات بيتا للمرضى الذين سيخضعون لجراحة غير قلبية والموضوعين على حاصرات بيتا بشكل مزمّن، وعلى ضرورة دراسة التحمل والأمان عند استخدامها ما حول الجراحة ولو اختلفت في القيم المحددة لهذه المراقبة، وتتفق أيضاً بأن البدء بحاصرات بيتا يسيء للإنذار لدى المرضى الذين سيخضعون لجراحات غير قلبية لمنخفضي الخطورة القلبية، وعلى العكس ينصح به للمرضى ذوي الخطورة القلبية المرتفعة، فيما تباينت التوصيات فيما يتعلق بالجراحات متوسطة الخطورة القلبية، فقد نصحت التوصيات الأمريكية بها حول الجراحة في حين كانت التوصيات الأوروبية أكثر تحديداً لوجود أكثر من عاملي خطورة قلبية حسب مشعر الخطورة القلبية RCRI، أو أن يكون تقييمه من الدرجة الثالثة حسب تصنيف مجتمع المخدرين الأمريكي (ASA)، وأكدت التوصيات الأوروبية على ضرورة استخدام البيزوبرولول أو الأتينولول كخط أول في حال ضرورة البدء بحاصرات بيتا القموية ما حول الجراحة. هناك اختلاف بسيط بينهما حيث اعتمدت التوصيات الأمريكية على عدم حدوث هبوط التوتر الشرياني فقط كمعيار للأمان، في حين أوصى

خلال سنة). بالمقابل لم يظهر أي اختلاف في النتائج بالنسبة لـ صنف حاصر بيتا في دراسة واحدة فقط¹⁷ Mads E. Jorgensen.

هل يؤثر نمط التعرض لحاصرات بيتا على الإنذار؟ أكدت التوصيات العالمية الأحدث لاستخدام حاصرات بيتا لدى المرضى الجراحيين على ضرورة دراسة الأمان والسلامة، وهذا ما استدعى تحديد الوقت المفضل لبدء العلاج والاستمرار به، فكثيراً ما انتقدت الدراسة الأكبر¹ POISE لاستخدامها جرعة عالية من الميتوبرولول بطيء التحرر يوم العمل الجراحي واعتبرت أحد أهم السلبيات فيها.

هناك شبه اجماع على أن العلاج المزمّن أفضل دوماً، لكن المشكلة تكمن في تحديد الزمن الكافي لتحقيق الأثر الأفضل، ومن خلال الدراسات التي تمت مراجعتها تبين أن العلاج لمدة تتجاوز 48 ساعة قبل الجراحة يتراقق دوماً مع نتائج أفضل. يستنتى من ذلك دراسة واحدة¹² أظهرت أثراً إيجابياً لحاصرات بيتا عندما استخدمت بين 8 ساعات قبل الجراحة و24 ساعة بعدها، الجدول 1. يمكن القول أن الدراسات التي تعارض استخدام حاصرات بيتا قد تدعم هذه النتيجة أيضاً، إذ أنها لم توضح زمن بدء الاستخدام^{16-18,23} أو أنها بنيت على استخدام حاصر بيتا خلال 24 ساعة ما حول الجراحة.¹⁹ يجب أن نذكر في هذا السياق نتائج دراسة¹³ Christopher Ellenberge التي اقترحت ضرورة التعرض لفترةٍ طويلةٍ مع دراسة الأمان وتعديل الجرعة فقد بينت أن الاستخدام المزمّن لحاصرات بيتا (التعرض لمدة لا تقل عن 7-10 أيام قبل الجراحة والاستمرار بها بعد الجراحة) أفضل إنذاراً من الحاد (التعرض خلال يومين بعد الجراحة فقط).

بالمقابل توجد مجموعة من الدراسات التي عارضت الاستخدام المزمّن أبرزها دراسة¹⁵ Philip P. Goodney التي تناولت 3049 مريضاً خضعوا لجراحاتٍ وعائية، حيث أظهرت زيادة معدلات الإصابة باحتشاء العضلة القلبية بعد الجراحة postoperative myocardial ischemia (POMI) عند التعرض المزمّن لحاصرات بيتا (أكثر من شهر قبل الجراحة) وذلك بغض النظر عن بطء القلب والإفقار القلبي السابق للتعرض مقارنةً مع عدم التعرض أو التعرض لمدة أقل من شهر. ناقشت دراسة¹⁰ Martin J. London المطابقة زمن التعرض وخلصت إلى عدم وجود أهميةٍ إحصائيةٍ عند مقارنة التعرض خلال 30 يوماً قبل الجراحة مع التعرض الأطول أمداً من حيث الإنذار، الجدول 2.

تتفق كل الدراسات على أن إيقاف حاصرات بيتا دوماً أخطر إنذاراً من الاستمرار بها، وهذا ما ظهر جلياً في دراسة⁹ Arthur W. Wallace التي تضمنت عدة خياراتٍ فيما يتعلق بطريقة إضافة هذا الصنف الدوائي حيث قسم التعرض إلى أربع مجموعاتٍ تناولت 20937 مريضاً، 48%

حسب⁸ Willem-Jan Flu أو إضافتها بعد الجراحة أو الاستمرار بها قبل وبعد الجراحة حسب⁹ Arthur W. Wallace عام 2010 م.

اتفقت دراستا¹¹ Anderson C و¹² Mark L على أن استخدام حاصرات بيتا يقلل نسب كل أسباب الوفاة عند المرضى مرتفعي الخطورة القلبية إضافة إلى تقليلها الاختلالات القلبية الكبرى (MACE). كانت الدراستان أكثر تفصيلاً من حيث مجموعات المرضى التي لوحظ لديها الأثر الإيجابي لهذا الصنف الدوائي. فحسب¹¹ Anderson C لم تظهر فائدة العلاج عند مرضى الداء القلبي الإقفاري Ischemic Heart Disease (IHD) الذين خضعوا للجراحة غير القلبية إلا في حالتين: وجود قصور قلب أو داء إكليلي حديث (>2 سنة). وحسب دراسة¹² Mark L تبين وجود أهميةٍ إحصائيةٍ في حال ترافق أكثر من ثلاثة عوامل خطورة قلبية، كما تناولت التعرض لدى مرضى الخطر القلبي المتوسط (عامل خطر قلابيين أو أقل) - اعتماداً على توصيات¹⁰ London MJ التي أظهرت أيضاً عدم وجود أهميةٍ إحصائيةٍ لاستخدام حاصرات بيتا لديهم.

بالمقابل عارضت خمس دراسات رصدية¹⁵⁻¹⁹ استخدام حاصرات بيتا كونها تسيء للإنذار لدى مرضى الجراحة غير القلبية من خلال زيادة نسب كل أسباب الوفاة وMACE خلال 30 يوماً من الجراحة. في حين أظهرت دراسات المراجعة المنهجية^{20,21} أن هذا الصنف الدوائي لم يحدث تغيراتٍ إحصائيةٍ هامة مقارنة مع عدم التعرض. ودراسة¹⁴ Yue Nana رغم أنها تدعم استخدام حاصرات بيتا لتقليلها كل أسباب الوفاة ما حول الجراحة إلا أنها أظهرت عدم تأثيرها بشكل هام على MACE ما حول الجراحة. يجب أن نذكر أن نتائج¹⁰ London, MJ (دراسة مطابقة matched study) أظهرت عدم تفصيل حاصرات بيتا ما حول الجراحة الوعائية معارضةً بذلك نتائج⁹ Willem-Jan و Arthur W. Wallace و⁸ Flu.

هل يختلف تأثير حاصر بيتا حسب صنفه المستخدم؟ يعتبر اختلاف تأثير صنف حاصر بيتا المستخدم أحد الأسئلة المطروحة للمناقشة. في هذا السياق كان الميتوبرولول هو الصنف الأكثر استخداماً في معظم الدراسات خلال العقد السابق في حين احتل الأتينولول المرتبة الثانية. تناولت ثلاث دراسات رصدية^{10,17,22} صنف حاصر بيتا وعلاقته مع حدوث الوفاة وMACE خلال 30 يوماً من الجراحة ولعل أبرزها¹⁰ London, M.J التي أكدت أن الأصناف الأكثر انتقائية للمستقبلات β1 (بيزوبرولول، أتينولول) أفضل من الأصناف الأقل انتقائية (ميتوبرولول). أيضاً لاحظت دراسة²² Arthur W. Wallace عام 2011 م أفضلية الأتينولول على الميتوبرولول (الوفاة القريبة 30 يوماً 3% مقارنةً بـ 1%)، وكذلك في الوفيات البعيدة 13% مقارنةً بـ 7%

الخلاصة	زمن التعرض				النتائج	صنف حاصر بيتا للمرضى الداخليين	العام	دراسة
	قبل الجراحة			بعد الجراحة				
	شهر أو أكثر	أسبوع	48 < ساعة					
التعرض تراقف مع زيادة كل أسباب الوفاة والاختلاطات القلبية الكبرى خلال 30 يوماً، التعرض لم يسبب تغيراً إحصائياً هاماً ضمن نظام ضبط التوتر الشرياني الثلاثي.	24 ساعة	--	--	--	كل أسباب الوفاة خلال 30 يوماً، الاختلاطات القلبية الكبرى (توقف القلب غير القاتل واحتشاء العضلة القلبية)	--	2010	W. Scott Beattie
التعرض المزمن يؤدي لزيادة تطور POMI مقارنة مع الحد بعض النظر عن بطء القلب والإقفار السابقين للتعرض مقارنة مع التعرض أقل من شهر وعدم التعرض، لكن التعرض المزمّن كان أعلى لدى مجموعتي الخطر القلبيتين المنخفضة والمتوسطة.	قارنت بين التعرض المزمّن وأقل من شهر قبل الجراحة				POMI احتشاء العضلة القلبية التالي للجراحة.	--	2011	Philip P. Goodney
لم يسبب التعرض أية تغيرات إحصائية هامة إجمالية (الإيجابيات عدلت بالسلبات) *	درس زمن التعرض ضمن مجموعة كل أسباب الوفاة فقط				مركبة: AMI، الإقفار القلبي، الاحتشاء الدماغي الإقفاري، الانظمة، انخفاض التوتر الشرياني، المكث الأشيع	شملت عدة دراسات تضمنت عدد كبيراً من الأصناف والميتوبرولول هو الأشيع	2014	Blessberger
التعرض كجزء من أنظمة علاج فرط التوتر الشرياني الثاني زاد كل أسباب الوفاة MACE خلال 30 يوماً، لم يؤدي التعرض لتغيرات إحصائية هامة إذا ما تراقف مع دواعين آخرين خافضة للتوتر الشرياني (الثلاثي).	لم يناقش بسبب نقص البيانات				كل أسباب الوفاة 30 يوماً، MACE خلال 30 يوماً	--	2015	Mads E. Jorgensen
لا اختلاف هام إحصائياً في نسب كل من الوفيات 30 يوماً و MACE خلال 30 يوماً مهما كان نوع حاصر بيتا المستخدم، رغم أن الخطورة الأعلى لوحظت لدى مستخدمي الكارديفولول.	قبل الجراحة فقط دون معرفة كونه حاد أم مزمن وما استجابته				كل أسباب الوفاة 30 يوماً، MACE خلال 30 يوماً	ميتوبرولول 67% أتينولول 9.6% كارديفولول 9% بروبرانولول 7%	2017	Mads E. Jorgensen
لم يسبب التعرض أي أهمية إحصائية، لا يمكن نفي الأثر الإيجابي للتعرض طويل الأمد في بعض تحت المجموعات مثل مرضى IHD.	تضمنت دراسات متعددة مع زمن متباين للتعرض				مركبة: كل أسباب الوفاة، MI، خناق غير مستقر، الحوادث الوعائية الدماغية، لانظميات، قصور القلب إعادة التداخل الجراحي	شملت عدة دراسات على مرضى جراحة الأوعية فقط، لم يتم حصر نسبة كل الأصناف.	2017	S. Hajibandeh
الخلاصة	زمن التعرض				النتائج	صنف حاصر بيتا للمرضى الداخليين	العام	دراسة
التعرض أدى لزيادة كل أسباب الوفاة ما حول الجراحة.	-----				كل أسباب الوفاة خلال 30 يوماً بعد الجراحة	--	2019	Sudhir Venkatesan I
لم يؤثر التعرض على MACE.	تضمنت دراسات متعددة مع زمن متباين للتعرض				كل أسباب الوفاة خلال 30 يوماً بعد الجراحة، MACE خلال 30 يوماً بعد الجراحة.	شملت عدة دراسات لم يتم حصر نسبة كل الأصناف.	2020	Yue Nana

الجدول 2. الدراسات التي لا تدعم استخدام حاصرات بيتا.

عصبية أحد أخطر الاختلاطات التي قد تؤدي بحياة المريض الجراحي بنسبة توارد أعظمية لا تتجاوز 1% في معظم الأبحاث التي تناولت المرضى الجراحيين بجراحات غير قلبية، وقد استنتجت الدراسات التي تناولت الاحتشاء الدماغي الإقفاري الجراحات العصبية لتجنب الخط بين الأذية العصبية بالخاصة والأذية العصبية الإقفارية. نوقش تطور الاحتشاء الدماغي الإقفاري في عشر دراسات^{25,24,21,19,17,13,10,8} اثنتان منها^{20,14} مراجعة منهجية. لم تظهر أهمية إحصائية لاستخدام حاصرات بيتا في تطور الاحتشاء الدماغي الإقفاري بشكل جلي،^{23,20,14,10} أو أن عينة الدراسة كانت صغيرة كما في¹⁹ W. Scott Beattie على الرغم من أن دراسة²⁰ Blessberger. H لاحظت زيادة الأذية الوعائية الدماغية المحرصة بفقر الدم النزفي الجراحي المترافق مع التعرض لحاصرات بيتا، لكنها عدت هذه النتيجة ضعيفة الدليل low evidence، وفي ذات السياق تظهر الدراسة المطابقة التي أجراها¹⁰ London, MJ أن الاحتشاء الدماغي الإقفاري أكثر توارداً عند مرضى استخدموا الميتوبرولول ولو كانت بنسبة أعلى عند مرضى جراحة الأوعية 1.05% مقارنة بـ 0.22% في الجراحات غير الوعائية، لكن في المحصلة لم تختلف النتائج إحصائياً بين المعرضين وغير المعرضين.

دون تعرض قبل الجراحة ولا بعدها (لا تعرض)، 5% أوقف التعرض لديهم (مجموعة السحب)، 15% تعرضوا بعد الجراحة فقط (مجموعة الإضافة)، و33% مجموعة استمرار التعرض (تعرضوا لحاصرات بيتا قبل الجراحة وتم الاستمرار بها إلى ما بعد الجراحة ولو بجرعة وحيدة). استنتج أن التعرض ضمن مجموعتي الاستمرار والإضافة أدى لنقص الوفيات القلبية (خلال 30 يوماً) والبعيدة (خلال سنة) مقارنة مع عدم التعرض. تراقف إيقاف التعرض (مجموعة الإيقاف) مع زيادة الوفيات القلبية في كل المجموعات حتى المرضى منخفضي الخطورة القلبية وفي مختلف أنواع الجراحات. لم يكن للتعرض وفق مجموعتي الاستمرار والإضافة أهمية إحصائية عند مرضى الخطورة القلبية المنخفضة. بمقارنة أنماط التعرض لدى مرضى الخطورة القلبية المرتفعة (عرفت حسب الدراسة بوجود حادث وعائي دماغي أو داء وعائي محيطي مترافق مع عملي خطورة قلبية) تبين أن التعرض وفق الاستمرار والإضافة دوماً أفضل إنذاراً من عدم التعرض في حين لوحظ أن السحب أسوأ إنذاراً من عدم التعرض.

ثالثاً: استخدام حاصرات بيتا وخطورة تطور الاحتشاء الدماغي الإقفاري: يعتبر الاحتشاء الدماغي الإقفاري وما يليه من اختلاطات

رابعاً: حاصرات بيتا وهبوط التوتر الشرياني: تناولت أربع دراسات^{24,23,19} (إحداها مراجعة منهجية تحليلية)²⁰ استخدام حاصرات بيتا وتأثيرها على التوتر الشرياني، خصوصاً لدى مرضى فقر الدم النزفي التالي للجراحة، وتتفق جميعاً على عدم تحمل حاصرات بيتا من قبل المرضى الذين خضعوا لجراحات ذات خطورة عالية للنزف. أكدت الدراسة التحليلية التي أجراها²⁰ Blessberger H أن هذا الصنف الدوائي يزيد معدل هبوط التوتر الشرياني لدى المرضى الجراحين بجراحات غير قلبية عالية الخطورة للنزف بنسبة ترقى إلى 50% من المرضى، رغم أن هذه النتيجة الثانوية لم يكن لها أثر هام في المحصلة النهائية من حيث زيادة كل أسباب الوفاة ما حول الجراحة. أكدت دراسة كل من¹⁹ W. Scott Beattie و²³ Mads. E. Jorgensen أن استخدام حاصرات بيتا كجزء من علاج فرط التوتر الشرياني أدى لزيادة معدل كل أسباب الوفاة وMACE خلال 30 يوماً بعد الجراحة، عدا تلك التي تضمنت استخدامها بالمشاركة مع صنفين آخرين من خافضات التوتر الشرياني. كذلك دراسة Catherine Ashes²⁴ استنتجت أن الأصناف الأقل انتقائية لمستقبلات β_1 تثبط قدرة الشرايين ضمن الدماغ على التوسع المعاوز استجابةً لنقص الحجم (المتوسط عبر المستقبلات β_2)، وهذا ما أثبت حديثاً في دراسات على الحيوانات- كما أنها تقاوم الخطورة القلبية والمرضية والوفاة خلال 30 يوماً بعد الجراحة عند مرضى فقر الدم النزفي الجراحي، الجدول 4.

نوقش الاحتشاء الدماغي الإقفاري كنتيجة نهائية معزولة (على عكس ما سبق حيث كان جزءاً من MACE أو كنتيجة ثانوية للدراسة) في دراستين، وانفتقتا على أن الميتوبرولول دوماً أخطر إنذاراً.^{25,24} حسب²⁵ George A. Mashour كان معدل الإصابة بالاحتشاء الدماغي الإقفاري 0.09%، وترافق استخدام الميتوبرولول مع زيادة بمعدل 2-4 أضعاف في تطور الاحتشاء الدماغي الإقفاري بالمقارنة مع استخدام الأتينولول، لكنه لم يرق لكونه عامل خطر مستقل وعليه نصحت باستبداله بالأوزمولول أو اللابيتولول. بين Catherine Ashes²⁴ وجود نسبة إصابة بالاحتشاء الدماغي الإقفاري تقارب 0.2% وارتفاعها إلى 0.4% حال وجود قيمة واحدة أو أكثر لمشعر RCRI للخطورة القلبية، وخلص إلى أن المرضى الذين يحضرون للجراحة مع سوابق حادث وعائي دماغي و/أو احتشاء دماغي إقفاري مشخص ويحتاجون إلى العلاج بحاصرات بيتا يجب أن يوضعوا على بيزوبرولول (الأكثر انتقائية للمستقبلات β_1). مجدداً برز زمن التعرض كعامل مؤثر في تطور الاحتشاء الدماغي الإقفاري، فحسب Willem-Jan Flu8 كانت نسب تطور الاحتشاء الدماغي أعلى عند التعرض لمدة أقل من أسبوع، وأظهرت دراسته أيضاً تحسن الإنذار مقارنة مع نتائج POISE عند مراقبة عدد ضربات القلب وتعديل جرعة حاصر بيتا، الجدول 3.

الدراسة	العام	عدد المرضى	نسبة تطور الاحتشاء الدماغي الإقفاري	نوع الجراحة	نوع بيتا	زمن بيتا	الخلاصة
Willem-Jan Flu	2010	940 فقط أو عية	1.9%	وعائية فقط	70% بيزوبرولول 20% ميتوبرولول 5% أتينولول	0-1 أسبوع 4-1 أسبوع أكثر من 4 أسبوع	نسبة الاحتشاء الدماغي الإقفاري أعلى عند استخدام حاصرات بيتا لأقل من أسبوع.
W. Scott Beattie	2010	4387	1.7%	غير قلبية	--	خلال 24 ساعة بعد الجراحة	رغم عينة التعرض الجيدة إلا أن هذه الدراسة لم تستطع إعطاء نتائج هامة بسبب طبيعة الدراسة unpowered.
Christoph Ellenberger	2011	8581	عينة قلبية فقط	غير قلبية انتقائية فقط	ميتوبرولول (الأشيع) أتينولول	قسمت إلى حاد (تناول بيتا خلال يومين بعد الجراحة)، مزمن (تناول بيتا على الأقل 7-10 أيام قبل الجراحة مع عدم السحب بعد الجراحة)، سحب (إيقاف التعرض)، بيتا حديث.	عينة قليلة
Martin J. London	2013	136745 مريض 10% منهم أو عية	0.3%	غير قلبية (أو عية 10%)	أتينولول بيزوبرولول ميتوبرولول	30 يوم قبل الجراحة يوم بعد الجراحة خلال 7 أيام بعد الجراحة	لم يلاحظ أهمية إحصائية عند استخدام حاصرات بيتا، لوحظ أن نسبة التعرض أعلى لدى مجموعة الميتوبرولول، وأعلى لدى مجموعة جراحة الأوعية 1,05% مقارنة مع 0,22%.
George A. Mashour	2013	57218	0.09%	غير قلبية غير عصبية	ميتوبرولول أتينولول بيزوبرولول	--	ترافق ميتوبرولول مع زيادة قدرها 2-4 أضعاف لكنه لم يشكل عامل خطر مستقل لتطور الاحتشاء الدماغي الإقفاري، رغم ذلك لا ينصح بالإيقاف الفوري للميتوبرولول بعد الجراحة.
Catherine Ashes	2013	44092 مريض بعمر أكبر من 50	0.2% وتصل إلى 0.4% عند مرضى RCRI بقيمة واحدة أو أكثر	غير قلبية غير عصبية	ميتوبرولول أتينولول بيزوبرولول	--	المرضى الذين يحضرون للجراحة مع سوابق CVA و/أو الاحتشاء الدماغي الإقفاري ويحتاجون إلى العلاج بحاصرات بيتا يجب أن يوضعوا على بيزوبرولول.
Mads E. Jørgensen1	2017	61660	1.165%	غير قلبية أخذت الجراحات الطارئة بعين الاعتبار	ميتوبرولول 67% أتينولول 9.6% كارديفولول 9% برويراتولول 7%	قبل الجراحة فقط دون معرفة كونه حاد أم مزمن وما استطيعه.	لا أهمية إحصائية عند التعرض.
Yue Nana	2020	1.711.766	0.68%	غير قلبية	--	قبل الجراحة، ما حول الجراحة، الاستمرار لمدة لا تقل عن 1-2 شهر بعد الجراحة	لا أهمية إحصائية عند التعرض.

الجدول 3. خطورة تطور الاحتشاء الدماغي الإقفاري عند استخدام حاصرات بيتا في الجراحات غير القلبية.

تعاني المراجعة المنهجية لـ S. Hajibandeh²¹ أيضاً من هذه السلبية إذ لم تستطع نفي الدور الإيجابي الذي قد تلعبه حاصرات بيتا في بعض مجموعات المرضى مثل مرضى نقص التروية القلبية (ischemic heart disease IHD). أيضاً دراسة Philip P. Goodney¹⁵ رغم أنها لاحظت سوء الإنذار عند التعرض المزمن، لكن من خلال التحليل الإحصائي تبين أن التعرض المزمن أعلى ضمن مجموعتي الخطورة القلبية المنخفضة والمتوسطة ضمن عينة الدراسة، وهذا ما يتفق مع نتائج الدراسات المؤيدة لاستخدام حاصرات بيتا والتي توصي بها فقط عند وجود خطورة قلبية مرتفعة.

وضعت عدة فرضيات لتفسير آلية التأثير السلبى لحاصرات بيتا لعل أبرزها عدم ضبط عدد ضربات القلب، فالمعاوضة القلبية تعتمد بشكل رئيسي على عدد ضربات القلب عندما تنخفض قيم التوتر الشرياني الانقباضي. تؤثر حاصرات بيتا غير النوعية -عبر المستقبلات β_2 التي تحرض ارتخاء على مستوى العضلات الملساء في جدار الأوعية الدموية- كما تؤثر حاصرات بيتا غير النوعية أيضاً على المستقبلات β_1 المتركزة ضمن العضلة القلبية محرضة نقص القلوصية، وما ينتج عنه من نقص إرواء النسيجي المحيطي بما فيها النسيج الدماغي والقلبي وما يليه من تطور الحوادث الوعائية الدماغية.^{24,20,18} يتفاقم هذا الأثر في حال وجود انخفاض إضافي (ثانوي) في التوتر الشرياني مثل فقر الدم النزفي الجراحي،^{24,19} وهذا ما أكدت عليه كل من ACC/AHA و ESC في التوصيات لعام 2014م. اقترح أيضاً أن المعاوضة القلبية عبر زيادة عدد ضربات القلب ضمن هذه الظروف ستتفص من زمن الانبساط والذي يعتبر العامل الأهم في الإرواء القلبي، وبالتالي تحدث نقص أكسجة قلبية²⁴ خصوصاً بوجود فرط الكاتيكولامين التالي للجراحة¹⁴ وما يليه من

هل يمكن أن تستخدم حاصرات بيتا وقائياً ما حول الجراحة؟
نوقش الاستخدام الوقائي لحاصرات بيتا في ثلاث دراسات^{26,13,9} فقد بينت دراسة Arthur W. Wallace⁹ من خلال مجموعة الإضافة التي تناولت 15% من مجمل مرضى الدراسة أن هذا الصنف الدوائي سبب نقصاً في كل أسباب الوفاة القريبة والبعيدة في كل أشكال الجراحة، وأنها مفضلة في جراحة الأوعية ولكن لم يكن لها أثر هام إحصائياً لدى المرضى بخطورة قلبية منخفضة وعند مقارنتها مع مجموعة عدم التعرض كانت أفضل إنذاراً. ناقش أيضاً¹³ Christoph Ellenberger الأثر الوقائي عبر مجموعة التعرض الحاد لبيتين أنه أسوأ إنذاراً من التعرض المزمن. كذلك استنتج²⁶ Muzammil Mushtaq في مراجعته أن إعطاء حاصرات بيتا وقائياً وفق شروط معينة (أن تكون انتقائية للمستقبلات β_1)، تطبق على الأقل لمدة أسبوع قبل الجراحة مع تعديل الجرعة حسب عدد ضربات القلب، حصراً لدى مرضى الخطورة القلبية العالية (RCRI أكبر من 2)) يمكن أن يحسن الإنذار.

المناقشة

أجمعت دراسات المراجعة المنهجية على أن حاصرات بيتا لا تؤثر بشكل هام على الإنذار إلا عند مرضى الخطورة القلبية المرتفعة. على أية حال، تفاوتت دراسات المراقبة الحشدية بين مؤيدة ومعارضة لاستخدامها في ضوء النتائج، قد يعزى ذلك إلى كون الدراسات الحشدية غير قادرة على تحديد السببية (causality) بالإضافة إلى الانحيازات (bias) الكبيرة التي تعترضها. يمكن القول أن الدراسات التي أظهرت سوء إنذار التعرض لحاصرات بيتا تشترك بسلبية هامة هي عدم مناقشة صنف بيتا المستخدم ومدة التعرض بشكل جيد بسبب قلة البيانات المتوفرة.

الدراسة	العام	نوع الجراحة	توقيت بيتا	النتيجة	الفرضية
Mads E. Jorgensen	2015	غير قلبية	--	استخدام حاصرات بيتا كأحد أدوية النظام الثنائي لضبط التوتر الشرياني أدى لزيادة كل أسباب الوفاة و MACE خلال 30 يوماً بعد الجراحة دون تغيير النتائج باختلاف خافض الضغط الأخر المرافق، لا أهمية إحصائية عند استخدام بيتا بالتشارك مع دوائين آخرين	--
W. Scott Beattie	2010	غير قلبية انتقائية وإسعافية	خلال 24 ساعة فقط	كل الأنظمة التي تضمنت استخدام حاصرات بيتا أدت لزيادة الوفاة والاختلاطات عدا التي تضمنت حاصرات بيتا مع دوائين آخرين لضبط التوتر الشرياني	غير حاسمة بسبب طبيعة الدراسة: مرضى فقر الدم الجراحي لا يتحملون التعرض لحاصرات بيتا
Catherine Ashes	2013	غير قلبية غير عصبية	--	تزداد الخطورة القلبية والوفيات 30 يوماً بعد الجراحة عند مرضى فقر الدم النزفي الجراحي	حاصرات بيتا غير الانتقائية تثبط المعاوضة على مستوى الأوعية المحيطية بتأثيرها على المستقبلات β_2
Blessberger H	2014	--	--	زيادة كل أسباب الوفاة والحوادث الوعائية الدماغية (دليل منخفض لمتوسط) لكنها بالمقابل حسنت الاحتشاء واللانظمية وهذا عدل النتائج النهائية	تزيد بيتا من انخفاض الضغط الشرياني بشكل كبير 50%

الجدول 4. تأثير حاصرات بيتا لدى مرضى فقر الدم النزفي الجراحي.

خطورة عالية لتطور الاختلالات القلبية الوعائية ما حول الجراحة. لا توجد معلومات كافية حالياً حول استخدام حاصرات بيتا لدى مرضى الخطورة القلبية المتوسطة المعرضين للجراحة، لكن من المؤكد أنها يجب ألا تستخدم لدى مرضى الخطورة القلبية المنخفضة وكذلك بغياب عوامل الخطورة القلبية. يفضل الابتعاد عن حاصرات بيتا كدواءٍ خافضٍ للتوتر الشرياني لدى مرضى فرط التوتر الشرياني غير المختلط وغير المترافق بأذيةٍ قلبية أو حوادثٍ قلبية سابقة. خلافاً لذلك لا مانع من استخدامه ضمن أنظمة العلاج الدوائي الثلاثي لضبط التوتر الشرياني عند الحاجة، حيث أنه لم يبد نفس تأثيراته عند استخدامه كخط علاجٍ أحادي أو ضمن أنظمة المشاركة الثنائية لخافضات التوتر الشرياني.

يجب إجراء دراساتٍ مستقبلية أفضل حول نقل الدم ومشتقاته فيما يخص المرضى الذين سيخضعون لجراحات ذات خطورة عالية للنزف عند تعرضهم لحاصرات بيتا، مع ضرورة التأكيد على أهمية جمع بيانات حول صنف حاصر بيتا المستخدم ومدة التعرض والاستطباب الذي استدعى هذا التعرض وكذلك جرعة التعرض ضمن الدراسات اللاحقة.

الشكر

- د. د. وائل صهيوني، د. يمان الديري، م. مجد سلوم على المساعدة العلمية والفنية.

REFERENCES

1. POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9627):1839-47.
2. Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, et al. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg* 2009;249(6):921-6.
3. Leslie K, Myles PS, Halliwell R, et al. Beta-blocker management in high-risk patients presenting for non-cardiac surgery: Before and after the POISE Trial. *Anaesth Intensive Care* 2012;40(2):319-27.
4. Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD, et al. Meta-analysis of secure randomized controlled trials of β -blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart* 2014;100(6):456-64.

تطور اختلالات قلبية تسيء في النهاية إلى إندار المريض الجراحي. لم تتناول دراستنا جرعات حاصرات بيتا بسبب قلة البيانات المتوفرة في الدراسات التي تمت مراجعتها.

الاستنتاجات

يجب ألا تستخدم حاصرات بيتا إلا علاجياً وحصراً باستطباب قلبي صريح، وأن يتم البدء بها في الجراحات المستعجلة (urgent) لمدة لا تقل عن 48 ساعة قبل الجراحة، وفي الجراحات الانتخابية لمدة كافية لمراقبة عدد ضربات القلب والالتزام بتعديل الجرعة حسب توصيات ESC/ESA، وتجنب إيقافها ما بعد الجراحة وألا تستخدم وقائياً على الأقل في ضوء الدراسات المتوفرة حالياً.

يجسن استخدام حاصرات بيتا قبل الجراحة الإندار لدى مجموعات خاصة فقط من المرضى -مرتفعي الخطورة القلبية ويعتبر RCRI مفضلاً لتقييم الخطورة - ويفضل عندئذٍ استخدام حاصرات بيتا الأكثر انتقائية للعمل على المستقبلات القلبية β_1 . يعتبر الميتوبرولول أسوأ إنذاراً، لكن يجب عدم إيقافه إذا ما تم البدء به قبل الجراحة؛ إذ أن إيقاف حاصرات بيتا أخطر من الاستمرار بها مهما كان صنفها. وكذلك يعتبر البيزوبرولول والأيتينولول أفضل من الميتوبرولول لدى المرضى المعرضين لجراحاتٍ غير قلبية ذات خطورة عالية للنزف خلال الجراحة، وكذلك ممن لديهم

5. Hawkes N. Use of β blockers during surgery may have caused 10,000 deaths in the UK. *BMJ* 2013;347(August):4914.
6. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesth. *Eur Heart J* 2014;35(35):2383-431.
7. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. ACC / AHA Clinical Practice Guideline 2014 ACC / AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; 2014.
8. Flu WJ, Van Kuijk JP, Chonchol M, et al. Timing of pre-operative beta-blocker treatment in vascular surgery patients: Influence on post-operative outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(23):1922-9.

9. Wallace AW, Au S, Cason BA. Perioperative β -blockade: Atenolol is associated with reduced mortality when compared to metoprolol. *Anesthesiology* 2011;114(4):824-36.
10. London MJ, Hur K, Schwartz GG. Association of perioperative β -blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery. *J Vasc Surg* 2013;58(2):550.
11. Andersson C, Mérie C, Jørgensen M, et al. Association of β -blocker therapy with risks of adverse cardiovascular events and deaths in patients with ischemic heart disease undergoing noncardiac surgery: A Danish nationwide cohort study. *JAMA Intern Med* 2014;174(3):336-44.
12. Friedell ML, Van Way CW, Freyberg RW, et al. B-blockade and operative mortality in noncardiac surgery harmful or helpful? *JAMA Surg* 2015;150(7):658-63.
13. Ellenberger C, Tait G, Beattie WS. Chronic β blockade is associated with a better outcome after elective noncardiac surgery than acute β blockade: A single-center propensity-matched cohort study. *Anesthesiology* 2011;114(4):817-23.
14. Nan Y, Jia F, Du X, et al. Beta-blocker exposure for short-term outcomes following non-cardiac surgery: A meta-analysis of observational studies. *Int J Surg* 2020;76(November 2019):153-62.
15. Goodney PP, Eldrup-Jorgensen J, Nolan BW, et al. A regional quality improvement effort to increase beta blocker administration before vascular surgery. *J Vasc Surg* 2011;53(5):1316-28.
16. Shannon AH, Mehaffey JH, Cullen JM, et al. Preoperative beta blockade is associated with increased rates of 30-day major adverse cardiac events in critical limb ischemia patients undergoing infra-inguinal revascularization. *J Vasc Surg* 2019;69(4):1167-72.
17. Jørgensen ME, Sanders RD, Køber L, et al. Beta-blocker subtype and risks of perioperative adverse events following non-cardiac surgery: A nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2017;38(31):2421-8.
18. Venkatesan S, Jørgensen ME, Manning HJ, et al. Preoperative chronic beta-blocker prescription in elderly patients as a risk factor for postoperative mortality stratified by preoperative blood pressure: a cohort study. *Br J Anaesth* 2019;123(2):118-25.
19. Beattie WS, Wijesundera DN, Karkouti K, et al. Acute surgical anemia influences the cardioprotective effects of β -blockade: A single-center, propensity-matched cohort study. *Anesthesiology* 2010;112(1):25-33.
20. Alegria S, Costa J, Vaz-Carneiro A, et al. Cochrane corner: Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Rev Port Cardiol (English Ed)* 2019;38(10):691-4.
21. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, et al. Effect of beta-blockers on perioperative outcomes in vascular and endovascular surgery: A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2017;118(1):11-21.
22. Wallace AW, Au S, Cason BA. Association of the pattern of use of perioperative β -blockade and postoperative mortality. *Anesthesiology* 2010;113(4):794-805.
23. Jørgensen ME, Hlatky MA, Køber L, et al. B-blocker-associated risks in patients with uncomplicated hypertension undergoing noncardiac surgery. *JAMA Intern Med* 2015;175(12):1923-31.
24. Ashes C, Judelman S, Wijesundera DN, et al. Selective β_1 -antagonism with bisoprolol is associated with fewer postoperative strokes than atenolol or metoprolol. *Anesthesiology* 2013;119(4):777-87.
25. Mashour GA, Sharifpour M, Freundlich RE, et al. Perioperative metoprolol and risk of stroke after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2013;119(6):1340-6.
26. Mushtaq M, Cohn SL. Perioperative beta-blockers in noncardiac surgery: The evidence continues to evolve. *Cleve Clin J Med* 2014;81(8):501-12.

TUBERCULOSIS DETECTION BY MOLECULAR AND IMMUNOLOGICAL DIAGNOSTIC TESTS: ADVANTAGES AND DISADVANTAGES

تحري السل بالطرق الجزيئية والمناعية: إيجابيات كل طريقة وسلبياتها

Shaza Alsehly, Ph; Imad Aboukhamis, Ph

د. شذى السحلي، د. عماد أبو خميس

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is still considered one of world's leading death-causing infectious diseases, with its threat and spread increasing due to its resistance to antibiotics. Its high mortality rate is significantly associated with delayed diagnosis due to the ineffectiveness of diagnostic tests used and, consequently, delayed or inefficient treatment. Because of laboratory-diagnosis importance in obtaining appropriate treatment for TB patients and limiting its spread, and to draw attention to the obstacles to achieving a complete accurate TB diagnosis, we made this study discussing immunological and molecular TB diagnostic techniques, clarifying the advantages and disadvantages of each method, including its optimal place among patient categories, disease phases, and comparing them with traditional diagnostic methods.

Molecular methods have an important role detecting alleles of drug resistance to provide an appropriate treatment plan, in addition to investigating mycobacterium tuberculosis (MTB) rapidly and reliably. However, molecular methods sensitivity was significantly decreased when detecting MTB in smear-negative samples. Many molecular techniques have been designed to adapt with low-capacity laboratories by reducing work steps or minimizing cost. Next-generation sequencing provided suitable means for use in reference-level laboratories for diagnosis and genotyping with high accuracy and efficiency.

On the other hand, immunological methods appear to be important in detecting latent tuberculosis infection (LTBI) and culture-negative active tuberculosis (TB). While flow cytometry has been suggested as an appropriate immunoassay for detecting cellular molecules characteristic for tuberculosis in laboratories with suitable infrastructure, it has been emphasized to limit the use of tuberculin test and IFN- γ -releasing assays to detecting LTBI. Because immunoassays cannot be excluded or replaced, more research needed to reveal each disease-phase components to put them into practice in the most appropriate useful way.

ملخص البحث

معدل الوفيات بشكل كبير بتأخر التشخيص نتيجة عدم كفاءة الاختبارات المعتمدة، وبالتالي تأخر المعالجة أو عدم ملاءمتها. بسبب أهمية التشخيص المخبري في حصول مريض السل على العلاج الملائم والحد من انتشاره، وللفت النظر إلى العوائق الكامنة أمام التوصل لتشخيص كامل ودقيق

لايزال السل في مقدمة الأمراض الإلتنائية المسببة للوفيات حول العالم، ويزيد من تهديده وانتشاره مقاومته للصادات الحيوية. يرتبط ارتفاع

*Shaza Alsehly, Ph, Damascus University, Syria. E-mail: Shatha92sehly@gmail.com

*Imad Abou khamis, Ph, Damascus University, Syria. E-mail: Imad.aboukhamis@gmail.com

غير المعالجين المصدر الرئيسي لنقل العدوى إلى المجتمع من حولهم، وغالباً ما تنتقل الإصابة إلى ثلث أفراد الأسرة في منزل المريض.² تتطور عدوى السل TB infection إلى مرض السل الفعال active tuberculosis disease (TB) لدى نسبة 5-10% من مليار و 700 مليون فرداً يتوقع إصابتهم بالسل. وترتفع هذه النسبة لدى مرضى الإيدز بالإضافة إلى الأشخاص ذوي الخطورة العالية: سيئي التغذية، المدخنين، الكحوليين، السكريين. تظهر إصابات السل الكامنة latent tuberculosis infection (LTBI) كشكل مهم من أشكال تخزين السل واستمراره، ويعد تحري هذه الإصابات بفاعلية ومعالجتها أحد عوامل إنهاء السل الذي يتم التوجه له عالمياً.¹

قُسم العالم بحسب انتشار السل إلى بلدان عالية الانتشار، والبلدان منخفضة الانتشار.³ وتنبه منظمة الصحة العالمية دوماً إلى الفجوة الكبيرة بين عدد الحالات المُبلَّغ عنها (7 ملايين حالة مسجلة لعام 2018) وعدد الحالات المقدر وجودها (حوالي 10 ملايين). ويعود ذلك إما لتشخيص الإصابات دون الإبلاغ عنها، أو لعدم التشخيص بسبب صعوبات مادية أو جغرافية في وصول المريض إلى الرعاية الصحية، أو أن أعراضه لم تكن كافية لتنبئ بإصابة سلية ما أدى لتأخر في تحري الإصابة وتشخيصها، أو بسبب قلة كفاءة الاختبار المستخدم.¹

تعد المتقطرة السلية Mycobacterium tuberculosis (MTB) العامل المسؤول عن مرض السل، وهي جراثيم عصوية الشكل، غير متحركة، داخل خلوية مخيرة. تصنف ضمن العصيات المحبة للحمض acid-fast bacilli (AFB).⁴ تعد اللطاخة المجهرية من طرق التشخيص المخبري الأكثر شيوعاً لتحري MTB، وذلك يعود إلى انخفاض تكلفتها. ويمتاز الزرع بمضبوطيته العالية، فيعتبر المعيار المرجعي في تحري السل TB واختبار التحسس للصادات الحيوية.⁴ بالمقابل تواجه هذه الطرق عدة إشكاليات تضعنا أمام أخطاء في التشخيص والمعالجة. بشكل رئيسي، يعاني الفحص المجهرية من انخفاض في الحساسية يظهر بوضوح في حالات السل قليل العصيات (مرضى الإيدز، الأطفال، السل خارج الرئوي).⁵ في حين يشكل انتظار نتيجة الزرع (9 أيام إلى عدة أشهر) خطورة أكبر لتطور المرض وانتشاره، أو البدء بتقديم معالجة غير ملائمة للمريض دون انتظار النتيجة. كما تبدي طرق الزرع نقصاً في الحساسية للعينات قليلة العصيات.⁶

مشكلة الدراسة: إن اختبارات التشخيص الجزيئية من الطرق المباشرة السريعة والمرنة التي يجري تطويرها بالتزامن مع تطور المعرفة حول المادة الوراثية (الجنوم) للعصيات السلية MTB. تبرز أهمية طرق التشخيص المناعية غير المباشرة في الحالات التي لا يمكن تحريها بواسطة طرق التشخيص المباشرة (حالات السل الكامن LTBI والسل قليل العصيات).

للسل، قمنا بعرض لتقنيات تشخيص السل المناعية والجزيئية، وتوضيح لإيجابيات كل طريقة وسلبياتها، وبيان مكانها الأمتل بين فئات المرضى، وفي أطوار المرض ومقارنتها مع طرق التشخيص التقليدية.

تلعب طرق التشخيص الجزيئية دوراً هاماً في تحري أليات المقاومة الدوائية واختيار خطة علاجية مناسبة، إضافة إلى التحري المباشر عن المتقطرات السلية Mycobacterium tuberculosis (MTB) بسرعة وموثوقية عالية. إلا أن حساسية الطرق الجزيئية تتراجع بشكل ملحوظ عندما يكون كشف المتقطرات السلية في لطاخات القشع سلبياً. صُممت عدد من التقنيات الجزيئية لتلائم المخابر منخفضة الإمكانات بتقليل خطوات العمل أو تقليل التكلفة. قدمت سلسلة الجيل الجديد وسائل ملائمة للاستخدام في المخابر ذات الإمكانات المرتفعة والمتوسطة، لتشخيص الإنتان بالمتقطرات السلية MTB وتتميزها جينياً بدقة وكفاءة عاليتين.

تبدو أهمية الاختبارات المناعية في تحري عداوى السل الكامنة latent tuberculosis infection (LTBI)، والفعالة active tuberculosis (TB) سلبية الزرع. تم التأكيد على اقتصار استخدام مقاييس تحرر الإنترفيرون غاما واختبار السلين الجلدي على تحري عداوى السل الكامنة LTBI، واقتراح التدفق الخلوي كطريقة مناعية ملائمة لتحري الجزيئات الخلوية المميزة للسل في المخابر المزودة ببنية تحتية ملائمة. تقدم الاختبارات الجزيئية الطرق الأمتل لتشخيص الإصابة السلية TB، بفضل أدائها العالي مع سرعتها في الوصول إلى نتائج تضع المريض على طريق العلاج الملائم. ولا تقل الاختبارات المناعية أهمية عن سابقتها، وذلك في مضمار تحري عداوى السل الكامنة LTBI، فلا يمكن الاستغناء عنها أو استبدالها، لكنها تحتاج المزيد من الأبحاث لفهم مكونات كل طور من أطوار السل، ولإدخالها في التشخيص على نحو ملائم ومفيد.

مقدمة

يعد السل من الأمراض القديمة التي واجهت الإنسان منذ آلاف السنين، واليوم يقع السل في مقدمة الأمراض الإنتانية المسببة للوفيات حيث تسبب بوفاة 1.5 مليون فرد حول العالم عام 2018، ويزيد من تهديده وانتشاره مقاومته للصادات الحيوية. ومع الجهود المبذولة عالمياً للحد من انتشار المرض، قُدرت الإصابات الحديثة بحوالي عشرة ملايين إصابة، وظهرت المقاومة للريفامبيسين لدى نصف مليون من الحالات الحديثة، 78% متعددة المقاومة الدوائية، كما شكل السل خارج الرئوي 13% من الحالات الحديثة.¹

يمثل مرضى السل الرئوي pulmonary tuberculosis (PTB)

إيجابيات وسلبيات التقنية	المضبوطة	مبدأ التقنية	الاختبارات والجينات المستهدفة	التقنية التجارية
عالية الإنتاجية أداء عالي الجودة لا تحتاج الكثير من الأيدي العاملة بنية تحتية ومعدات مرتفعة التكلفة	الحساسية/النوعية اللطخة الإيجابية: 100% /96.4 اللطخة السلبية: 100%/76.8	Real time PCR	تحري MTB في عينات القشع أو BAL الجين 16S Rdna	COBAS® TaqMan® (Roche Diagnostics)
	الحساسية/النوعية اللطخة الإيجابية: 97/97% اللطخة السلبية: 81/97% RIF: 100/84% INH: 94.3/88.3%	Real time PCR	تحري MTB في عينات القشع أو BAL تحري مقاومة RIF وINH	Abbott Molecular Realtime MTB
	الحساسية/النوعية اللطخة الإيجابية: 99/100% اللطخة السلبية: 99/90.2%	Real time PCR وتحليل منحنى الانصهار	تحري MTB	Fluorotype® MTB (Hain Lifescience)
	-	LATE PCR وتقنية مسابير «lights on/light off»	تحري MTB ومقاومة INH و RIF جينات rpoB, katG, inhA promoter	Fluorotype® MTBDR (Hain Lifescience)
	-	multiplexed real time PCR	تحري MTB ومقاومة INH و RIF	BD MAX™

BAL: bronchoalveolar lavage, INH: Isoniazid, LATE PCR: linear after the exponential PCR, LOD: low limit of detection, MTB: mycobacterial tuberculosis, PCR: polymerase chain reaction, RIF: rifampicin.

الجدول 1. خصائص NAAT التجارية المؤتمتة بالكامل.^{14,11}

إيجابيات وسلبيات التقنية	المضبوطة	مبدأ التقنية	الاختبارات والجينات المستهدفة	التقنية التجارية
مصنعة وفق معايير ممارسات التصنيع الجيدة تسمح بتوفير ثمن عتاد صلب جديد تتطلب طاقم عمل ذا خبرة عالية مخصصة للمخابر ذات الإمكانات مرتفعة ⁽¹¹⁾	الحساسية/النوعية اللطخة الإيجابية: 96%/100 ⁽¹⁷⁾ اللطخة السلبية: 65.5%/96% RIF: 98.1%/96.7 INH: 82.4%/100 ⁽¹⁸⁾	highly multiplexed real time PCR بواسطة المشرع DPO™ ^(11,14)	تحري MTB باستهداف الجينات IS6110 MPB64 و تحري NTM والتتميط الجيني: MDR وXDR في عينات القشع وBAL ^(14,11)	Anyplex (Seegene)
	LOD: 1000 CFU/مل نوعية 100% ⁽¹¹⁾ RIF: 97.5 /94.2% INH: 96.4 /84.9% FLQ: 98.1/83.3% AMK: 98.7 /75% ⁽¹⁹⁾	Real time PCR وتحليل منحنى الانصهار ⁽¹¹⁾	تحري MTB ومقاومة RIF, INH, EMB, STR, FLQ, AMK, KAN ⁽¹¹⁾	MeltPro® DRTB (Xiamen Zeesan Biotech Co. Ltd)

AMK: amikacin, BAL: bronchoalveolar lavage, DPO: dual-priming Oligonucleotide, EMB: ethambutol, FLQ: fluoroquinolones, INH: Isoniazid, KAN: kanamycin, LOD: low limit of detection, MDR: multi drug resistance, MTB: mycobacterial tuberculosis, NTM: non-tuberculous mycobacteria, PCR: polymerase chain reaction, RIF: rifampicin, STR: streptomycin, XDR: extensively drug resistance.

الجدول 2. خصائص عتاد NAAT المستقلة التجارية.

الاختبارات لدى المجموعات صعبة التشخيص، مع خفض تكلفة الاختبار. ويؤجّه اهتمام متزايد لتطوير طرق سريعة ودقيقة لتحري المقاومة الدوائية، بهدف تقديم العلاج الملائم للمريض فور التشخيص.¹ تُجرى الدراسات حول تشخيص السل مخبرياً منذ وقت طويل، حيث يواجه صعوبات عديدة منها ما هو متعلق بخواص العصيات السلية MTB بذاتها، ومنها ما هو متعلق باستجابة المضيف.

الطرق الجزيئية لتشخيص السل: منذ تحديد سلسلة الدنا السلالة المرجعية للعصيات السلية MTB في العام 1998، وخلال 20 عاماً ترجمت المعلومات المورثية (الجينومية) إلى معلومات ذات فائدة سريرية، وسّعت بدورها فهمنا لآليات تطور المقاومة الدوائية، ودفعت عجلة تشخيص ومعالجة حالات السل المقاوم للأدوية.⁷

تتألف المادة الوراثية (الجينوم) للعصية السلية من حوالي 4.41 مليون نكليوتيد، وتتميز بكثرة المواقع الغنية بأزواج الأسس CG (65.6% من كامل الجينوم)، والمواقع التكرارية خاصةً تسلسلات الإدخال. لاحظت دراسات مبكرة تسلسل الإدخال IS6110 كتسلسل دنا تكراري (16 نسخة)، مؤلف من 1631 bp، نوعي لأنواع السل دون بقية المتقطرات.⁸ وبذلك، يعد الجين المرز للوحيدة الصغيرة من الرنا الريبوزومي (rRNA 16S) مصوناً ضمن المتقطرات، إلا أنه يحتوي على تغيرات نوعية لجنس أو

يمكن صياغة مشاكل الدراسة بالتساؤلات التالية:
هل يمكن استبدال الطرق الجزيئية بالطرق التقليدية المباشرة لتشخيص السل TB؟
هل بالإمكان اعتماد نتائج الطرق المناعية لتشخيص الإصابة بالسل الكامن LTBI والسل الفعال TB؟
ما هي الثغرات التي لا بد من إغلاقها في كل من الطرق الجزيئية والمناعية؟

هدف الدراسة: تهدف هذه الدراسة إلى عرض الاختبارات المناعية والجزيئية القديمة والحديثة لتشخيص السل، وبيان ميزات ومعوقات استخدام كل تقنية، ومقارنتها مع طرق التشخيص التقليدية. كما تهدف إلى توضيح عوائق الوصول إلى تشخيص كامل ودقيق لإنثان بالسل ومقاربة كل طور من أطوار السل وكل فئة من فئات المرضى مع الاختبار الأمثل له.

تعد طرق تشخيص السل غير المخبرية (التشخيص السريري، التصوير الشعاعي للصدر، التحري النسيجي) منخفضة النوعية؛ لذلك تهدف منظمة الصحة العالمية (WHO) إلى زيادة استخدام الطرق الحيوية الدقيقة (الأكثر حساسية من اللطاخة المجهرية) لتأكيد الإصابة بالسل قبل بدء المعالجة. وتؤكد على أهمية تطوير طرق ملائمة للتشخيص الفوري في مراكز الرعاية الصحية، وتحسين جودة

التقنية التجارية	الاختبارات والجنينات المستهدفة	مبدأ التقنية	مضبوطية الاختبار	إيجابيات وسلبيات التقنية
GenoType® MTBDRplus	تحري MTB ومقاومة INH و RIF جينات rpoB, katG, inhA promoter ⁽³⁾	PCR لا متناظر والتهجين العكسي لنواتج على الطور الصلب باستخدام شريط الاختبار ⁽¹⁴⁾	حساسية/ نوعية RIF: 98.7/98.1% INH: 84.3%- ⁽²⁰⁾	بسيطة التطبيق منخفضة التكلفة تعتمد على معدات عامة متوفرة في المخبر تحري عدد كبير من الطفرات في معايرة واحدة تطبق يدوياً أو توتمت فتقدم إنتاجية عالية ملائمة للمخابر ذات الإمكانيات المتوسطة والمرتفعة اليديوية تحتاج مساحة عمل خاصة لتقليل احتمال التلوث تتطلب عمليات مراقبة جودة دقيقة وصارمة عدد المواقع الأليلية التي يمكن تحريها على شريط واحد محدود ^(14,11)
REBA MTB-XDR LPA (YD Diagnostics) ⁽¹⁴⁾	إثبات XDR-TB ⁽¹⁴⁾		-	
NTM/MDR TB LPA (Nipro Co.)	تحري NTM و-MDR TB في عينات القشع سلبية اللطاخة ⁽¹⁴⁾			
Genotype MTBDRsl v2.0 (Hain Lifescience)	تحري MTB ومقاومة RIF, INH, AMK, FLQ في عينات القشع سلبية اللطاخة المجهرية ⁽¹⁴⁾	PCR مطور و 27 مسيباً ⁽¹⁴⁾		

AMK: amikacin, FLQ: fluoroquinolones, INH: Isoniazide, LPA: line probe assay, MDR: multi drug resistance, MTB: mycobacterial tuberculosis, LPA: line probe assay, NTM: non-tuberculous mycobacteria, PCR: polymerase chain reaction, RIF: rifampicin, TB: tuberculosis, XDR: extensively drug resistance.

الجدول 3. خصائص مقاييسات المسبار الخطي (LPA) التجارية.

من التحديات، من حيث اختيار نمط العينة (خاصة في السل خارج الرئوي) وعداد العصيات القليل نسبياً في العينة، وصعوبة حل جدار العصية السلية الخلوي للحصول على الحموض النووية. إضافة لذلك لا تستطيع تقنيات تضخيم الحمض النووي التمييز بين العصيات السلية الحية والميتة، وذلك يشكل عائقاً أمام استخدامها لمراقبة فاعلية المعالجة.^{11,10}

تتفاوت مضبوطة تقنيات تضخيم الحمض النووي NAAT بشكل واضح بحسب الدراسات، فتبدي حساسية عالية (>95%) في عينات القشع أو غسالة القصبات والأنساخ BAL إيجابية اللطاخة، ولذلك تستخدم كاختبار سريع لتأكيد التشخيص بعد اللطاخة الإيجابية، وفي حال كانت نتيجتها سلبية فذلك يعطي دليلاً قوياً على الإصابة بمتفطرات غير سلية (MTN) non-tuberculous mycobacteria.³

يظهر انعدام التجانس في حساسية NAAT في العينات سلبية اللطاخة، وتعد منخفضة بشكل عام (66%).³ اقترحت بعض الدراسات تحسين مضبوطة الطريقة بإجراء الاختبار باستخدام عدة عينات لنفس المريض، وذلك لتجنب الأخطاء التقنية وزيادة الحساسية.¹² كما أمكن زيادة دقة NAAT باستخدام تفاعلات PCR مطورة واستهداف المواقع التكرارية بالتضخيم. أبدت NAAT نوعية عالية (97%) في عينات

نوع من المتفطرات في بعض المواقع، ويتمثل تسلسله ضمن أعضاء عائلة المتفطرات السلية.⁹ ترتبط المقاومة الدوائية لدى العصيات السلية MTB بطفرة صبغية، معظمها من نمط التعدد الشكلي للنكليوتيد المفرد (SNP) single nucleotide polymorphism.⁷

أولاً: تقنيات تضخيم الحمض النووي Nucleic acid amplification techniques (NAAT): تعتمد أكثر طرق NAAT تفاعل البوليميراز المتسلسل Polymerase Chain Reaction (PCR) لتضخيم منطقة محددة نوعية من جينوم MTB. ويقوم بعضها على التضخيم متساوي الحرارة (isothermal amplification) الأبسط من PCR والأقل حاجة للبنية التحتية، ما جعلها أكثر ملاءمة للمخابر ذات الإمكانيات المنخفضة. يتم تحري نواتج التفاعل بعد التضخيم أو خلاله بواسطة التآلق، أو المعان، أو شرائط قبض نواتج التضخيم والتحري البصري في الاختبارات الأبسط.^{11,10}

تعتبر تقنيات تضخيم الحمض النووي باستخدام عينات مأخوذة من الرئتين والقصبات الطرق الأكثر استخداماً بين الطرق الجزيئية المختلفة في تشخيص السل، وتقدم نتائج سريعة خلال يوم واحد بعد الحصول على عينة القشع أو غسالة القصبات والأنساخ (BAL) raloevlaohcnorb .^{11,10} تواجه تقنيات تضخيم الحمض النووي NAAT مجموعة

التقنية التجارية	الاختبارات والجينات المستهدفة	مبدأ التقنية	مضبوطة الاختبار	إيجابيات وسلبيات التقنية
MDR-TB BioFilmChip® (AutoGenomics) ⁽¹⁴⁾	تحري MTB ومقاومة RIF, INH, PZA	Multiplexed PCR لا متناظر وتهجين عكسي للدنا ضمن بقع صغيرة	-	ملائمة للمخابر ذات الإمكانيات المتوسطة والمنخفضة حجم الأدوات صغير اختبار الجين نفسه في عدة مواقع يزيد الموثوقية عدد كبير من مسابر التحري في المصفوفة ليغطي طفرات المقاومة الدوائية مؤتمتة جزئياً أو بالكامل ما يقلل إلى حد كبير من الأخطاء البشرية والتلوث
GeneChip (Beijing Capital Biotechnology Ltd) ^(11, 14)	تحري MTB وNTM ومقاومة RIF وINH جينات rpoB, katG, inhA promoter		LOD: 1000CFU/مل الحساسية/ النوعية RIF: 87.56% / 97.95% INH: 80.34% / 95.82%	
TrueArray® (Akonni Biosystems) ^(11, 14)	تحري MTB وM.avium ومقاومة STR وINH وRIF وEMB		LOD: 25-110 الحساسية/ النوعية RIF, INH, EMB: 89.1% / 97.2% STR: 34.8% / 99.2%	
Hydra-1K (InSilixa) ⁽¹¹⁾	تحري MTB ومقاومة RIF وINH وFLQ		-	

EMB: ethambutol, FLQ: fluoroquinolones, INH: isonazide, MDR: multi drug resistance, LOD: low limit of detection, MTB: mycobacterial tuberculosis, NTM: non-tuberculous mycobacteria, PCR: polymerase chain reaction, RIF: rifampicin, STR: streptomycin.

الجدول 4. خصائص NAAT التجارية المعتمدة على المصفوفات الميكروية.

التقنية التجارية	الاختبارات والجينات المستهدفة	مبدأ التقنية	مضبوطية الاختبار	إيجابيات وسلبيات التقنية
Xpert® MTB\RIF (Cepheid)	تحري MTB ومقاومة RIF الجين rpoB ^(11, 14)	semi-nested real time PCR ^(11, 14)	LOD: 131CFU/مل الحساسية/النوعية (في عينات القشع) اللطاخة الإيجابية: 98/83% RIF: 98/96% ⁽¹⁵⁾	توفر عدة نماذج متنوعة الإنتاجية ^(11, 14) ملائمة للمخابر ريفية ومتوسطة الإمكانيات و POC وقرب سرير المريض مؤتمتة ومدمجة بالكامل عالية الأداء قادرة على استيعاب عدة اختبارات معاً سريعة لا تتجاوز اليوم مرتفعة التكلفة تتطلب مصدراً مستمراً للطاقة الكهربية ⁽¹⁵⁾
Xpert® MTB\RIF Ultra (Cepheid)	تحري MTB ومقاومة RIF في عينات القشع تسلسلات الإدخال IS1080 و IS6110 والجين rpoB ⁽¹⁴⁾	Nested + semi-nested real time PCR وتحليل منحنى الانصهار	LOD: 15.6CFU/مل الحساسية/النوعية (في عينات القشع) اللطاخة الإيجابية: 96/88% RIF: 98/96% ⁽¹⁵⁾	مؤتمتة ومدمجة بالكامل عالية الأداء قادرة على استيعاب عدة اختبارات معاً سريعة لا تتجاوز اليوم مرتفعة التكلفة تتطلب مصدراً مستمراً للطاقة الكهربية ⁽¹⁵⁾
Xpert XDR (Cepheid)	تحري MTB ومقاومة INH و FLQ و AMK ⁽²³⁾	-	-	-
Loopamp™ MTBC Detection kit (Eiken Chemical Corp.)	تحري MTB في عينات القشع الجين gyrB و IS6110 ⁽²¹⁾	LAMP باستخدام 6 مشارع عروة تبدو النتيجة بشكل تآلق أو عكر وتقرأ بالعين المجردة ⁽²¹⁾	الحساسية اللطاخة الإيجابية: 77-80.3% اللطاخة السلبية: 40.3-42.2% النوعية 97.7-98.1% ⁽²¹⁾	يدوية متوسطة أو مرتفعة الإنتاجية سريعة لا تزيد عن ساعتين معداتها بسيطة مدة التدريب اللازمة مماثلة لمدة التدريب على الفحص المجهرى لتحري السل. ملائمة للمخابر محدودة الموارد غير قادرة على تحري المقاومة الدوائية ^(11, 21)
Genedrive® MTB/RIF (Epistem Ltd)	تحري MTB ومقاومة RIF في القشع الموقع التكراري rep13E12 والجين rpoB ⁽¹¹⁾	PCR وتحليل منحنى الانصهار ⁽¹¹⁾	LOD: 2.5X10 ⁵ CFU/مل الحساسية/النوعية اللطاخة الإيجابية: 97.5/5.1% اللطاخة السلبية: 97.5/4.5% ²⁴	سريعة (ساعة واحدة بعد تحضير العينة) إنتاجية: عينة واحدة/الدورة تحتاج خطوات تحضير يدوية منخفضة الأداء تتطلب زيادة في احتياطات السلامة الحيوية ⁽²⁴⁾
Truenat® MTB\RIF (Molbio Diagnostics) ⁽²⁵⁾	تحري MTB ومقاومة RIF التسلسل IS6110	on-chip real time PCR	الحساسية/النوعية اللطاخة الإيجابية: 100/91% اللطاخة السلبية: 100/79%	نصف مؤتمتة منخفضة الإنتاجية سريعة (ساعة واحدة) ملائمة للاستخدام في POC أداء مماثل لـ Xpert
EasyNAT® (Ustar Biotechnologies) ²⁶	تحري MTB في عينات القشع التسلسل IS6110	تفاعل تضخيم متساوي الحرارة بواسطة المشرع (CPA) وتحري النواتج باستخدام شريط استشراب مناعي	الحساسية/النوعية اللطاخة الإيجابية: 97.8%/84.1 اللطاخة السلبية: 97.8%/59.8	يدوية عالية الإنتاجية منخفضة تكلفة الاختبار لا تستطع تحري المقاومة الدوائية

AMK: amikacin, CPA: cross priming, FLQ: fluoroquinolones, INH: Isoniazide, LAMP: loop-mediated amplification, LOD: low limit of detection, LPA: line probe assay, MTB: mycobacterial tuberculosis, PCR: polymerase chain reaction, POC: point of care, RIF: rifampicin.

الجدول 5. خصائص NAAT التجارية السريعة.

حصلت ثلاث من تقنيات مقياسية المسبار الخطي على موافقة WHO وهي:

LPAs (Hain Lifescience); INNO-LipA (Fuji-Rebio Europe, Netherland); NTM/MDR TB LPA (Nipro Co., Japan).³

توصي WHO باستخدام WRD (اختبارات التشخيص السريعة الموصى بها من قبل [WHO-recommended rapid diagnostic tests] كأول خطوة في التشخيص للمرضى الذين يبدون علامات وأعراض السل TB. وتشمل WRDs التقنيات الجزيئية:

- Xpert® MTB/RIF assay (Xpert) (Cepheid, USA)
- Loopamp™ MTBC Detection Kit (TB-LAMP) (Eiken Chemical Company Ltd, Japan).¹

تبدى Xpert حساسية أعلى من اللطاخة (LOD: 131 مقابل 10000 CFU/مل) مع قدرتها على تحري المقاومة الدوائية للريفامبيسين RIF. ومع تطوير الجيل الجديد Xpert®Ultra ازدادت حساسية الطريقة (15.6 CFU/مل) لتصل إلى قيم قريبة من حساسية الزرع (10 CFU/مل).^{15,12}

عام 2013، أعلنت WHO عن تفضيل Xpert على الطرق التقليدية، لدى البالغين والأطفال المتوقعة إصابتهم بالعصيات السلية MTB متعددة المقاومة الدوائية MDR-TB، أو إيجابي فيروس عوز المناعة البشري HIV، وبإمكانية استخدامه بدلاً من الطرق التقليدية لدى جميع البالغين والأطفال المتوقعة إصابتهم بالسل الرئوية TB. كما يمكن استخدامه في تحري العصيات السلية MTB كاختبار تأكيد ومتابعة بعد اللطاخة الإيجابية أو السلبية. ويفضّل على الطرق التقليدية كاختبار أولي لتحري العصيات السلية MTB في السائل الدماغي الشوكي CSF لدى المرضى المتوقعة إصابتهم بالسل السحائي. أما بالنسبة للأنواع الأخرى من السل خارج الرئوي EPTB، فيمكن استبدال الاستخدام الروتيني للطرق التقليدية والنسجية بتقنية Xpert لإجراء الاختبارات على العينات خارج الرئوية مع عدم تفضيل أي منها على الأخرى.¹⁶

يُفضّل الجيل الجديد (Ultra) على القديم لتحري العصيات السلية MTB في العينات قليلة العصيات (سلبية اللطاخة) كمرض HIV، الأطفال، والعينات خارج الرئوية خاصةً السائل الدماغي الشوكي CSF.¹¹ بالمقابل لا ينصح باستخدامه في العينات إيجابية اللطاخة (غير قليلة العصيات)، حيث لوحظ ارتفاع في معدل الإيجابيات الكاذبة.¹⁵

لم يتمكن Xpert من الانتشار بالشكل المتوقع ضمن مراكز المجهز في البلدان مرتفعة الحمل الحيوي منخفضة الدخل بسبب ضعف البنية التحتية (خاصةً التزويد بالطاقة الكهربائية)، وارتفاع تكلفة التقنية.¹⁵

القشع سلبية اللطاخة، وشوهت بعض الإيجابيات الكاذبة لدى الأفراد المصابين سابقاً بالسل، أو مرضى السرطانة قصبية المنشأ.³

أبدت NAAT عند تطبيقها على عينات السائل الدماغي الشوكي cerebrospinal fluid (CSF) وسائل الجنب حساسية منخفضة (بلغت 62% و 56% على الترتيب).¹³ ووفقاً لدراسات متفرقة لتحري حالات السل خارج الرئوي EPTB باستخدام عينات من النسيج ووسائل الجسم المختلفة، كانت نتائج مضبوطة NAAT متباينة، وإجمالاً أبدت حساسية >90%، ونوعية <95%.¹²

يوصى بتطبيق NAAT على العينات التنفسية الأولية لدى جميع المرضى المتوقعة إصابتهم بالسل الرئوي PTB، إلى جانب اللطاخة المجهرية، واعتماد النتيجة الإيجابية لتأكيد الإصابة دون النتيجة السلبية لنفيها. ولا ينصح باستخدام NAAT في حال كان احتمال PTB منخفضاً، وذلك لأن النتائج الإيجابية الكاذبة تكثر في هذه الحالة.¹²

تختلف مرتبة NAAT في بروتوكولات تشخيص السل بحسب عدة عوامل، منها تعقيد الطريقة ومتطلبات المستخدم، وأهمها الوضع الاقتصادي والبنية التحتية للمخابر، فلا بد لإدخال NAAT من توفر مصادر الطاقة الكهربائية، والتجهيزات المخبرية اللازمة، وضبط درجة الحرارة والرطوبة في مكان العمل، وتوفر طاقم عمل عالي الخبرة. لذلك توفرت هذه التقنيات في الدول منخفضة ومتوسطة الدخل في المخابر الطبية المرجعية، ومخابر المشافي المركزية فقط.¹¹ تتراوح NAAT من حيث عمليات استخلاص الحمض النووي وتضخيمه، وتحري النواتج وتسجيل النتيجة من طرق يدوية مفتوحة، إلى مدمجة ومؤتمتة جزئياً أو بالكامل. تواجه الطرق المفتوحة والمدمجة جزئياً مجموعة من التحديات، فهي تحتاج إلى أماكن مخصصة وطواقم عمل مدربة جيداً لتقليل خطر التلوث، وضبط دائم للجودة لضمان أداء الاختبارات.¹⁴

بالمقابل تقدم NAAT المؤتمتة وعالية الإنتاجية مجموعة من الميزات، من حيث تطابق مراحل الاختبار المطبقة على جميع العينات، بالإضافة للقدرة الاستيعابية المرتفعة وانخفاض تكلفة الاختبار الواحد، وذلك بعد تأمين التكلفة الأولية للمعدات والبنية التحتية اللازمة، مع إمكانية استخدام العتاد الصلب نفسه للعديد من البرامج والاختبارات.¹⁴

تعرض الجداول من 1 إلى 4 NAAT التجارية. يوضح الجدول 1 بعض المحطات التجارية المؤتمتة والمدمجة جزئياً أو بالكامل، ويشير الجدول 2 إلى خصائص بعض العتاد التجارية القابلة للاستخدام في الأنظمة المفتوحة مع العديد من المحطات. ينضوي الجدولان 3 و 4 على NAAT معتمدة على مبدأ التهجين العكسي لتحري نواتج التضخيم وخصائص كل منها.

والتعرف إليها ضمن جمهرة محددة بانتباه وسرعة أكبر منها باستخدام طرق التشخيص الأخرى (الزرع، NAAT).¹⁴

سريرياً، تطبق السلسلة على مرضى العصابات متعددة المقاومة الدوائية MDR-TB للتوصل إلى خطة علاجية ملائمة، وتستطيع تحديد السلالة المسببة للعدوى.¹⁴ تختلف طرق تحضير وسلسلة العينات من جهاز لآخر، كما تعد الآليات الأساسية لعمل NGS معقدة تقنياً.^{29,28} تنتج NGS نوعين من القراءات بحسب التقنية المستخدمة: قراءات قصيرة، وقراءات طويلة.²⁹ يوضح الجدول 6 مجموعة من آليات السلسلة وخصائص كل منها.

تواجه تقنيات تحديد السلسلة عدة تحديات، أولها صعوبة تحليل وتخزين الحجم الضخم من البيانات الخام التي تنتجها هذه التقنيات وفق صيغ موحدة ومتناسقة ممكنة القراءة من قبل المستخدم دون الحاجة إلى خبرات بيولوجية معلوماتية. كما يشكل تخزين البيانات كبيرة الحجم -كبنية تحتية أساسية في دعم تحليل البيانات من قبل الحواسيب- تحدياً هاماً، وذلك بسبب الكلفة المرتفعة التي يكون من الصعب تغطيتها في أكثر البلدان مرتفعة الحمل الحيوي.¹¹

صممت العديد من التطبيقات برمجية التي تقدم نظاماً منسجماً مع تنوع WGS، تعرض هذا التنوع بشكل شجرة محدث phylogenetic trees، تضم أليات المقاومة الدوائية، وكبديل للبرمجيات المحلية ضمن المختبرات، يمكن استغلال نظم cloud-based المقدمة من قبل مجموعات تكنولوجياية كبرى. أطلقت WHO عام 2016 قاعدة البيانات المتجددة Relational Sequencing TB (ReSeqTB) لربط بيانات الأنماط الظاهرية والأنماط الجينية للمقاومة الدوائية. تتوفر ReSeqTB عالمياً ضمن بيئة cloud-based تسمح للمخابر الفردية بتحميل بياناتها وتحليلها بأمان دون الحاجة إلى خبير بيولوجي معلوماتي، وتقدم قوائم من تعدد الأشكال polymorphisms والطفرات التي تحدد مواقع المقاومة الدوائية -هي حسيبة تحليل إحصائي للمدخلات الناتجة من سلسلة جينوم TB- متوفرة مجاناً، تُحدَّث بشكلٍ دوري وتُنشر كلما تمت مشاركة معلومات جديدة.¹¹

يكن التحدي الثاني في اختيار العينة، فتتطلب السلسلة توفر دنا DNA كافٍ لتغطية الأهداف الجينومية وقراءتها. في البداية تم اعتماد مستقرات الزرع كعينات مخبرية؛ لكن تظهر مشكلة هذه العينات في التلوث، وتفاوت النتائج باختلاف طريقة الزرع المستخدمة، إضافة إلى أن الطبيعة النسيلية للزرع قد تخفي عدم التجانس الجيني وتنوع السلالات لدى المريض. في العام 2015 وصفت طريقة لإجراء NGS مباشرة على عينة القشع، ما يتيح تقييماً أشمل للتنوع الجيني ضمن جمهرة من الخلايا المسببة للعدوى، دون أدنى انحراف عن نتائج الزرع أو طرق التحضير الأخرى.¹⁴

ظهر TB-LAMP كاختبار جزيئي يدوي ملائم أكثر من Xpert للاستخدام في المخابر المحيطية للدول منخفضة الدخل، وذلك من حيث انخفاض تكلفة الاختبار وقلة تطلبه للبنية التحتية. أبدت TB-LAMP مجموع حساسية أعلى من اللطاخة، وفاقاً في مجموع النوعية غير معتبر إحصائياً بين الطريقتين لصالح TB-LAMP، وظهر انخفاض واضح في حساسية الطريقة لدى المرضى البالغين سليبي اللطاخة عموماً. كما أبدت TB-LAMP مضبوطة ماثلة لاختبار Xpert، وإن كانت أقل حساسية إلا أن الفرق لم يعتبر إحصائياً.²¹ صرحت WHO بإمكانية استبدال TB-LAMP باللطاخة المجهرية لدى المرضى الذين يبدون أعراضاً للسُّل الرئوي PTB، أو استخدامها كاختبار متابعة بعد اللطاخة عندما تستوجب النتيجة السلبية لطاخة مزيداً من الاختبارات. في حين لم تفضل WHO اختبار TB-LAMP على اللطاخة المجهرية لدى مرضى الإيدز. ولا يزال Xpert المفضل بين الاختبارات الجزيئية كونه اختباراً مؤتمتاً بالكامل، وقادراً على تحري مقاومة RIF، بالإضافة إلى حساسيته الأعلى للعصية السلية MTB لدى مرضى الإيدز، وذلك حيث تتوفر الإمكانات المادية والبنية التحتية الملائمة.²² يوضح الجدول 5 خصائص كل من طرق WRD بالإضافة إلى اختبارات جزيئية سريعة أخرى.

ثانياً: تقنيات سلسلة الدنا في تحري المقاومة الدوائية للسُّل: أطلق ظهور العديد من المحطات المعتمدة على تحديد سلسلة الجينوم الكامل Whole genome sequencing (WGS) تأثيراً متعدد الأشكال على تشخيص السل TB، وأوصل إلى معلومات أكثر تفصيلاً ودقة من الطرق السريعة حول المقاومة الدوائية لدى المتقطرات السلية MTB في العديد من المواقع الجينية. تعد WGS أداة للاستخدام ضمن المخابر الوطنية وفوق الوطنية. لكن مع تبسيط العتاد الصلب، مراحل المعايير وتحليل البيانات، أمكن تطبيق الجيل الجديد من السلسلة next generation sequencing (NGS) على نحوٍ واسع.¹⁴

تعد NGS منطقة طرائقية جديدة تجمع بين تشخيص MTB والتتميط الجيني للمقاومة الدوائية، والوبائيات الجزيئية ضمن اختبار واحد وباستخدام عينة واحدة، وبالإمكان تطبيقها على الجينوم الكامل، أو على مواقع محددة ضمن الجينوم بعد تضخيم المواقع المستهدفة من الدنا.¹¹ مكنت تقنيات NGS عالية الإنتاجية من إجراء سلسلة فعالة، ومنخفضة التكلفة للجينوم الكامل.²⁷

قد تطرأ الطفرات SNP المسؤولة عن تطور مقاومة العصابات السلية MTB للصادات خارج مواقع الجينات المعروفة للمقاومة الدوائية، ما يجعل كشفه صعباً بواسطة طرق NAAT. في حين تتميز NGS بالدقة والشمولية، وذلك يضع طرق تحري المقاومة الدوائية، أمام فرصة للتطور بالتوازي مع النظم الدوائية الحديثة، سامةً بمراقبة تطور المقاومة الدوائية

سلسلة القراءات القصيرة					
السلسلة بالاصطناع SBS			السلسلة بالربط SBL		
إضافة نكليوتيد مفرد (SNA)		الإنهاء العكسي الدائري (CRT)			
السلبات	الإيجابيات	السلبات	الإيجابيات	السلبات	الإيجابيات
أخطاء في سلسلة البلمر المتجانس	قراءات طويلة نسبياً (400-700 bp)	أخطاء في عرض المواقع الغنية بـ GC و AT	دقة عالية (<99.5%)	أخطاء في المواقع الغنية بـ GC و AT	دقة عالية (99.99%)
	ملائمة لسلسلة الجينومات الغنية بالمواقع التكرارية			قصر كبير في طول القراءات الناتجة	
				تتطلب تفاعل PCR قبل البدء	
سلسلة القراءات الطويلة					
سلسلة جزئية مفرد في الزمن الحقيقي SMRT					
تقنية ONT			تقنية PacBio		
السلبات	الإيجابيات	السلبات	الإيجابيات	السلبات	الإيجابيات
معدل أخطاء مرتفع (30%)	تسمح بتوليد تسلسل اتفاقي ناجم عن سلسلة طاقى الدنا يقلل معدل الخطأ	معدل الأخطاء مرتفع ناتج عن سلسلة جزئية واحد	تسمح بتوليد تسلسل اتفاقي دائري عالي الجودة يقلل معدل الأخطاء يسمح بالوصول لدقة عالية (99.999%)	ملائمة لتحري تبدلات SNP	
أخطاء في سلسلة البلمر المتجانس				الأطوال الناتجة (10-50 Kb) مثالية لتجميع de novo.	

Bp: base pairs, CCS: circular consensus sequence, CRT: cyclic reversible termination, Kb: kilo bases, ONT: Oxford Nanopore Technologies, PacBio: Pacific Biotechnologies, PCR: Polymerase chain reaction, SBL: Sequencing by ligation, SBS: Sequencing by synthesis, SMRT: single-molecule real-time sequencing, SNA: single-nucleotide addition, SNP: Single nucleotide polymorphism.

الجدول 6. إيجابيات وسلبيات آليات السلسلة المتنوعة.²⁹

غير دقيق.^{8,7} يمكن حل مشكلة القراءات القصيرة باستخدام تقنيات القراءات الطويلة، لكنها تعتبر أعلى ثمناً وأقل إنتاجية.²⁹

يعد تحضير العينة ومعالجتها وسلسلتها عمليات معقدة، تتطلب طاقم عمل عالي التدريب في مخبر مجهز بالكامل. ولتفادي هذه العوائق، تقدم بعض الشركات المصنعة (مثل Qiagen و Vela Diagnostics) أجهزة مؤتمتة بالكامل ومدمجة منذ استخلاص الدنا وحتى NGS.¹¹

تبدى NGS توافقاً مرتفعاً (93%) مع الطرق المعتمدة حالياً لتحري العصبية السلية MTB، ومقاومتها للأدوية، وتحديد جمهرة مصابة بالسلس المقاوم للإيزونيازيد (INH)، و MDR-TB غير مشخصة سابقاً فسمحت بتغيير مباشر للخطة العلاجية.

تظهر صعوبة استخلاص دنا كافٍ بوضوح في العينات قليلة العصيات، يمكن لعملية تضخيم أليلات المقاومة أن تعوض النقص البدئي في الدنا المستخلص من عينة القشع، مختصرة خطوة الزرع؛ وهنا سنتقصر السلسلة على الجزء الذي تم تضخيمه.

يمكن لسلسلة دنا العصبية السلية MTB أن تتداخل مع سلسلة دنا الفلورا المتعايشة، خاصةً في العينات قليلة العصيات كعينة البراز، ويمكن لتحليل النتائج بعد السلسلة تصفية الدنا غير المرغوب.^{27,14,11} إضافة لذلك، يشكل دنا MTB تحدياً قائماً بذاته، فكثرة أزواج الأسس النكليوتيدية GC تسبب صعوبة في إجراء التضخيم والسلسلة. كما تسبب كثرة المواقع التكرارية تداخلاً عند صف القراءات في مواقع متعددة من الجينوم - خاصة في تقنيات القراءات القصيرة-، وبالتالي ستؤدي إلى تجميع de novo

المحطة	طول القراءة (bp)	الإنتاجية في الدورة	مدة السلسلة	معدل الأخطاء	ثمن الأداة (US\$)	تكلفة 1Gb (US\$)
محطات السلسلة بالربط (SBL)						
SOLiD	50-75	160-320 Gb	10 يوم	≤ 0.1%	250000	70
محطات السلسلة بالتصنيع: CRT						
Illumina MiSeq	75-300	3.3-15 Gb	21-56 ساعة	0.1%	99000	110-250
Illumina NextSeq	75-150	16-120 Gb	15-29 ساعة	<1	250	33-43
Illumina HiSeq	36-150	64-750 Gb	29 ساعة- 3.5 يوم	0.1%	700-900	22-150
محطات السلسلة بالتصنيع: SNA						
Ion PGM	200-400	0.6-2 Gb	4-7.3 ساعة	1%	49	450-800
Ion Proton	حتى 200	حتى 10 Gb	2-4 ساعة	1%	224	80
Ion S5	200-400	3-15 Gb	2.5-4 ساعة	1%	65	300-500
محطات السلسلة في الزمن الحقيقي لجزء مفرد (SMRT)						
PacBio RS II	حوالي 20 Kb	0.5-1 Gb	4 ساعة	13% للمرور المفرد، ≥ 1% CCS	695	1000
PacBio Sequel	8-12 Kb	3.5-7 Gb	0.5-6 ساعة	13%	350	
MinION ONT	حتى 200 Kb	حتى 1.5 Gb	حتى 48 ساعة	حوالي 12%	1000	750
ONT PromethION		حتى 4 Tb			75	

Bp: base pairs, CRT: cyclic reversible termination, CCS: Circular consensus sequence, Gb: gigabase pairs, Kb: kilobase pairs, PacBio: Pacific Biosciences, ONT: Oxford Nanopore Technologies, SNA: single-nucleotide addition, Tb: terabase pairs.

الجدول 7. خصائص محطات NGS المستخدمة في سلسلة دنا المتقطعة السلية.²⁹

يعرض الجدول 7 تقنيات NGS التجارية وخصائصها من حيث أطوال القراءات الناتجة، إنتاجية كل تقنية، المدة اللازمة للوصول إلى النتيجة، ثمن الأداة وتكلفة الاختبار.

تتميز تقنية RS II من PacBio بقراءاتها الطويلة، ما يسهل تجميع de novo وتمييز المواقع الجينومية التكرارية، وإكمال الجينوم الجرثومي دون الحاجة إلى غلق الفجوات التقليدي المعتمد على PCR، كما أنها قادرة على سلسلة المواقع ذات المحتوى العالي من GC، ما يمكن من تغطية الجينوم تغطية متجانسة. هاتان الميزتان تتجاوزان مشكلتين أساسيتين في سلسلة جينوم MTB. حد من استخدام تقنية PacBio انخفاض إنتاجيتها، وارتفاع تكلفة الاختبار وتكلفة المحطة مع حجمها الكبير.²⁷

ورغم التكلفة الفردية المرتفعة للاختبار والتكلفة البدئية المترتبة على شراء المحطات الملائمة لتشخيص السل لكن اعتماد NGS في بروتوكولات

بمقارنة تكلفة تطبيق خوارزميات non-NGS وNGS، أظهرت NGS توفيراً مادياً بنسبة 7% دون اللجوء إلى طرق أخرى، وقدر الوقت اللازم لإتمام الاختبار وكتابة النتيجة بخمسة أيام لدى اعتماد NGS، وهي أقل من المدة المقابلة عند اعتماد خوارزميات التشخيص المطبقة حالياً.³⁰ واختُصرت هذه المدة إلى ساعات عند تطبيق NGS على عينات مباشرة دون اللجوء إلى الزرع. كما سمحت تقنيات NGS بتمييز أفضل للعدوى الناكسة والجديدة، وبالتعرف على العدوى المشتركة بسلاطات متعددة.⁷

يجري تطبيق تقنيات NGS في العديد من المخابر المرجعية ومخابر الأبحاث في البلدان منخفضة ومتوسطة الدخل. وعلى الرغم من عدم توفرها في المواقع ذات التجهيزات محدودة الموارد، إلا أن أسعار الكواشف والمعدات آخذة في الانخفاض، وقد تستطيع تقنيات السلسلة المعتمدة على العينة السريرية (دون الحاجة للزرع) أن تقلل تدريجياً من الوقت اللازم لإجراء الاختبار.¹¹

10 مترافقاً مع تضاعف خطورة تطور العدوى إلى حالة سل TB عشرة أضعاف، ما يجعل CFP-10 اسماً ذا أهمية كبيرة في اختيار التوقيت الملائم لبدء المعالجة الوقائية.³³

تجارياً قامت Rapid Biosensor Systems Ltd.(UK) بتطوير TB-Breathalyzer، لتحري المستضد Ag85B النوعي لـ MTB ضمن عينة تنفسية والذي يتواجد في القشع أو سوائل أخرى. وبحسب Mc Nerney 2010 بلغ الحد الأدنى للكشف 75-50 مل/CFU¹¹. أنتجت Alere Inc.(USA) DetermineTM TB Lipoarabinomannan (LAM) Ag، لتحري المستضد LAM في البول.¹⁴ لا يعد هذا الاختبار نوعياً لـ MTB، بل يمكن استخدامه لتحري NTMs، وأياً كان موقع عدوى المتقطرات سيتم طرحه في البول. وأبدي زيادة تدريجية في الحساسية بين 4% حتى 76% مع انخفاض تعداد CD4 من <200 إلى >50 خلية/ميكروليتر من الدم.¹⁴ لذلك توصي WHO بتحري LAM في البول كاختبار مساعد في تشخيص TB لدى مرضى الإيدز، الذين يبدون أعراض PTB أو EPTB بصرف النظر عن مستويات الخلايا التائية CD4، ودون ظهور أعراض في حال انخفاض تعدادها عن 100، بينما اعتبر غير ملائم كاختبار تحري عام بسبب حساسيته المنخفضة.¹ تكمن ميزات الاختبارين السابقين في انخفاض التكلفة، بساطة التطبيق وسرعته، ما يجعلهما ملائمين للاستخدام في POC كاختبار تحري مبدئي، كما يمكن لأي مستخدم القيام به دون الحاجة إلى تدريب.^{23,11}

ثانياً: التشخيص المناعي الخلوي: تبدو أهمية الاختبارات المناعية في تحري TB و LTBI سلبية اللطاخة أو الزرع؛ ويشكل تحري المناعة الخلوية الطريقة المخبرية الوحيدة المقبولة لتأكيد الإصابة. يوضح الجدول 8 الاختبارات المناعية ومبادئها المختلفة باختلاف الشركات المصنعة، وإيجابيات وسلبيات كل منها.

1- اختبار السلين الجلدي (TST) Tuberculin skin test: منذ بدايات القرن العشرين ولفترة طويلة اعتمد TST كاختبار معياري لتشخيص السل، ولا يزال حتى الآن أكثر شيوعاً من مقاييس تحري الإنترفيرون-غاما كاختبار تحري، وذلك بفضل سهولة تطبيقه وانخفاض تكلفته.³ يواجه TST مشكلة في تحديد القيم الحرجة (cut-off)؛ حيث تتعلق مضبوطية الاختبار بالقيمة الحرجة المختارة. قامت الجمعية الأمريكية لأمراض الصدر عام 2000 بوضع ثلاث مجموعات من القيم الحرجة للنتائج الإيجابية لاختبار TST، تتراوح بين 5-15 ملم بناءً على مستوى التعرض المجتمعي، الحالة المناعية للفرد، حساسية الاختبار ونوعيته.³⁴

التشخيص والاستفادة من ميزاتها في الدراسات الوبائية واختيار العلاجات الملائمة أبدي جدوى اقتصادية أعلى على المستوى الوطني وعلى المدى البعيد.³⁰

الطرق المناعية لتشخيص السل

تعد الاختبارات المناعية الطرق التشخيصية الوحيدة للسل الكامن LTBI، فيبدأ تشخيصه عادةً بإيجابية اختبار السلين الجلدي أو معايرة تحري الإنترفيرون-غاما أو كليهما، مع تقييم سريري وشعاعي دقيقين لاستبعاد السل TB.²

يتم العمل دوماً على دراسة الأضداد والمستضدات والاستجابات المناعية لدى المضيف تجاه مكونات MTB، لإيجاد وسائل تشخيصية ملائمة، كونها طرقاً غير مباشرة قادرة على الكشف المبكر لإصابات السل قليل العصيات، ومنخفضة التكلفة نسبياً.³

تعد المناعة المتولدة للعصيات السلية MTB مناعة خلوية بشكل أساسي، تحدث تفاعلاتها المعقدة ضمن بيئة سائلة تحتوي العديد من السيتوكينات والمنشطات الكيميائية، ويحدد التوازن الدقيق بين هذه العوامل بأنواعها نجاح الجسم في احتواء العدوى، أو انتشارها.³¹

أولاً: الاختبارات المصلية لتحري الأضداد والمستضدات: تشكل طبيعة مرض السل مجموعة من الحواجز تحول دون الوصول إلى الدقة المطلوبة عند تحري الأضداد، منها الفجوة بين أطوار TB إلى LTBI، والتدرج الواسع بين مريض السل المصاب بأفات كهفيه، إلى مريض السل الذي لا يبدو عليه المرض أو أنه بالحد الأدنى من الأعراض، إلى المريض المصاب بـ NTM. كما يعد انعدام التجانس في رد الفعل المناعي الخلوي لدى المرضى المختلفين أحد مساوئ الاختبارات المصلية.³¹

وفي عام 2011، أكدت WHO على تجنب الاختبارات المصلية في تشخيص السل TB، ومع ذلك لا زالت هذه الطرق مستخدمة في الأسواق التجارية.³² تجرى دوماً أبحاث جديدة لتحسين دقة هذه الاختبارات، فيعنى الباحثون بالتعرف على مستضدات جديدة للعصيات السلية، وزيادة فهم المجال المهيم مناعياً من المستضد المستهدف لتحسين نوعية الاختبارات. أبدي البروتين المندمج MPT64: MT10.3 والبروتين المشتق منه F2 نتائج واعدة في تشخيص السل الجنب والرئوي PTB من خلال قدرتهما على ربط IgA و IgG في سائل الجنب ومصل المريض.³¹ كما تمكنت العديد من الدراسات من تحديد طور الإصابة بمراقبة الاستجابات المناعية للمستضدات السلية المختلفة. فبحسب Michelsen (2017)، لوحظ ارتفاع في الاستجابة للمستضد CFP-

التقنية	مبدأ التقنية	مضبوطية الاختبار %	إيجابيات وسلبيات التقنية
TST	حقن المستضد تحت الجلد ومراقبة رد الفعل المناعي الخلوي المستضد: PPD ⁽³⁾	الحساسية: ^I بالغين: 77-95* ^(37,36,3) أطفال ^{II} : 83-100* ⁽³⁹⁾ HIV (+): ⁽³⁷⁾ 45 النوعية: ^{III} 97:(-) BCG 59:(+) BCG ⁽³⁾ أطفال ^{II} /NTM(+): ⁽³⁶⁾ 22	تكلفة منخفضة. يحتاج القليل من الخبرة. نتائج سريعة (يومين). ⁽¹⁾ ملائم للأطفال (-) BCG. ⁽³⁶⁾ غير ملائم لمرضى الإيدز. ⁽³⁴⁾ لا يملك قيمة مرجعية ثابتة. ⁽³⁾ يتطلب زيارة ثانية للمريض لقراءة النتيجة. ⁽¹⁾
T-spot	مقايضة تحرر IFN- γ عند حضن عينة من PBMCs مع مستضد MTB خارج الجسم بواسطة ELISpot المستضدات: ESAT-6, CFP-10 ⁽³⁶⁾	الحساسية: ^I بالغين: 88-90 ^(37,36,3) HIV (+): ⁽³⁷⁾ 65 النوعية: ^{III} BCG (+) في الغالب: ^(36,3) 93-88 HIV (+): ⁽³⁷⁾ 52	عالية الحساسية
QFT-GIT	مقايضة تحرر IFN- γ بواسطة ELISA بعد حضن الدم الكامل مع المستضد خارج الجسم المستضدات: ESAT-6, CFP-10, ⁽³⁶⁾ TB7.7	الحساسية: ^I بالغين: 70-83 ^(37,36) أطفال ^{II} : 82 ⁽³⁾ HIV (+): ⁽³⁷⁾ 68 النوعية: ^{III} 99:(-) BCG 96 ⁽³⁾ :(+) BCG HIV (+): ⁽³⁷⁾ 50	سريعة (يوم واحد) ⁽³⁶⁾ تتطلب من المريض زيارة واحدة أعلى نوعية من TST ⁽¹¹⁾ مرنة وممكنة لتلائم عينات سوى الدم ^{II} منخفضة الحساسية لدى الأطفال والمضعفين مناعياً. ⁽³⁶⁾ لا تستطيع التمييز بين TB وLTBI ⁽³⁷⁾ تحتاج إلى خبرة. أعلى ثمنًا من TST. تتطلب بنية تحتية معقدة وعالية الكلفة. ⁽¹¹⁾
QFT-plus	مقايضة تحرر IFN- γ من الخلايا التائية CD4 وCD8 بعد حضن عينة الدم الكامل في الأنبوبين TB1 وTB2 بواسطة ELISA المستضدات: TB1: ببتيدات طويلة معيرة عن ESAT-6, CFP-10 TB2: الببتيدات السابقة+ ببتيدات أخرى قصيرة ⁽³⁹⁾	الحساسية: ^I 90 النوعية: ^{III} 100 ⁽³⁹⁾	قد تلائم تحري السل لدى مرضى الإيدز وإصابات TB ⁽¹¹⁾
BAL-ELISpot	تطبيق تقنية T-spot على خلايا مأخوذة من BAL ⁽¹³⁾	الحساسية/النوعية: PTB سلبي اللطاخة: 80/91 ⁽¹³⁾	ملائمة للتمييز بين TB وLTBI. ملائمة للتشخيص المبكر لـPTB. لا تتأثر بالتعرض السابق للسل. ⁽¹³⁾ أعلى حساسية من NAAT في تشخيص TB سلبي اللطاخة المجهرية. ⁽³⁾
C-Tb ⁽¹¹⁾	حقن المستضد تحت الجلد ومراقبة رد الفعل المناعي الخلوي المستضد: ESAT-6, CFP-10	الحساسية: 73 النوعية: 97	تكلفة قريبة من TST ونوعية مماثلة لـIGRA لم تتأثر حساسيته لدى مرضى الإيدز قيمته المرجعية ثابتة (5مم)
TAM-TB ^(10,14)	تحري إنقاص التعبير عن CD27 على سطح الخلايا التائية CD4 في عينة PBMCs بعد تحفيزها بمستضد MTB بواسطة التدفق الخلوي المستضدات: PPD/ESAT-6, CFP-10	الحساسية: 83 النوعية: 96.6	سريعة (>1 يوم) تميز بدقة بين TB وLTBI حساسة للعينات سلبية اللطاخة المجهرية ملائمة لجميع الفئات العمرية تحتاج خبرة وبنية تحتية مرتفعة التكلفة قليلة الإنتاجية

عينات مرضى سل فعال مؤكد بالزرع.^{II} عمر 4 أشهر حتى 7 سنوات.^{III} عينات مرضى غير مصابين بالسل. *تفاوت ناجم عن اختلاف cut-off بين الدراسات.
BCG: تلقي لقاح Bacillus Calmette Guérin. HIV: الإصابة بفيروس نقص المناعة المكتسب. NTM: الإصابة بمتطورات غير سلبية. الغسالة القصبية السخية،
سائل البريتوان، السائل الدماغي الشوكي، سائل الجنب

BAL: Bronchoalveolar lavage, BCG: Bacillus Calmette-Guérin, ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISpot: Enzyme-linked immunosorbent assay, HIV: Human Immunodeficiency Virus, IFN- γ : Interferon-gamma, IGRA: Interferon gamma releasing assay, LTBI: Latent mycobacterial tuberculosis infection, MTB: Mycobacterial tuberculosis, NAAT: Nucleic acid amplification techniques, NTM: Non-tuberculous mycobacteria, PBMC: Peripheral blood mononuclear cell, PPD: purified protein derivative, PTB: active pulmonary tuberculosis, QFT: QuantiFERON-TB test, TAM-TB: T cell activation marker TB assay, TB: active mycobacterial tuberculosis infection, TST: tuberculin skin test.

الجدول 8. تقنيات التشخيص المناعي الخلوي التجارية مبدؤها وخصائصها.

الاختبار	فئة المرضى ومكان الإصابة	طور الإصابة	دور الاختبار وأهميته	المدة	المخبر المستهدفة
المجهر	عينات غير قليلة العصيات & PTB	TB	تحري مبدئي نتيجته الإيجابية ذات أهمية	1 h >	كل المستويات
الزرع	كل العينات	TB	معياري DST	2-6 w	كل المستويات
تحري المستضدات	PTB :TB-breath HIV (+) :LF-LAM PTB-EPTB	TB	تحري مبدئي يتطلب اختبارات تأكيد	10-25 min	POC
	TST	LTBI	تحري مبدئي نتيجته السلبية ذات أهمية	48-72 h	مراكز المجهر و POC
IGRAs	البالغين ذوي الاخطار المرتفع، HIV (-)	LTBI	تحري وتأكيد	1 d	المتوسطة والمرجعية
TAM-TB	عينات سلبية اللطاخة الأطفال	TB	تأكيد ومراقبة	1 d >	المتوسطة والمرجعية
NAAT	عينات إيجابية اللطاخة ¹¹	TB	تحري وتأكيد ومتابعة (DST) نتيجته الإيجابية ذات أهمية	1-2 d	متفاوتة وفقاً للتقنية التجارية
NGS	جميع العينات تمييز السلالات	TB	تحري وتأكيد ومتابعة (DST)	0.5 h- 10 d*	المتوسطة والمرجعية

#: في حال عدم ذكر موقع الإصابة فلاختبار ملائم للإصابات الرئوية وخارج الرئوية، & الأطفال، المضعفين مناعياً، مرضى السل خارج الرئوي، I: قد يلائم QFT-plus تحري السل لدى مرضى HIV، II: تعمل بعض NAAT بفاعلية أكبر مع العينات سلبية اللطاخة مثل Xpert®Ultra، *: تتفاوت مدة الاختبار وفقاً للبيئة المستخدمة (عينة سريرية أو مستفردات الزرع).

D: day, DST: drug susceptibility detection, EPTB: extrapulmonary tuberculosis, h: hour, HIV: human immunodeficiency virus, LF-LAM: Lateral flow Lipoarabinomannan assay, LTBI: latent tuberculosis infection, min: minutes, NAAT: nucleic acid amplification techniques, NGS: next-generation sequencing, POC: point-of-care, PTB; pulmonary tuberculosis, TAM-TB: T-cell activation marker TB assay, TB: active tuberculosis, TB-breath: TB-breathalyzer, TST: tuberculin skin test, w: week, WGS: whole-genome sequencing.

الجدول 9. اختبارات تشخيص السل التقليدية والمناعية والجزئية دورها ومكانها الأمثل بالنسبة للمخبر والمرضى المستهدفين وطور الإصابة وفقاً لنتائج الدراسة.

استجابةً للتعرض للمستضدات الممثلة لها.¹²

تمتاز هذه الاختبارات بنوعيتها الأعلى من TST، فهي تعتمد بشكل رئيسي على ببتيدات ممثلة للمستضدات ESAT-6 و CFP-10 - المشتقة من RD1- تحفز الخلايا التائية CD4 لإنتاج كمية محددة ممكنة القياس من IFN- γ لدى معظم مرضى السل، بينما تغيب هذه البروتينات من سلالات لقاح BCG، وتظهر لدى بعض سلالات (M. kansasii, M. NTM (M. szulgai, M. marinum)، ما أدى إلى ظهور نتائج إيجابية كاذبة.³⁶ صممت IGRAs كبديل لـ TST لتحري LTBI، لكنها لم تستطع التمييز بين TB و LTBI.³⁷ تتفاوت حساسية IGRAs بحسب التقنية التجارية (الجدول 8)، فتبدي (Oxford) T-SPOT.TB test (T-Spot) (Immunotec Ltd, UK) حساسية أعلى من QuantiFERON-TB (Gold In-Tube test (QFT-GIT) (Cellestis Limited, Australia) enzyme- بفضل اعتمادها على معايرة البقع المناعية المرتبطة بإنزيم

يبدي TST عموماً حساسية عالية للتعرض للعصية السلية، ويعتمد على المشتق البروتيني المنقى كمتستد، ما أدى إلى تفاعلات متصالية مع لقاح BCG والتعرض لـ NTM وخفض نوعيته.³⁵ (الجدول 8) ومع ذلك، لا يستثنى الأفراد الملقحون بلقاح BCG من اختبار السلين، حيث تدعم نتيجة الاختبار تشخيص السل أو تستبعدا، بوضع هذه النتيجة إلى جانب الحالة المناعية وعوامل الاخطار لدى المريض. أما لدى مرضى الإيدز فلا ينصح بـ TST للتحري الروتيني للسل.³⁴ أشارت بعض الدراسات إلى أن إيجابية TST تحمل خطورة 5-10% للإصابة بالسل خلال حياة الفرد.³⁶

2-مقاييس تحرر الإنترفيرون-غاما (IGRA) IFN- γ releasing assays: تعكس IGRAs وجود الخلايا التائية الذاكرة المستقلة نتيجة للتعرض للعصية السلية MTB؛ حيث تتحرى هذه الطرق عموماً تحسس هذه الخلايا للعصية السلية MTB عن طريق قياس مستويات IFN- γ المتحرر

BAL-IGRA: تتعامل IGRA مع عينات من الدم، ويمكن تعديلها لتلائم عينات أخرى من BAL، CSF، سائل الجنب، أو سائل البريتوان. تتركز الخلايا التائية النوعية للمستضد في منطقة العدوى وتتضاعف فيها.³ وأبدت الخلايا التائية المأخوذة من BAL استجابة سريعة للمستضدات السلية المستخدمة في تقنية ELISpot يمكن الاستفادة منها للتمييز بين LTBI و TB، كونها لا تتأثر بالتعرض السابق للسلي. تعد هذه الطريقة المناعية الموضوعية بديلاً فعالاً للطاخة المجهرية في التشخيص المبكر لTB، حيث تكون اللطاخات سلبية لدى معظم المرضى.¹³ وبالمقارنة مع NAAT كانت طريقة BAL-ELISPOT أعلى حساسية في PTB سلبية اللطاخة. واقترح استخدامها في المناطق منخفضة الوقوع كطريقة تشخيصية ملائمة لاتخاذ قرار سريع ببدء المعالجة لدى مرضى TB بعد الحصول على لطاخة مجهرية سلبية.³

C-Tb: طورت Statens Serum Institute (Denmark) طريقة C-Tb لتجري LTBI. تطبق هذه التقنية من قبل المستخدم النهائي تماماً كما في TST، وتختلف في المستضدات المستخدمة (ESAT-6 (TB2)، CFP-10). وفقاً للشركة المصنعة (2016)، أبدت كل من IGRA و C-Tb نوعية متماثلة، وارتبطت إيجابية C-Tb بقوة مع التعرض للعصية السلية. وفقاً ل Hoff (2016)، أبدت C-Tb حساسية مماثلة لIGRA؛ ولا يزال TST الأعلى حساسية والأقل نوعية بين الطرق الثلاث. ولم تتأثر حساسية C-Tb لدى مرضى الإيدز ما لم ينخفض تعداد CD4+ عن 100 خلية/ملم.^{3, 11}

3- فرز الخلايا المفعلة بالتألق Fluorescence-activated cell (FACS sorting): تهدف عملية التمييز المناعي للخلايا المحفزة بالمستضد بواسطة FACS إلى التشخيص السريع للمرضى المتوقع إصابتهم بالسلي اللطاخة. اعتمدت في البداية على تحفيز للمفاويات المأخوذة من القشع أو BAL بالمستضد PPD إلا أنها لم تتمكن من التمييز بين LTBI و TB.³

أعلن Portevin وزملاؤه عام 2014 لأول مرة عن معايرة الواسم السلي لتحفيز الخلايا التائية-T cell activation marker (TAM-TB) باستخدام عينات من الدم المحيطي. وتقيس إنقاص التعبير عن بروتين سطح الخلية CD27 عند تعرض الخلايا CD4+ لمستضدات PPD أو ESAT-6 و CFP-10 بواسطة التدفق الخلوي. استطاعت TAM-TB التمييز بدقة بين PTB و LTBI ضمن مجموعات عمرية مختلفة؛ وتعد من الطرق الملائمة والنوعية للاستخدام لدى الأطفال.^{41, 10}

وكما تسبب الإصابة بالسلي تبدلات في النمط الظاهري للخلايا CD4+،

linked immunospot assay (ELISpot) في تحري الزيادة في عدد الخلايا المفرزة ل IFN- γ .³⁶ في حين تعتمد QFT على معايرة المتمز المناعي المرتبط بإنزيم Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) في تحري IFN- γ المتحرر.^{38, 12}

تظهر مشكلة انخفاض الحساسية وعدم الاستجابة في أنبوب الشاهد الإيجابي لدى الأطفال والمضعفين مناعياً. وفقاً ل Detjen (2007) أبقى TST حساسية أعلى من IGRAs عند تحري السل لدى الأطفال (بعمر بين 4 شهور و 7 سنوات)، وتوافقت هذه النتائج مع العديد من الدراسات المماثلة.^{36, 12} وازداد انخفاض الحساسية مع نقصان تعداد الخلايا CD4+ لدى مرضى الإيدز، وتمثلت مع حساسية TST لدى مرضى الإيدز.³⁶

أمكن زيادة حساسية IGRAs لدى الأطفال ومرضى الإيدز بإطلاق QFT Gold-Plus (QFT-Plus)، ويعود ذلك إلى تفعيل إنتاج IFN- γ بواسطة الخلايا التائية CD8+.¹¹ فمع الأنبوب TB1 الحاوي على ببتيدات ESAT-6 و CFP-10، أضيف أنبوب آخر (TB2) يحتوي الببتيدات السابقة وببتيدات أخرى قصيرة لتحفيز الخلايا CD8+ و CD4+.

لوحظت استجابات مميزة لأطوار السل (سل شافي، LTBI، TB) في الأنبوبين TB1 و TB2، ما اقترح إجراء أبحاث مستقبلية توصيفية لاستجابات المرضى لاختبار QFT-Plus، والحصول على مرسمات متمايزة في كل طور تمكن من تشخيصه ومراقبة فعالية المعالجة.³⁹

اعتبر المركز الأمريكي لمكافحة الأمراض American center for disease control (CDC) النتيجة الإيجابية لاختبارات IGRA عموماً مشخصة للإصابة بالسلي، حين تقترن مع أعراض أو علامات أو صور شعاعية، أو مع ارتفاع في خطورة تطور الإصابة إلى TB. وأوصى باستخدامها كطرق تشخيصية مساعدة لمراقبة أو تحري الأفراد الذين يتوقع استجاباتهم للمعالجة، وتحديد الأفراد ذوي الاختطار المرتفع للإصابة بالمتقطرات السلية أو لتطور الإصابة إلى فعالة، فمع معدل انتشار $\geq 1\%$ ستكون معظم النتائج الإيجابية لاختبارات IGRA إيجابية كاذبة.³⁶ فيما لم توصي WHO باستخدام IGRAs كبديل عن الطرق الميكروبيولوجية التقليدية لتشخيص السل TB.⁴⁰

فُضلت IGRA على TST لدى المرضى غير المطاوعين للزيارة الثانية في اختبار TST لقراءة النتيجة والمرضى المتلقين للقاح BCG. وفضل TST على IGRA لدى الأطفال بعمر دون 5 سنوات. فيما أمكن استخدام أي من الطريقتين في برامج مراقبة العاملين بالرعاية الصحية.³⁶ تتطلب IGRAs بنية تحتية معقدة عالية التكلفة، وطاقم عمل ذا خبرة، وتقدم نتائجها خلال 24 ساعة.¹¹

الاستنتاجات

تبدو الطرق الجزيئية NAAT متفوقة على المجهر في تشخيص السل واختيار خطة علاجية. ومع كون الطرق الجزيئية عموماً لم تبد حساسية مماثلة للزرع، إلا أننا نوصي بـNAAT كاختبارات بدئية واختبارات تأكيد ومتابعة في بروتوكولات التشخيص، لسرعتها في الوصول إلى النتائج وإحالة المريض للعلاج في الوقت الملائم.

كما نوصي باعتماد طرق NGS في خوارزميات التشخيص، والاستفادة من ميزات في الدراسات الوبائية واختيار العلاجات الملائمة، حيث تبدو ذات جدوى اقتصادية كبيرة على المستوى الوطني، وعلى المدى البعيد.

ومع الشكوك بموثوقية الاختبارات المناعية، والغموض حول رد الفعل المناعي تجاه العصية السلية، إلا أنه لا يمكن الاستغناء عنها كونها الوسائل الوحيدة المتاحة في تحري LTBI و TB سلبي الزرع. وبسبب ظهور عوائق تشخيص السل لدى الأطفال بالطرق المباشرة، نوصي بالطرق المناعية كأمثل اختبارات لدى هذه الفئة.

لاحظنا صعوبات واضحة في جميع الاختبارات الحالية في التوصل إلى تشخيص دقيق للسل لدى مرضى الإيدز، لذلك نوصي بمزيد من الدراسات لتحسين حساسية الاختبارات المباشرة، وبمزيد من الأبحاث حول الاختبارات المناعية للتوصل إلى واسمات حساسة ونوعية للسل لدى مرضى الإيدز.

تفتقر NAAT الموجهة لمراكز المجهر إلى اختبارات تحري المقاومة الدوائية لأدوية الخط العلاجي الأول على الأقل، كما تحتاج NGS إلى مزيد من التبسيط وخفض التكلفة لتتمكن من الوصول إلى المخابر ذات الإمكانيات المتوسطة وما دونها في الدول منخفضة الدخل.

كذلك تحفز المعالجة تبدلات عكسية بالنسبة لبعض جزيئات هذه الخلايا. لذلك تعمل دراسات حديثة على تطبيق TAM-TB مع استخدام واسمات جديدة. أبدى بعضها نتائج واعدة (HLA-DR, CD38, Ki67) خاصة في مجال مراقبة المعالجة؛ فقد أظهرت ارتباطاً جيداً مع مراحل تراجع المرض، في حين أبدى CD27 استجابة أبطأ لتقدم العلاج. كما درست هذه الأبحاث إمكانية اعتماد هذه الواسمات في تحري EPTB الفعال والكامن وفي مراقبة المعالجة.^{41,10}

يتفوق اختبار التدفق الخلوي flow cytometry على IGRA بقدرته العالية على تعرف المجموعات الخلوية بعد التعرض للمستضد، لكن متطلباته التقنية لتشخيص السل مناعياً أكبر من IGRA³ (الجدول 8).

تواجه الاختبارات المناعية العديد من التحديات في تشخيص السل، فتملك العصبية السلية ذخيرة مستضدية متبدلة بحسب مراحل المرض، ما يؤدي إلى تنوع في الاستجابة المناعية ضمن الفرد نفسه، كما يلعب العمر والحالة المناعية للفرد دوراً هاماً في تنوع الاستجابة. وتختلف شدة الاستجابة في الاختبارات المناعية تبعاً للتعرض المجتمعي، فتتطلب هذه الاختبارات قيماً مرجعية مخصصة لكل مجتمع كما للحالة الفردية، كما في TST. إضافة لذلك، يقف عدم وجود "معياري ذهبي" لتأكيد تشخيص TB و LTBI سلبي الزرع، عائقاً دون التوصل إلى تقييمات دقيقة لمضبوطية هذه الاختبارات.³⁶

يلخص الجدول 9 أهم الاختبارات التقليدية والمناعية والجزيئية لتشخيص السل، ويشير إلى دور كل منها في مراحل التشخيص، ومكانها بالنسبة للمريض، وطور الإصابة، والمخابر المستهدفة.

REFERENCES

1. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, et al. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2015;372(22):2127-35.
3. Lange C, Mori T. Advances in the diagnosis of tuberculosis. *Respirology* 2010;15(2):220-40.
4. Todar K. Tuberculosis: Bacterial pathogens and diseases of humans. *Todar's Online Textbook of Bacteriology* 2020.
5. Singhal R, Myneedu VP. Microscopy as a diagnostic tool in pulmonary tuberculosis. *Int J Mycobacteriol* 2015;4(1):1-6.
6. Bhadade A, Mehta P, Kanade S, et al. Utility of light-emitting diode microscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in HIV infected patients. *Int J Mycobacteriol* 2015;4(1):31-5.
7. Cohen KA, Manson AL, Desjardins CA, et al. Deciphering drug resistance in Mycobacterium tuberculosis using whole-genome sequencing: progress, promise, and challenges. *Genome Med* 2019;11(1):45.
8. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. *Nature* 1998;393(6685):537-44.
9. Cloud JL, Neal H, Rosenberry R, et al. Identification of Mycobacterium spp. by using a commercial 16S ribosomal DNA sequencing kit and additional sequencing libraries.

- J Clin Microbiol* 2002;40(2):400-6.
10. Ahmed MIM, Ziegler C, Held K, et al. The TAM-TB assay-A promising TB immune-diagnostic test with a potential for treatment monitoring. *Front Pediatr* 2019;7:27.
 11. Boyle D. Tuberculosis diagnostics technology landscape. World Health Organization; 2017.
 12. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis* 2017;64(2):e1-e33.
 13. Jafari C, Thijsen S, Sotgiu G, et al. Bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunospot for a rapid diagnosis of tuberculosis: A Tuberculosis Network European Trialsgroup study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(7):666-73.
 14. Boyle D. Tuberculosis diagnostics technology and market landscape. World Health Organization; 2015.
 15. Horne DJ, Kohli M, Zifodya JS, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Sys Rev* 2019(6).
 16. Organization WH. Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children: expert group meeting report: 2013. World Health Organization; 2013.
 17. Perry MD, White PL, Ruddy M. Potential for use of the Seegene Anyplex MTB/NTM real-time detection assay in a regional reference laboratory. *J Clin Microbiol* 2014;52(5):1708-10.
 18. Strydom K, Ismail F, Matabane MM, et al. Comparison of three commercial molecular assays for detection of rifampin and isoniazid resistance among mycobacterium tuberculosis isolates in a high-HIV-prevalence setting. *J Clin Microbiol* 2015;53(9).
 19. Pang Y, Dong H, Tan Y, et al. Rapid diagnosis of MDR and XDR tuberculosis with the MeltPro TB assay in China. *Sci Rep* 2016;6:25330.
 20. Ling DI, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2008;32(5):1165-74.
 21. Shete PB, Farr K, Strnad L, et al. Diagnostic accuracy of TB-LAMP for pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious diseases* 2019;19(1):268.
 22. World Health Organization. The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: policy guidance. 2016.
 23. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *The Lancet* 2019;393(10181):1642-56.
 24. Shenai S, Armstrong DT, Valli E, et al. Analytical and clinical evaluation of the Epistem Genedrive assay for detection of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2016;54(4):1051-7.
 25. Nikam C, Jagannath M, Narayanan MM, et al. Rapid diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* with Truenat MTB: a near-care approach. *Plos One* 2013;8(1):e51121.
 26. Ou X, Song Y, Zhao B, et al. A multicenter study of cross-priming amplification for tuberculosis diagnosis at peripheral level in China. *Tuberculosis (Edinb)* 2014;94(4):428-33.
 27. Kwong JC, McCallum N, Sintchenko V, et al. Whole genome sequencing in clinical and public health microbiology. *Pathology* 2015;47(3):199-210.
 28. Glenn TC. Field guide to next-generation DNA sequencers. *Mol Ecol Resour* 2011;11(5):759-69.
 29. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet* 2016;17(6):333-51.
 30. Pankhurst LJ, del Ojo Elias C, Votintseva AA, et al. Rapid, comprehensive, and affordable mycobacterial diagnosis with whole-genome sequencing: a prospective study. *The Lancet Resp Med* 2016;4(1):49-58.
 31. da Silva RJ, da Silva Correa R, Sardella IG, et al. IgA and IgG antibody detection of mycobacterial antigens in pleural fluid and serum from pleural tuberculous patients. *BMC Immunol* 2019;(1):36.
 32. Organization WH. Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement. World Health Organization; 2011. Report No.: 9241502053.
 33. Cardona P-J, Michelsen SW, Soborg B, et al. The dynamics of immune responses to *Mycobacterium tuberculosis* during different stages of natural infection: A longitudinal study among Greenlanders. *Plos One* 2012;6(1).
 34. Cohn DL, O'Brien RJ, Geiter LJ, et al. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49(6):1-54.

35. *Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-Cell–based Assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: An update. Ann Intern Med 2008;177:84-149.*
36. *Mazurek G, Jereb J, Vernon A, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection-United States. MMWR Recomm Rep 2010;59(12):1-25.*
37. *Metcalf JZ, Everett CK, Steingart KR, et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. J Infect Dis 2011;204 Suppl 4:S1120-9.*
38. *Mabtech. ELISpot Assay Principle: Mabtech; [Available from: <https://www.mabtech.com/knowledge-center/assay-principles/elispot-assay-principle>.*
39. *Petruccioli E, Vanini V, Chiacchio T, et al. Analytical evaluation of QuantiFERON-Plus and QuantiFERON-Gold In-tube assays in subjects with or without tuberculosis. Tuberculosis (Edinb) 2017;106:38-43.*
40. *World Health Organization, Strategic and technical advisory group for tuberculosis (STAG-TB). Report of the Tenth Meeting Geneva: WHO; 2010.*
41. *Ahmed MIM, Ntinginya NE, Kibiki G, et al. Phenotypic changes on mycobacterium tuberculosis-specific CD4 T cells as surrogate markers for tuberculosis treatment efficacy. Front Immunol 2018;9:2247.*

KARYOTYPE-PHENOTYPE ASSOCIATION IN PATIENTS WITH TURNER SYNDROME

دراسة الترابط بين النمط النووي والنمط الظاهري عند مرضى متلازمة تورنر

Klood AL-Thammer, MD; Assad Ibrahim, MD

د. كلود جاجان الثامر، أ. د. أسد ابراهيم

ABSTRACT

Objective: Turner syndrome (TS) is a common genetic disorder caused by abnormalities on the X chromosome. The aim of this research was to study the extent of the association between the karyotype and the phenotype in a sample of Syrian children with Turner syndrome at the University Children's Hospital in Damascus.

Methods: We studied females diagnosed with TS at University Children Hospital in Damascus between 2013 and 2020. Patients were classified based upon karyotype into females with classical monosomy 45,X (group A), and females with other X-chromosome abnormalities (mosaic 45, X/46, XX, Xq isochromosomes, Xp or Xq deletion) (group B). Clinical features of the two groups were analyzed.

Results: The study included 23 patients, 14 patients (60.8%) were diagnosed with 45 monosomy, X abnormalities and the rest with other X abnormalities. Only 5 patients (35.7%) were diagnosed in infancy and the remainder during or after childhood. Short stature was overall in group B versus 71.4% in group A. Three patients suffered from difficulty in school performance (37.5%) in group A compared with (55.5%) in group B ($p=0.45$). Cardiovascular abnormalities were higher in group A ($p=0.73$). Renal defects were (21.43%) in group A compared to (11.11%), while neurological, auditory and visual abnormalities were absent in both groups.

Conclusions: This study suggests that karyotype differences may affect the phenotype of TS. Therefore, chromosomal analysis of all suspected cases of Turner syndrome should be performed immediately in childhood in order to design an appropriate management plan early in life.

ملخص البحث

ذات صيغة أحادية كلاسيكية 45,X (المجموعة A)، وإناث مع شذوذات X الأخرى (فسيفساء 45, Xq isochromosomes, XX, X/46, حذف Xp أو Xq) (المجموعة B). تم تصنيف السمات السريرية لمجموعت المرضى حسب ظهورها أو غيابها ثم أجريت الاختبارات الإحصائية لدراسة الترابط بين المجموعات.

النتائج: شملت الدراسة 23 مريضاً، شخصاً 14 مريضاً (بنسبة 60.8%) بإصابات أحادية الصبغي (45, X) والباقي شذوذات X الأخرى. شخص 5 مرضى فقط (بنسبة 35.7%) في سن الرضاعة، بينما شخص الباقي خلال الطفولة أو بعدها. كان قصر القامة شاملاً في

هدف البحث: متلازمة تورنر (TS) هي اضطراب وراثي شائع ناتج عن شذوذات في الكروموسوم X. تهدف هذه الدراسة إلى دراسة الترابط بين النمط النووي والنمط الظاهري لدى عينة من الأطفال السوريين المصابين بمتلازمة تورنر في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

طرق البحث: تم إجراء دراسة راجعة لسجلات المرضى، حيث درست الإناث المصابات بمتلازمة تورنر في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق بين عامي 2013 و2020، وصنفت اعتماداً على النمط النووي إلى إناث

*Klood AL-Thammer, MD, Student in Pediatric Disease, Faculty of Medicine, Damascus University, Syria. E-mail: 19040268@arab-board.education

*Assad Ibrahim, MD, Professor of Pediatric Endocrinology and Diabetes, Faculty of Medicine, Damascus University, Syria.

النمط النووي لمتلازمة تورنر: تعرف متلازمة تورنر بأنها اضطراب كروموسوم جنسي ناتج عن فقدان جزء أو كامل الكروموسوم X، والأنماط الجينية المرتبطة بمتلازمة تورنر هي:

1- X,45: في حوالي 25% من الولادات الحية بمتلازمة تورنر.¹⁰ ويشترك الكروموسوم X من الأم في ثلثي المرضى ومن الأب في الثلث الباقي.¹¹

2- X,45 مع الفسيفسائية (mosaicism).

3- شذوذ بالكروموسوم X.

4- متلازمة تورنر مع فسيفسائية الكروموسوم Y.

الأنماط الظاهرية لمتلازمة تورنر: يعد قصر القامة الأكثر ترافقاً للمصابات بمتلازمة تورنر. وتشمل الصفات السريرية الأخرى: الصدر العريض مع تباعد حلمتي الثدي، الرقبة المجنحة، الذراع الأروح وتشوه مادلونغ في الساعد والمعصم، وقد يعاني الولدان من الوذمة اللمفية الخلفية في اليدين والقدمين والرقبة المجنحة وخلل التنسج الظفري، الحنك الضيق والعالي المقوس، أو قصر المشط الرابع.¹²

تمثل التشوهات القلبية أخطر مشكلة صحية للنساء المصابات بمتلازمة تورنر وتساهم بشكل كبير في زيادة معدلات الوفيات للأفراد المصابين، حيث يعاني 30% من الأفراد المصابين بمتلازمة تورنر من تشوهات في الصمام الأبهري وما يصل إلى 18% من تضيق برزخ أبهر.¹³⁻¹⁷ يحدث فقدان السمع وقصور الغدة الدرقية واضطرابات وظائف الكبد غالباً مع تقدم الفتيات في العمر،^{18,19} حيث ترتفع أنزيمات الكبد بشكل طفيف في حوالي 35-45% من المرضى البالغين.^{20,21} يكون الذكاء ضمن النطاق الطبيعي عادةً، لكن قد يعاني المرضى من عيوب معرفية عصبية محددة مثل مشاكل في التنظيم البصري المكاني واضطراب التعلم غير اللفظي. تشمل المظاهر الأخرى زيادة خطر الإصابة بأمراض المناعة الذاتية: التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي،²² عيوب شكلية في الوجه والقلب والأوعية الدموية والجهاز البولي كما هو مفصل في الأقسام الآتية.^{18,23,24}

بناءً على ما سبق يهدف هذا البحث لدراسة الترابط بين النمط النووي والنمط الظاهري لدى عينة من الأطفال السوريين المصابين بمتلازمة تورنر في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

طرق البحث

اعتمد البحث أسلوب الدراسة الوصفية الراجعة، شملت مراجعة لأضابير أطفال على امتداد ثمان سنوات (من عام 2013 إلى عام 2020) لمرضى متلازمة تورنر المقبولين في مستشفى الأطفال الجامعي

المجموعة B مقابل 71.4% في المجموعة A. عانى 3 مرضى من صعوبة الأداء المدرسي (بنسبة 37.5%) في المجموعة A مقارنةً مع (55.5%) في المجموعة B ($p=0.45$). كانت تشوهات القلب والأوعية الدموية أعلى في المجموعة A ($p=0.73$)، كما أن التشوهات الكلوية لوحظت بنسبة 21.43% في المجموعة A مقارنةً بنسبة 11.11% في المجموعة B، بينما لوحظ غياب التشوهات العصبية والسمعية والبصرية في كلتا المجموعتين.

الاستنتاجات: تؤثر اختلافات النمط النووي تأثيراً كبيراً على النمط الظاهري في حالات متلازمة تورنر، ولذلك نوصي بإجراء تحليل الكروموسومات لجميع الحالات المشتبه بها من متلازمة تورنر على الفور في مرحلة الطفولة من أجل تصميم خطة معالجة مناسبة في وقت مبكر من الحياة.

مقدمة

تعد متلازمة تورنر واحدة من أكثر شذوذات الكروموسومات شيوعاً وتمثل سبباً هاماً لقصر القامة وقصور المبيض عند الإناث، حيث تشكل هاتان الموجودتان الموجودتان الأشيع لدى الفتيات المصابات بمتلازمة تورنر. وصفت هذه المتلازمة عام 1938 لأول مرة وسميت نسبة للعالم هنري تورنر، حيث وصفها بأنها متلازمة تتألف من طفالة جنسية ورقبة مجنحة ومرفق أروح لدى إناث بالغات،¹ وقد اكتشفت الصيغة الصبغية لهذه المتلازمة عام 1959.

تعد متلازمة تورنر أكثر شذوذات الكروموسومات الجنسية شيوعاً لدى الإناث وتحدث في حوالي 1 في 2000 إلى 1 في 2500 مولود حي استناداً إلى بيانات الفحص الوبائي والوراثي لحديثي الولادة في أوروبا واليابان والولايات المتحدة.^{2,3} تتميز متلازمة تورنر بقصر القامة والتشوهات الهيكلية المتعددة، فشل الغدد التناسلية، التشوهات الخلقية للقلب والأوعية الدموية والجهاز البولي، التشوهات العصبية الإدراكية، أمراض المناعة الذاتية، التشوهات الأيضية وهشاشة العظام.⁴ هناك تباين في المظاهر السريرية لمتلازمة تورنر تبعاً للنمط النووي ولعوامل أخرى مثل الأصل الأبوي للكروموسوم X والتعديل اللاجيني.⁵

تنتشر متلازمة تورنر على نحو مماثل تقريباً في جميع المجموعات العرقية في مختلف البلدان، لكن انخفاض معدل انتشارها عند الولادة في بعض البلدان بسبب زيادة الفحص بالأشعة فوق الصوتية قبل الولادة واختيار بعض الأمهات اللاتي يحملن أجنة مصابة بإنهاء الحمل،^{6,5} بالإضافة إلى أن معظم حالات الحمل (أكثر من 99%) المتأثرة بالكروموسوم X الأحادي (X,45) لا تعيش حتى الولادة، كما أن النمط النووي (X,45) موجود في 10% على الأقل في جميع حالات الإجهاض التلقائي.^{8,9}

مجموعة الصيغة الصبغية العامة X0,45: شكلت هذه المجموعة نسبة 60.8% (14 مريضة) من العينة المدروسة، وشخصت الإصابة بالمتلازمة عند عمر 5.07 ± 5.83 سنة.

مجموعة الصيغ الصبغية الأخرى: وتشكل النسبة المتبقية من عينة الدراسة (9 مريضات)، وتضم الأنماط الصبغية X0 with mosaicism, 45 Y-chromosome بنسبة 4.5%، وشذوذ الصبغي X بنسبة 21.7%، و mosaicism بنسبة 13%، وشخصت الإصابة بمتلازمة تورنر بعمر 2.31 ± 10.94 سنة.

التظاهرات السريرية لعينة الدراسة: يظهر الشكل 1 النسب المئوية للتظاهرات السريرية عند مجموعة الدراسة المؤلفة من مرضى متلازمة تورنر، حيث كانت أكثر التظاهرات السريرية نسبة في الظهور قصر القامة وتباعد الحلمتين بنسبة 82.61%، ثم عدم كسب الوزن بنسبة 73.91%، وارتكاز آذان واطئ بنسبة 39.13%، ثم الرقبة المجنحة وتدني الأداء المدرسي بنسبة 34.78% يليهما الوزمة للمفاوية والتشوهات القلبية بنسبة 26.08%، وتظهر كل من التشوهات الكلوية والمرفق الأرواح وقصور الدرق بنسب أقل (17.39%، 13.04% و 4.34% على الترتيب)، وتغيب التشوهات العصبية والسمعية والبصرية.

يبين الجدول 2 تكرار التظاهرات السريرية والمرضات المشتركة ذات العلاقة بالأنماط الصبغية، تغيب التشوهات العصبية والبصرية والسمعية لدى مجموعتي الدراسة، ويمكن توصيف النتائج حسب التظاهرات السريرية لكل مجموعة بالآتي:

التظاهرات السريرية للمجموعة A ذات الصيغة الصبغية العامة: يشاهد التشخيص المبكر عند الولادة عند المجموعة A بنسبة (35.71%) وعلى نحو ذي دلالة إحصائية $P=0.02$ Yates' corrected χ^2 test مقارنة بالمجموعة الأخرى، وتظهر هذه المجموعة تظاهرات سريرية متعددة مقارنة بمجموعة المرضى الذين يحملون صيغ صبغية أخرى لمتلازمة تورنر وهي: قصر القامة بنسبة 71.34%، الوزمة للمفاوية بنسبة 42.86%، وهي

جامعة دمشق في سوريا بأعراض متلازمة تورنر وأجري لهم تحديد للصيغة الصبغية.

معايير الإدخال في الدراسة: أطفال تم تحديد الصيغة الصبغية وتشخيص متلازمة تورنر، العمر من الولادة حتى عمر 14 سنة للذكور و13 سنة للإناث حسب شروط القبول في مستشفى الأطفال الجامعي.

معايير الإخراج من الدراسة: الأطفال مع خصائص سريرية لمتلازمة تورنر ولم تجرى لهم صيغة صبغية، الأطفال الذين تجاوزت أعمارهم لمعايير الإدخال.

تنقسم الطرائق المستخدمة في الدراسة إلى مرحلتين:

مرحلة جمع البيانات: بعد الرجوع لأرشيف الحالات المرضية المسجلة في مشفى الأطفال للمصابات بمتلازمة تورنر خلال فترة الدراسة؛ جمعت البيانات الآتية على شكل جدول إلكتروني Excel spread sheet:

- النمط النووي: اقتصر على الصيغة الصبغية وعمر الطفل عند التشخيص، وقسمت عينة الدراسة إلى مجموعتين: الأولى (45,X) لها النمط الصبغي العام والثانية B لها أي نمط آخر.

- التظاهرات السريرية: وشملت قصر القامة وعدم كسب الوزن والرقبة المجنحة وتباعد الحلمتين وارتكاز آذان واطئ والمرفق الأرواح وانخفاض خط الشعر إلى جانب وجود التشوهات القلبية والعصبية والكلوية وقصور الدرق والتشوهات السمعية والبصرية وصعوبة الأداء الدراسي.

مرحلة المعالجة الإحصائية: استخدمت الحزمة الإحصائية SPSS 25 لإجراء الاختبارات الإحصائية.

النتائج

شملت الدراسة 23 طفلة مصابة بمتلازمة تورنر، قسمن إلى مجموعتين وفق الأنماط الصبغية الآتية (الجدول 1):

رمز المجموعة	التصنيف الصبغي	الصيغة الصبغية	العدد (النسبة المئوية)
المجموعة A	45,X	45,X0	14 (60.8%)
المجموعة B	X chromosome anomalies	45X/46XXor X,45/47XXX or 45X mosaics with the X chromosome anomalies	1 (4.5%)
		Isochromosome Xq (46,X,i(X)q)	5 (21.7%)
		Ring chromosome X: 46,X,r(X)/45XO	
	Y-chromosome mosaicism	46.XY/45,X	3 (13%)

الجدول 1. الأنماط الصبغية لمجموعتي الدراسة.

ومجال ثقة 95% CI=0.26-8.57 دون أية دلالة إحصائية، ومرفق أروح بنسبة 21.43% حيث Yates' corrected χ^2 test p=0.25 وخط شعر منخفض بنسبة أرجحية 1.94 ومجال ثقة 95% CI=0.28-8.57 ومجال ثقة 95% دون أية دلالة إحصائية، والتشوهات القلبية بنسبة أرجحية 1.4 ومجال ثقة 95% CI=0.19-9.86 دون أية دلالة إحصائية حيث كان هناك 3 حالات تشوهات قلبية مختلفة (PDA) وتوسع أبهر وتضيق أبهر صمامي وفوق صمامي مع أبهر ثنائي الوريقات) شخص اثنان منها

نسبة ذات دلالة إحصائية Yates' corrected χ^2 test p=0.045 بالمجموعة B التي لم تظهر لديها أي وزمة لمفاوية، وعدم كسب الوزن بنسبة أرجحية 16.12 ومجال ثقة 95% CI=1.44-183.09 على نحو ذي دلالة إحصائية (p>0.024)، والرغبة المجنحة بنسبة أرجحية 1.1 ومجال ثقة 95% CI=0.19-6.49 دون أية دلالة إحصائية، وتباعدهم بنسبة أرجحية 1.17 ومجال ثقة 95% CI=0.196-15.019 ومجال ثقة 95% دون أية دلالة إحصائية، وارتكاز آذان واطئ بنسبة أرجحية 1.6

قيمة احتمال wald	نسبة الأرجحية (مجال الثقة)	المجموعة B	المجموعة A	وجه المقارنة	
p-value	(95%CI) OR	(%) N	(%) N	التظاهرات السريرية	
	لا يمكن حسابه	(100) 9	(64.29) 9	لا	التشخيص عند الولادة
		(0) 0	(35.71) 5	نعم	
	لا يمكن حسابه	(0) 0	(28.57) 4	لا	قصر القامة
		(100) 9	(71.43) 10	نعم	
0.024	1	(55.56) 5	(7.14) 1	لا	عدم كسب وزن
	(1.44-183.09)16.12	(44.44) 4	(92.86) 13	نعم	
0.907	1	(66.67) 6	(64.29) 9	لا	رقبة مجنحة
	(0.19-6.49)1.1	(33.33) 3	(35.71) 5	نعم	
0.626	1	(22.22) 2	(14.29) 2	لا	تباعدهم
	(0.196-15.019)1.17	(77.78) 7	(85.71) 12	نعم	
	لا يمكن حسابه	(100) 9	(57.14) 8	لا	وذمة لمفاوية
		(0) 0	(42.86) 6	نعم	
0.649	1	(66.67) 6	(57.14) 8	لا	ارتكاز آذان واطئ
	(0.26-8.57)1.6	(33.33) 3	(42.86) 6	نعم	
	لا يمكن حسابه	(100) 9	(78.57) 11	لا	مرفق أروح
		(0) 0	(21.43) 3	نعم	
0.469	1	(77.78) 7	(64.29) 9	لا	خط شعر منخفض
	(0.28-8.57) 1.94	(22.22) 2	(35.71) 5	نعم	
0.736	1	(77.78) 7	(71.43) 10	لا	تشوهات قلبية
	(0.19-9.86) 1.4	(22.22) 2	(28.57) 4	نعم	
	لا يمكن حسابه	(100) 9	(100) 14	لا	تشوهات عصبية
		(0) 0	(0) 0	نعم	
0.531	1	(88.89) 8	(78.57) 11	لا	تشوهات كلوية
	(019-25.02) 1.82	(11.11) 1	(21.43) 3	نعم	
	لا يمكن حسابه	(100) 9	(92.86) 13	لا	قصور الدرق
		(0) 0	(7.14) 1	نعم	
	لا يمكن حسابه	(100) 9	(100) 14	لا	تشوه سمعي
		(0) 0	(0) 0	نعم	
	لا يمكن حسابه	(100) 9	(100) 14	لا	تشوه بصري
		(0) 0	(0) 0	نعم	
0.45	1	(44.44) 4	(62.5) 5	لا	صعوبة أداء مدرسي*
	(0.069-3.35) 0.48	(55.56) 5	(37.5) 3	نعم	

*حسبت بعد إلغاء من عمرهم أقل من ست سنوات

الجدول 2. التظاهرات السريرية لمجموعتي الدراسة والنسب الإحصائية لها.

في دمشق- سوريا خلال ثمان سنوات 23 حالة، في حين بلغ عدد الحالات في دراسة Razavi 57 حالة خلال فترة امتدت من 2001 إلى 2017، وكان عدد الحالات في دراسة Al alwan 52 حالة خلال فترة امتدت من 1983 إلى 2010، وكانت نسبة توزيع الأنماط الصبغية مرتفعة 60.8% لمرضى الصيغة العامة لمتلازمة تورنر: Monosomy: 45,X، وهي نسبة مرتفعة مقارنة بنسبة مرضى الصيغة العامة لمتلازمة عند Al alwan والتي بلغت 31% ودراسة Razavi التي بلغت نسبتهم 33.3% وعند Satinath حيث بلغت 44.4%، بالمقابل كانت تشوهات الصبغي Y لدى ثلاث حالات من مرضى المتلازمة متفقاً بذلك مع عدد الحالات في دراسة Razavi، في حين كانت حالة واحدة في دراسة Al alwan مع مراعاة اختلاف النسبة التي تشكلها هذه الحالات من نسبة الحالات ذات الصيغة الصبغية المختلفة عن الصيغة العامة.

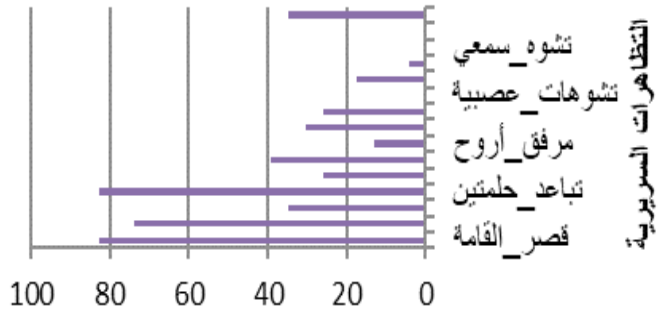
التظاهرات السريرية والأنماط النووية لمتلازمة تورنر: تعد الأعراض السريرية لمتلازمة تورنر محددة لكنها تختلف في شدة تظاهرها بين الأفراد اعتماداً على صيغتهم الصبغية، لذلك فيما يأتي مقارنة ارتباط الصيغة الصبغية بالتظاهرات السريرية بين الدراسة الحالية ودراستي Razavi وAlalwan ودراسة Satinath.

يتأخر تشخيص مرضى الصيغ الصبغية الأخرى لمتلازمة تورنر (مجموعة B) حتى عمر 2.31 ± 10.94 سنة، في حين يكون التشخيص مبكراً لدى مرضى المجموعة A بسبب ارتباطها بتظاهرات سريرية شديدة مثل التشوهات القلبية والكلى عند الحالات المشخصة عند الولادة، ويعزى تأخر التشخيص في حالة المجموعة B لظهور علامات سريرية مهمة مثل قصر القامة وغياب علامات البلوغ الثانوية، ويتفق هذا التأخر في عمر التشخيص ودراستي Razavi وAl alwan ودراسة Satinath.

قصر القامة: اتسمت التظاهرات السريرية لمرضى متلازمة تورنر بقصر القامة بنسبة 82.61% تتفق ودراسة Razavi (78.9%) و(84.61%) Al alwan و(76%) Satinath، لكن باختلاف في أن مرضى المجموعة A لمتلازمة تورنر لدى Al alwan جميعهم قصار القامة بالمقابل كان كل مرضى المجموعة B في هذه الدراسة قصار القامة.

عدم كسب الوزن: يتفق شيوخ عدم كسب الوزن عند مرضى المجموعة A (92.86%) بنسبة أعلى من مرضى المجموعة B (44.44%) على نحو ذي دلالة إحصائية ودراسة Al alwan، حيث كان عدم كسب الوزن عند كل مرضى المجموعة A وبنسبة 86.1% لدى مرضى المجموعة A، ويعزى اختلاف النسب إلى ارتفاع نسبة مرضى الصيغة العامة في هذه الدراسة مقارنة بدراسة Al alwan .

(الأول والثالث) عند الولادة، والتشوهات الكلى بنسبة أرجحية 1.82 ومجال ثقة $CI=0.04-5.256$ 95% دون أية دلالة إحصائية.



الشكل 1. النسبة المئوية للتظاهرات السريرية عند العينة المدروسة.

التظاهرات السريرية للمجموعة B (الصيغ الصبغية الأخرى): يشيع قصر القامة عند المجموعة B بنسبة 100% مقارنة بالمجموعة A لكن دون دلالة إحصائية لارتباط هذه النسبة باختلاف الصيغ الصبغية χ^2 test $p=0.127$ Yates' corrected، ويظهر مرضى هذه المجموعة صعوبة أداء مدرسي بنسبة أرجحية 0.48 ومجال ثقة $CI= (0.069-3.35)$ 95%.

المناقشة

أجريت دراسة راجعة للتظاهرات السريرية لدى مرضى تورنر في مستشفى الأطفال الجامعي، جامعة دمشق في سوريا، وشملت الدراسة 23 حالة منها 14 حالة تملك الصيغة الصبغية العامة لمتلازمة و9 حالات الصيغ الأخرى، أي أن مرضى الصيغة العامة لمتلازمة تورنر هم الأكثر انتشاراً ويظهر لديهم التظاهرات السريرية أشد من مرضى المتلازمة الذين يملكون صيغ أخرى لمتلازمة، وهدفت هذه الدراسة إلى ربط التظاهرات السريرية بالصيغ الصبغية لمتلازمة، وفيما يأتي مناقشة النتائج ومقارنتها مع دراستين أجريتا في دول منطقة الشرق الأوسط: دراسة Razavi et al, 2019²⁵ في مشفى الأطفال التابع لجامعة همدان في إيران ودراسة Al alwan et al, 2014²⁶ في مشفى الأطفال التابع لجامعة الملك سعود بن عبد العزيز في السعودية ودراسة أجريت في شرق الهند: دراسة Satinath 2020 في مستشفى IPGME&R and SSKM وتتوزع المقارنة على خصائص مجموعات الدراسة والأنماط الصبغية لمتلازمة تورنر والتظاهرات السريرية.

خصائص مجموعات الدراسة والأنماط النووية لمتلازمة تورنر: بلغ عدد الحالات المشخصة بمتلازمة تورنر في مستشفى الأطفال الجامعي

أقل لدى مرضى المجموعة B، وكانت حالة تشوه كلوي واحدة لمرضى المجموعة A وثلاث حالات لمرضى المجموعة B في دراسة Razavi أي بنسبة أقل من 1%.

قصور الغدة الدرقية: كان هناك حالة واحدة فقط لقصور الدرق بين مرضى المجموعة A في هذه الدراسة، في حين كان هناك نسب متقاربة لقصور الدرق عند مرضى متلازمة تورنر وفقاً للمجموعات الصبغية (18.8% عند مرضى المجموعة A و27.8% لمرضى المجموعة B) في دراسة Al alwan، وفي دراسة Satinath (قصور درق صريح 28% في المجموعة A)، تتفق دراستنا مع دراسة Razavi في عدم ارتباط قصور الدرق بالصيغ الوراثية لمتلازمة تورنر.

صعوبات في الأداء المدرسي: تقل نسبة الصعوبات في الأداء المدرسي بين مرضى المجموعة A (37.5%) مقارنة بمرضى المجموعة B (55.56%)، ولم تدرس صعوبة الأداء الدراسي في دراسة Razavi و Al alwan، بينما كانت في دراسة Satinath أشيع في المجموعة A حيث كان معدل IQ=28% مقارنة بقيمة IQ=50% في المجموعة B.

الاستنتاجات

تشير نتائج هذه الدراسة إلى أن اختلافات النمط النووي تؤثر على النمط الظاهري لمتلازمة تورنر. ولذلك، يجب إجراء الصيغة الصبغية لكل الحالات المشتبهة لأهمية الكشف السريري الباكر والمعالجة المناسبة. من المهم دراسة ارتباط النمط النووي بالنمط الظاهري في مرضى متلازمة تورنر للحصول على مزيد من المعلومات حول تأثير شذوذات الصبغي X في شدة الصفات السريرية السريرية.

REFERENCES

1. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938;28:566.
2. Bondy CA. Turner syndrome study group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Met* 2007;92:10.
3. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: Results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet* 1991;8187.
4. Bondy CA. Turner Syndrome Consensus Study Group. Care of girls and women with Turner Syndrome: A

الوذمة اللمفاوية: أظهر مرضى المجموعة A وذمة لمفاوية بنسبة 42.86% ذات دلالة إحصائية وهي أعلى من نسبة ظهورها في دراسة Al alwan حيث بلغت 37.5% إلى جانب ظهورها بنسبة 8.3% عند مرضى المجموعة B، وكانت حالة واحدة بوذمة لمفاوية في دراسة Razavi ولم تدرس في Satinath.

التشوهات القلبية: كانت نسبة التشوهات القلبية منخفضة عند مرضى المجموعة A (28.57%) ومرضى المجموعة B (22.22%) وتتفق مع Satinath (21.5%) من مرضى الصيغة العامة مقارنة بنسبة 50% عند مرضى الصيغة العامة لمتلازمة في دراسة Al alwan ونسبة 34.7% لمرضى الصيغة العامة في دراسة Razavi.

التشوهات السمعية والبصرية: تغيب هذه التشوهات عند كل مرضى متلازمة تورنر في هذه الدراسة، بالمقابل تظهر التشوهات السمعية بنسبة 50% عند مرضى الصيغة العامة لمتلازمة في دراسة Al alwan وبنسبة 44.4% لدى مرضى الصيغ الأخرى لمتلازمة، وتكون هذه التشوهات على هيئة عيوب في السمع والتهاب أذن وسطى مزمن، كما كانت لديهم تشوهات بصرية بنسب أقل (25% لمرضى المجموعة A لمتلازمة و8.3% لمرضى المجموعة B) وكانت هذه التشوهات حول ومد بصر، ولم تدرس Razavi هذه التشوهات، في حين كان نقص السمع الحسي العصبي أشيع في دراسة Satinath بنسبة (27%).

التشوهات الكلوية: كانت التشوهات الكلوية بنسبة 21.42% عند مرضى المجموعة A، وبنسبة 11.1% لمرضى المجموعة B، وهي تتفق ودراسة Al alwan ودراسة Satinath في أن نسبة التشوهات الكلوية

5. Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Met* 2007;92:10-25.
5. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with turner syndrome: Proceedings from the 2016 Cincinnati international turner syndrome meeting. *European J Endocrinol* 2017;177:G1-70.
6. Baena N, De Vigan C, Cariati E, et al. Turner syndrome: evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am J Med Genet A* 2004;129A:16.
7. Iyer NP, Tucker DF, Roberts SH, et al. Outcome of fetuses with Turner syndrome: A 7. year congenital anomaly register based study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 ;6825:10.

8. Hassold T, Pettay D, Robinson A, et al. Molecular studies of parental origin and mosaicism in 45,X conceptuses. *Hum Genet* 1992;89:647.
9. Eiben B, Bartels I, Bähr-Porsch S, et al. Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am J Hum Genet* 1990;47:656.
10. Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM, Working Group of the ACMG Laboratory. Quality Assurance Committee. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med* 2010;12:52.
11. Mathur A, Stekol L, Schatz D, et al. The parental origin of the single X chromosome in Turner syndrome: lack of correlation with parental age or clinical phenotype. *Am J Hum Genet* 1991;48:682.
12. Säwendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr* 2000;137:455.
13. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, et al. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;51:147.
14. Cramer JW, Bartz PJ, Simpson PM, et al. The spectrum of congenital heart disease and outcomes after surgical repair among children with Turner syndrome: A single-center review. *Pediatr Cardiol* 2014;35:253.
15. Gøtzsche CO, Krag-Olsen B, Nielsen J, et al. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1994;71:433.
16. Elsheikh M, Casadei B, Conway GS, et al. Hypertension is a major risk factor for aortic root dilatation in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;69:54.
17. Duijnhouwer AL, Bons LR, Timmers HJLM, et al. Aortic dilatation and outcome in 17 women with Turner syndrome. *Heart* 2019;105:693.
18. Sylvén L, Hagenfeldt K, Bröndum-Nielsen K, et al. Middle-aged women with Turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment and social life. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;125:359.
19. Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CC, et al. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1517.
20. Elsheikh M, Hodgson HJ, Wass JA, et al. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:227.
21. El-Mansoury M, Berntorp K, Bryman I, et al. Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:485.
22. Bakalov VK, Gutin L, Cheng CM, et al. Autoimmune disorders in women with Turner's syndrome and women with karyotypically normal primary ovarian insufficiency. *J Autoimmun* 2012;38:315.
23. Chiovato L, Larizza D, Bendinelli G, et al. Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome. *Eur J Endocrinol* 1996;134(5):568-75.
24. Ostberg JE, Conway GS. Adulthood in women with Turner syndrome. *Horm Res* 2003;21:159.
25. Razavi Z, Tabatabaei S, Ansari N, et al. Chromosomal patterns, demographics, clinical features, and karyotype-phenotype correlation in patients with Turner Syndrome. *J Iran Med Council* 2019;192-200.
26. Al Alwan I, Khadora M, Amir I, et al. Turner syndrome genotype and phenotype and their effect on presenting features and timing of diagnosis. *Int J Health Sciences, Qassim University* 2019:195-202.

THE DEVELOPMENT OF DIAGNOSTIC METHODS TO DETECT CELIAC DISEASE; ADVANTAGES AND DISADVANTAGES

تطور الطرق التشخيصية للكشف عن الداء الزلاقي: إيجابيات كل طريقة وسلبياتها

Imad Abou Khamis, Ph; Lama M. Alkhouri, Ph

د. عماد أبو خميس، د. لمى مورييس الخوري

ABSTRACT

Celiac disease is an autoimmune disease that leads to chronic gastroenteropathy caused by an inappropriate immune response to the gluten found in the diet. It occurs in people who are genetically predisposed and leads to damage in the mucosa of the small intestine, Gluten-free Diet (GFD) which is currently the only treatment for this disease, with promising studies about drugs or vaccines that may be developed in the future to contribute in treating or preventing the development of celiac disease. To diagnose the disease, duodenum biopsy is considered the gold standard in diagnosis and because of the importance of early laboratory diagnosis of celiac disease for appropriate management and treatment, immunological and molecular diagnostic techniques for celiac disease have been presented with the advantages and disadvantages of each method. Anti-tTG antibody of the immunoglobulin type A immunoglobulin A (ELISA) technique is the preferred test for detecting celiac disease in individuals over the age of two years

بتقنية المقايسة المناعية الأنزيمية ELISA الاختبار المفضل في الكشف عن الداء الزلاقي عند الأفراد الذين تتجاوز أعمارهم السنتين.

ملخص البحث

المقدمة

تم وصف الداء الزلاقي لأول مرة من قبل Samuel في العام 1888، وأثبت الطبيب فيلم ديكي عام 1950 أن استبعاد القمح والشوفان من النظام الغذائي يؤدي إلى تحسن كبير في الأعراض. تم كشف التشوهات النسيجية في بطانة الأمعاء الدقيقة من قبل Paulley في العام 1954¹. يعتبر الداء الزلاقي من الأمراض المناعية القديمة التي تتعرض بالغلوتين الذي ينجم عنه اعتلال معوي، قد يكون الداء الزلاقي صعب التشخيص لأنه يؤثر بالأشخاص بشكل مختلف.

بلغت نسبة انتشار الداء الزلاقي 0.5-1%، مع العلم أن معظم الحالات تبقى غير مشخصة². تعتبر الحماية الغذائية العلاج الوحيد

الداء الزلاقي Celiac Disease هو مرض مناعي ذاتي يؤدي إلى اعتلال معوي مزمن ناجم عن استجابة مناعية غير ملائمة تجاه الغلوتين الموجود في الحمية الطعمية يحدث عند الأشخاص المؤهين وراثياً، ويؤدي إلى أذية في مخاطية الأمعاء الدقيقة. ينجم عن ذلك تأثيرات هضمية وجهازية مختلفة، ويتحسن على الحمية الخالية من الغلوتين التي تعتبر العلاج الوحيد لهذا الداء حالياً مع وجود دراسات واعدة حول أدوية أو لقاحات ربما تتطور في المستقبل لتساهم في علاج أو منع تطور الداء الزلاقي. لتشخيص المرض تعد خزعة العفج المعيار الذهبي في التشخيص، وبسبب أهمية التشخيص المخبري المبكر للداء الزلاقي بغية التدبير والعلاج المناسب فقد تم عرض تقنيات تشخيص الداء الزلاقي المناعية والجزئية مع إيجابيات كل طريقة وسلبياتها. تعتبر أضداد ناقلات الغلوتامين النسيجية anti-tTG من نمط الغلوبولين المناعي A والمجرة

*Imad. AbouKhamis, Ph, Faculty of pharmacy, Damascus University, Damascus, Syria.

*Lama M. Alkhouri, Ph, Faculty of pharmacy, Damascus University, Damascus, Syria. E-mail: lama.alkhouri18@gmail.com

الشحنة الذي تلتقطه الخلايا المقدمة للمستضد APC وتقوم بابتلاعها وربطه مع جزيئات مستضد كريات الدم البيضاء البشرية النمط الثاني HLA-DQ2 و HLA-DQ8 الموجودة على سطحها، والموجودة بشكل خاص عند مرضى الداء الزلاقي، ويتم التعرف عليها من قبل مستقبل الخلية التائية CD4+ الذي يؤدي لتفعيلها وإنتاج السيتوكينات الالتهابية التي تعمل على تخريب الخلايا المعوية، كما يؤدي ذلك إلى تفعيل للمفاويات البائية وإنتاج الأضداد كما تتفعل الخلايا القاتلة Killer Cells وتقوم بتخريب الخلايا الظهارية وإنتاج السيتوكينات.^{6,2}

يعتبر الداء الزلاقي مرضاً متعدد العوامل، حيث يتأثر رد الفعل المناعي للمريض بعدة عوامل وراثية وبيئية ومناعية.

العوامل الوراثية: اقترح التأهب الوراثي للمرض نتيجة ملاحظة زيادة نسبة الانتشار عند التوائم أحادية الزيجوت monozygotic حتى 70%، وبنسبة 10% عند التوائم ثنائية الزيجوت dizygotic، أما عند الأخوة والأقارب فبلغت 20%². لوحظ وجود HLA DQ2 (class II) و HLA DQ8 على الذراع القصير للصبغي السادس، وهي مسؤولة عن ربط ببتيدات الغليادين منزوعة الأمين ليتم التعرف عليها من قبل الخلايا التائية CD4+. كما وجد HLA DQ2 عند 95% من مرضى الداء الزلاقي، وهو إما HLA DQ 2.5 المشفر بواسطة الأليلات (DQA1*05 و DQB1*02) أو HLA DQ 2.2 المشفر بواسطة (DQA1*026 و DQB1*02). أما HLA DQ8 المشفر بواسطة الأليلات (DQA1*03:01 و DQB1*03:02) فيوجد عند البقية، كما توجد أنماط أخرى من HLA لها دور في المرض مثل HLA-DQ7 التي تبدي إيجابية عند 0.4-3.6% من المرضى. يتألف HLA II من مثنويات متغايرة مرتبطة بالغلوكوز مكونة من سلسلتين α β منظمة في ثلاث مناطق هي DP, DQ, DR.⁶

العوامل البيئية: تساهم الانتانات الفيروسية في تطور المرض مثل الفيروسات القهقرية Rotavirus، وقد اقترحت بعض الدراسات أن الولادة القيصرية، نوع الحليب، مدة الرضاعة الطبيعية لها دور كبير في الداء الزلاقي. بالإضافة لذلك تمت ملاحظة زيادة في الجراثيم سلبية الغرام وانخفاض عدد الجراثيم إيجابية الغرام من فصيلة الشُعْبَات تسمى الشُعْبَاء (Bifidobacteria) عند مرضى الداء الزلاقي.^{8,6}

العوامل المناعية: تشير الأدلة إلى دور كل من الاستجابة المناعية المتواسطة بالخلايا والأضداد تجاه الغليادين والبرولامين في إمرضية الداء الزلاقي. يزداد عيار الغلوبولينات المناعية المنتجة من قبل الخلايا البائية B cells في ظهارة الأمعاء الدقيقة عند مرضى الداء الزلاقي غير المعالجين من 2 وحتى 6 أضعاف، كما يزداد عدد أضداد IgA

له، ويجب الالتزام بها بسبب المضاعفات الخطيرة للداء الزلاقي غير المعالج مثل الإصابة بالأورام، فهناك خطر كبير لحدوث المفوما عند وجود الحرارة والضخامة الكبدية الطحالية، وتكون عادة هذه المفومات عالية الدرجة وذات إنذار سيء حيث تقدر البقيا لمدة 5 سنوات بحوالي 10%.^{4,3}

يجب نفي الداء الزلاقي عند أقارب الدرجة الأولى لمرضى الداء الزلاقي في حال وجود أعراض أو علامات سريرية أو دلائل مخبرية مرتبطة بسوء الامتصاص، كما يجب التحري عن الداء الزلاقي عند المرضى غير العرضيين الذين لديهم قريب من الدرجة الأولى مثبت إصابته بالداء الزلاقي.⁵

يؤثر الداء الزلاقي على مخاطية الأمعاء الدقيقة وتحت المخاطية والطبقة العضلية، يظهر الفحص المجهرى عند المرضى غير المعالجين وجود غشاء مخاطي مسطح مع غياب كامل للزغابات المعوية، ويؤكد الفحص النسيجي فقدان البنية الطبيعية للزغابات، حيث تظهر الخبي المعوية بشكل متطاوّل، كما تقل سماكة المخاطية بشكل طفيف بسبب فرط تكاثر الخبي لتعويض غياب الزغابات، تؤدي هذه التغييرات إلى تقليل السطح الظهاري المسؤول عن الهضم والامتصاص.

تتحسن بنية الأمعاء بعد تطبيق الحمية الخالية من الغلوتين، في البداية يتحسن المظهر الخلوي للخلايا المسؤولة عن الامتصاص عادة خلال بضعة أيام، وتميل الزغابات لتصبح طبيعية حيث يزداد طولها وينقص طول الخبي، كما تتحسن مخاطية الأمعاء الدقيقة البعيدة بسرعة أكبر من القريبة.^{6,2}

الآلية الإمرضية: يعتبر الغلوتين أحد الأشكال التخزينية للبروتين في القمح، يتألف من بروتينين أساسيين هما الغليادين والغلوتينين، حيث يكون الغليادين بشكل متواليات يتألف كل منها من 33 حمضاً أمينياً خاصة البرولين، وبسبب تلك المتواليات يصعب هضمه من قبل الأنزيمات المعوية وهو الجزء الهام مناعياً الذي يمكن أن يثير الاستجابة المناعية اللازمة لتطور الداء الزلاقي. بعد تناول الخبز الحاوي على الغلوتين يتحطم في المعدة إلى غلوتينين وغلويادين، وعند الوصول للأمعاء يرتبط الغليادين مع مستقبله على سطح الخلية المعوية، ولكي تحدث الاستجابة المناعية يجب على الغليادين أن يعبر الحاجز المخاطي للأمعاء الدقيقة للطبقة تحت الظهارية، حيث تتسرب بروتينات الغلوتين عبر المخاطية بسبب خلل في جزيئات الارتباط القوي بينها، وينجم هذا الخلل عن عدة عوامل كالإنتانات ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، عندها يقوم الأنزيم الناقل للغلوتامين النسيجي tTG بنزع زمرة الأמיד من ببتيدات الغليادين العابرة إلى الصفيحة الخاصة، ويتحول إلى غلويادين منزوع الأמיד سالب

البروتروميين، ارتفاع مستويات ناقلات الأمين من 1.5 إلى 2 ضعفاً.¹¹ تعتبر هذه الاختبارات مساعدة في التشخيص لكنها تفتقر إلى النوعية. 4- الاختبارات المصلية: تعتبر الخطوة الأساسية في تشخيص الداء الزلاقي، وهي تقيد في مراقبة التزام المريض بالحماية الخالية من الغلوتين، تشمل هذه الاختبارات مايلي:

أضداد الغليادين: أضداد الغليادين (AGA و IgG و IgA) موجهة ضد جزء الغليادين في بروتين القمح، وهي أولى الاختبارات التي تم تطويرها في بدايات القرن العشرين، في البداية كانت المقايضة تقيس الغلوبولينات من النوع A و G ثم تبين لاحقاً أن IgA أكثر حساسية ونوعية من IgG. تتراوح الحساسية لهذه الأضداد بين 80% و 90%، مع قيمة تنبؤية إيجابية أقل من 30%، وبسبب القيمة التنبؤية الإيجابية المنخفضة وتطوير اختبارات مصلية أدق فإن هذا الاختبار لم يعد مستخدماً في تشخيص الداء الزلاقي.¹²

أضداد غمد الليف العضلي: Anti endomysial antibodies يُكشف بواسطة المقايضة التآلفية غير المباشرة، يعتمد هذا الاختبار على الفاحص حيث تتم قراءة العينة تحت المجهر. يتمتع هذا الاختبار بحساسية تفوق 90% وبنوعية تتراوح بين 97-100%، مساوي هذا الاختبار هي التكلفة العالية واعتماده على خبرة الفاحص وأمكانية إعطائه نتائج إيجابية وسلبية كاذبة.¹⁵

أضداد الأنزيم الناقل للغلوتامين النسيجي: بدأ استخدامها في نهاية التسعينات من القرن الماضي وهي تعتمد طريقة مقايضة الممتز المناعي المرتبط بالأنزيم ELISA، وهي موجهة ضد الأنزيم الناقل للغلوتامين، تتميز بأنها أسرع وأقل تكلفة من anti EMA IgA كما أنها لا تعتمد على الفاحص، لكنها تقاربها في الحساسية والنوعية، يعتبر هذا الاختبار أفضل من tTG-IgG antibodies كون الأخير أقل حساسية ونوعية ولكنه يستخدم عند المرضى الذين لديهم عوز في IgA.¹⁶

أضداد ببتيد الغليادين المنزوع الأمين: إن الببتيد منزوع الأمين ينجم عن نزع أمين من ببتيديات معينة من الغلوتين بواسطة الأنزيم الناقل للغلوتامين المعوي ثم تقوم هذه الببتيديات بالارتباط بالمواقع المخصصة لها في DQ2 وتفعيل الاستجابة الالتهابية. يعتبر هذا الاختبار الأحدث والأكثر تطوراً في تشخيص الداء الزلاقي، الحساسية والنوعية لهذه الأضداد من كلا النوعين IgA و IgG أعلى من 80% و 95% بالترتيب.

بينت الدراسات أن أضداد ناقلات الغلوتامين النسيجية من النوع IgA (anti-tTG) أفضل وأقل تكلفة، لذلك يتم استخدام أضداد ببتيد الغليادين المنزوع الأمين في الوقت الحالي لتأكيد أو استبعاد الداء الزلاقي عند

IgG المضادة للغليادين.⁷ تلعب أضداد غمد الليف العضلي IgA دوراً في إمرضية الداء الزلاقي، كما يشكل الأنزيم الناقل للغلوتامين النسيجي tTG الركيزة الأساسية للأنزيمات داخل الخلية المعتمدة على الكالسيوم، تساهم الخلايا للمفاوية في الاستجابة المناعية حيث تتسلل إلى الظهارة المخاطية المعوية والصفحة الخاصة وتتفاعل العديد من الخلايا التائية مما يؤدي لإنتاج السيتوكينات الالتهابية، وأغلب هذه الخلايا هي التائية المساعدة T Helper الحاوية على جزيئات CD4+، في حين تكون الخلايا التائية السامة Cytotoxic الحاوية على جزيئات CD8+ غالبية عند مرضى الداء الزلاقي غير المعالج، كما يكون هناك تدفق كبير لخلايا الذاكرة.⁷ يلعب الأنترلوكين 15 (IL-15) دوراً في الربط بين الاستجابة المناعية الفطرية والمكتسبة، فهو يقوم بتنظيم توازن IELs من خلال تحفيز هجرتها، كما أن له دور في إحداث إصابة مباشرة في الخلايا الظهارية من خلال تحفيز الخلايا الظهارية على إنتاج السيتوكينات الالتهابية والإنترفيرون غاما IFN- γ .⁷

التشخيص: يتميز الداء الزلاقي بطيف واسع من التظاهرات السريرية، وبالرغم من تزايد عدد الحالات المشخصة يبقى العدد الأكبر من المرضى غير مشخصين، ويجب أن يتم التحري عن الداء الزلاقي عند المرضى الذين لديهم الأعراض التالية:

الأعراض الهضمية: حيث أن العرض الكلاسيكي الأشيع هو الإسهال المزمن، الذي يترافق معه أعراض سوء امتصاص مثل نقص الوزن، عوز الفيتامينات و فقر الدم.

التظاهرات غير النموذجية المرتبطة بالداء الزلاقي مثل ارتفاع ناقلات الأمين، تخلخل العظام والأعراض العصبية.^{9,8}

فحص البراز: يتم فحص محتوى الدهون في البراز حيث يتم التلوين بأحمر السودان والبحث تحت المجهر عن الدسم مثل الكريات الدسمة (fat globules)، حيث تزداد كمية الدسم في البراز عند مرضى الداء الزلاقي بسبب سوء الامتصاص حيث يكون البراز دهني (steatorrhea) وذو رائحة كريهة.¹⁰

الفحص المجهرى للدم المحيطي: يبين الفحص المجهرى للطاخة الدم المحيطي وجود خلايا هدفية، خلايا تحوي حبيبات حديدية، أجسام هائيز، كريات دم حمراء مسننة بالإضافة لأجسام هويل-جولي التي تشير إلى وجود ضمور في الطحال.¹⁰

الاختبارات الكيميائية والدموية: تكون العديد من الاختبارات الكيميائية غير طبيعية بسبب سوء الامتصاص الناجم عن الداء الزلاقي مثل نقص الحديد الذي يسبب فقر الدم، نقص حمض الفوليك، B9، فيتامين D وفيتامين K الذي يؤدي عوزه لاضطراب في اختبارات التخثر مثل زمن

الجدل الحلثي. استخدم هذا الاختبار لفترة قصيرة من الزمن نظراً لوجود اختبارات أكثر حساسية.¹⁶

أضداد الأكتين الخيطي: تعتبر هذه الأضداد نوعية للأكتين الخيطي المكون لهيكل الخلية، ترتبط بدرجة ضمور الزغابات المعوية، يكشف عنها بواسطة ELISA.¹⁷ يظهر الجدول 1 خصائص الاختبارات المصلية الأشيع استخداماً في تشخيص الداء الزلاقي.

الاختبارات المورثية (اختبار HLA): يرتبط الداء الزلاقي ارتباطاً وثيقاً بالمستضد HLA، يبدي جميع مرضى الداء الزلاقي إيجابية في DQ2 بنسبة 95% وفي DQ8 بنسبة 5%، بما أن جميع مرضى الداء الزلاقي لديهم إيجابية DQ2 أو DQ8 فإن القيمة التنبؤية السلبية لهذا الاختبار 100% تقريباً. يستخدم هذا الاختبار في استبعاد الداء الزلاقي عندما يكون التشخيص غير واضح، وعند المرضى الذين تكون لديهم نتائج مصلية أو نسيجية مختلفة.¹⁸ يعتبر هذا الاختبار غير كافٍ للتشخيص ولا يستخدم بشكلٍ روتيني، كما أنه لا يتأثر بالحماية الخالية من الغلوتين، ومن الضروري عند إجرائه أن يتم الحصول على تقرير لموقع كل من

الأشخاص الذين لديهم نتائج خزعة مؤكدة للداء الزلاقي ولكن نتيجة اختبار IgA-tTG سلبية، وعند المرضى الذين لديهم عوز IgA.¹³

أضداد الأنزيمات الناقلة للجلوتامين النسيجية ذات المصدر الجرثومي والحوائم المستضدية: يعتبر أنزيم (mtTG) من عائلة الأنزيمات الناقلة للجلوتامين النسيجية، فهو يشابه بعمله أنزيم tTG حيث أن كلاهما له القدرة على الارتباط مع الغليادين ارتباطاً متصالباً cross linking (transamidation)، مما يؤدي إلى تشكيل حواتم مستضدية جديدة تدعى neo-epitope والتي تنتج بدورها أضداد تدعى Ttg and mtTG و neo-epitope antibodies تتميز بنوعية عالية تقدر بنحو 98% و 93% لكل من IgG و IgA على التوالي، ولكن النوعية منخفضة حوالي 64% و 94% لكل من IgG و IgA.^{15,14}

أضداد الريبتيكولين: وصف هذا الاختبار لأول مرة عام 1977، حيث يتم التحري عنه بواسطة المقايسة المناعية غير المباشرة، تستهدف هذه الأضداد الألياف الشبكية للغمد الليفي العضلي، وهناك 5 أنماط من (R1-R5) ترتبط مع ARA ولكن فقط R1 يرتبط بالداء الزلاقي والتهاب

المستضد	الضد	الاختبار	الحساسية % (المجال)	النوعية % (المجال)
الغليادين	IgG	ELISA	85 (57-100)	90 (47-94)
	IgA	ELISA	80 (42-100)	80 (50-94)
غمد الليف العضلي	IgA	IFA	95 (86-100)	99 (97-100)
	IgG	IFA	80 (70-90)	97 (95-100)
الأنزيم الناقل للجلوتامين النسيجي	IgG	ELISA	98 (78-100)	98 (90-100)
	IgA	ELISA	70 (45-95)	95 (94-100)
الغليادين منزوع الأמיד	IgG	ELISA	88 (74-100)	90 (80-95)
	IgA	ELISA	80 (70-95)	98 (95-100)

الجدول 1. خصائص الاختبارات المصلية الأشيع استخداماً في تشخيص الداء الزلاقي.¹³

تصنيف Oberhuber-Marsh			
النمط	المفاويات داخل الظهارة IELs	الخبيثات	الزغابات
0	طبيعية	طبيعية	طبيعية
I	<30 خلية لمفاوية لكل 100 خلية ظهارية	طبيعية	طبيعية
II	<30 خلية لمفاوية لكل 100 خلية ظهارية	فرط تنسج	طبيعية
III	<30 خلية لمفاوية لكل 100 خلية ظهارية	فرط تنسج	ضمور خفيف
	<30 خلية لمفاوية لكل 100 خلية ظهارية	فرط تنسج	ضمور متوسط
	<30 خلية لمفاوية لكل 100 خلية ظهارية	فرط تنسج	ضمور كامل
IV	>30 خلية لمفاوية لكل 100 خلية	ضمور	ضمور كامل

الجدول 2. تصنيف مارش المعدل.¹⁰

للأمعاء للشفاء، لذلك يمكن استخدام REG Iα كمؤشر حيوي لتشخيص ومراقبة الداء الزلاقي.^{23,21}

4-7 البروتين الرابط للأحماض الدهنية المعوية Intestinal-fatty acid binding protein (I-FABP) من البروتينات داخل الخلية، وزنه الجزيئي حوالي 15 كيلو دالتون، يلعب أدواراً مهمة في نقل واستقلاب الأحماض الدهنية طويلة السلسلة، يمكن استخدام بروتينات عائلة FABP كمؤشر نوعي يعكس مقدار الإصابة النسيجية المعوية حيث يتمتع بعدة خصائص مثل انحلاله في السيتوبلاسما، وفرته في النسخ ووزنه الجزيئي المنخفض. نظراً لارتفاع مستويات I-FABP في المصل لدى المرضى الذين يعانون من تلف في الخلايا المعوية فقد تم اعتباره مؤشراً حيوياً للكشف عن اعتلال الأمعاء.²⁴

5-7 بروتين Syndecan: يعتبر بروتين Syndecan أحد أفراد عائلة بروتيوغليكان سلفات الهيبارين (HSPGs) heparan sulfate proteoglycans العابرة للغشاء، يعبر عنه على السطح الجانبي للخلايا الظهارية المعوية بواسطة مورثة (SCD1)، يعمل كبروتين غشائي متكامل يشارك في تكاثر الخلية بالإضافة لدوره الكبير في الحفاظ على وظيفة الحاجز الظهاري المعوي. تزداد نفوذية الغشاء المخاطي لدى مرضى الداء الزلاقي من خلال تعطيل الوصلات الظهارية الضيقة، مما يؤدي إلى ضمور زغابي وبالتالي فقدان مورثة SCD1 فتزداد مستويات SSSD-1 في المصل نتيجة لذلك، يعتبر هذا الاختبار مؤشر تشخيصي جديد للتنبؤ بالضمور الزغابي لدى مرضى الداء الزلاقي لكنه يحتاج للمزيد من الدراسات.²⁵

6-7 ببتيدات الغلوتين المستمعة gluten immunogenic peptides: الغلوتين عبارة عن مزيج معقد من البروتينات تعتبر البرولينات المكون الرئيسي للغلوتين، محتواها العالي من البرولين والغلوتامين يجعلها غير قابلة للذوبان في الماء، ويصعب هضمها في الجهاز الهضمي. الهضم الجزئي يولد تسلسلات ببتيديّة تحرض استجابات مناعية عند مرضى الداء الزلاقي. يتم التحري عن GIP بطريقة Sandwich ELISA، وباستخدام تقنية الاستشراب المناعي والأضداد وحيدة النسيلة (G12 and A).^{22,21} تعتبر هذه الطريقة بسيطة وغير غازية وملامنة للمراقبة السريرية لمرضى الداء الزلاقي، كما أنها تقيد في تقييم فعالية الأدوية التجريبية للداء الزلاقي.²⁶

اختبار جزيئات رباعية الغلوتين المرتبطة بالنمط HLA-DQ (HLA-DQ-Gluten Tetramer): يستخدم للكشف عن الخلايا التائية النوعية للغلوتين في دم مرضى الداء الزلاقي حتى لو كانوا على حمية خالية من الغلوتين، مما يسمح بتجنب إجراء خزعة الاثني عشر. يتم قياس كمية الخلايا التائية المرتبطة بـ HLA-DQ-gluten tetramers في الدم المحيطي بواسطة مقياس التدفق الخلوي (Flow Cytometry) بعد إضافة مزيج من الأضداد وحيدة

DQA1 و DQB1 مع التسمية الجزيئية، والبحث عن إيجابية DQ2 (إما DQ2.5 أو DQ2.2) أو DQ8، في حال غياب كل من DQ2 و DQ8 يمكن عندها استبعاد الداء الزلاقي، أما في حال إيجابية DQ2 و/أو DQ8 فهذا يشير للخطورة.¹⁸

خزعة الأمعاء الدقيقة: هي المعيار الذهبي للتشخيص، خزعة الفعج مستطبة وتجرى بشكل روتيني عند إيجابية الاختبارات المصلية، كما تجرى أيضاً في حال سلبية هذه الاختبارات عند وجود أعراض وعلامات موجهة بقوة للداء الزلاقي، لأن 10% من مرضى الداء الزلاقي تكون الاختبارات المصلية لديهم سلبية. والجدير بالذكر أن الخزعة لا تجرى في حال كان المريض موضوع على حمية خالية من الغلوتين، تؤخذ خزعات متعددة من البصلة والقسم البعيد (القسم الثاني والثالث) للفعج لزيادة القدرة التشخيصية، عدد الخزعات يجب أن يكون أربعة على الأقل وإحداها مأخوذة من البصلة العفجية.^{20,19} يتم وصف الموجودات النسيجية في الداء الزلاقي اعتماداً على تصنيف مارش المعدل المبين في الجدول 2.

7- المؤشرات الحيوية للتنبؤ بالاعتلال المعوي:

1-7 I السيتوكروم P450: تملك مخاطية الأمعاء أنزيم استقلابي على طول المحور الزغابي وهو السيتوكروم P450 3A4، الذي يُعبر عنه بكثرة في الزغابات وبشكل أقل في الخبايا. فقدان الزغابات المعوية لأي سبب بما في ذلك الداء الزلاقي يُمكن أن يؤدي إلى انخفاض في نشاط CYP3A4 وتقدر وظيفة الخلايا المعوية عن طريق الفعالية والتعبير عن أنزيم CYP3A4.^{22,21}

2-7 السترولين البلازمي: يعد السترولين حمض أميني غير بروتيني يتم تصنيعه بشكل رئيسي من قبل الخلايا المعوية. يرتبط مستوى السترولين في البلازما بطول الأمعاء السليمة، وقد لوحظ انخفاض مستوى سترولين البلازما في العديد من الاضطرابات المعوية بما في ذلك الداء الزلاقي ومرض التهاب الكبد الحاد، داء الحيارديا، الأورام اللمفاوية الصغيرة كما لوحظ زيادة انخفاض مستويات السترولين مع زيادة مستوى الأذية في الزغابات المعوية.^{22,21}

3-7 الجين المجدد (Ia Regeneration Gene Ia): تعتبر Regeneration Gene عائلة متعددة الجينات تلعب دوراً في تجديد الأنسجة. يوجد أربعة أنواع من هذه الجينات من ضمنها REG Iα الذي تم التعبير عنه في البنكرياس والجهاز الهضمي وبشكل خاص في الأمعاء الدقيقة، ويعتبر منظماً لنمو الخلية المطلوب للحفاظ على بنية الزغابات. تم تحديد REG Iα بواسطة (ELISA)، ووجدت الدراسات أن مستويات هذا البروتين ترتفع بسرعة عند بداية الإصابة بالداء الزلاقي قبل إنتاج الأضداد الذاتية النوعية. تتخفف مستوياته عند الالتزام بحمية خالية من الغلوتين وتعكس مستوياته المنخفضة تماثل الغشاء المخاطي

الوزن، إضافةً لتظاهرات خارج هضمية²⁸ مثل فقر الدم، التلين العظمي، الإجهاضات المتكررة، ارتفاع ناقلات الأمين⁷. تعتبر أعداد ناقلات الأمين النسيجية anti-tTG من نمط الغلوبولين المناعي A والمجرة بتقنية ELISA الاختبار المفضل في الكشف عن الداء الزلاقي عند الأفراد الذين تتجاوز أعمارهم السنتين،⁵ وتأكيد التشخيص يعتمد على ارتباط عدة موجودات من القصة المرضية، الفحوص المخبرية، الاستجابة على الحماية الخالية من الغلوتين، بالإضافة للتحليل النسيجي لعدة خزعات مأخوذة من العفج عبر التنظير الهضمي العلوي، حيث تعتبر الخزعة المعيار الذهبي في التشخيص، ولكن بسبب توفر فحوص مصلية موثوق بها فقد طرحت تساؤلات حول عدم إلزامية إجراء خزعة في حال وجود صورة سريرية موجهة مع فحوص مصلية إيجابية، ففي عام 2012 أوصت الجمعية الأوروبية للأمراض جهاز الهضم والكبد والتغذية عند الأطفال ESPGHAN بعدم ضرورة الخزعة للتشخيص عند الأطفال المؤهين وراثياً ممن لديهم إيجابية أعداد الإندوميزيوم مع قيمة أعداد anti-tTG ≤ 10 أضعاف،⁵ كما أجريت عدة دراسات عند البالغين تم فيها مراجعة قيم أعداد anti-tTG عند المرضى الذين شخّص لديهم الداء الزلاقي وكانت نتيجتها إمكانية تحديد قيمة منبئة للأعداد المذكورة يمكن من خلالها تشخيص الداء الزلاقي دون الحاجة لإجراء خزعات الأمعاء الدقيقة، وبذلك نتجنب إجراءً غزياً ونحصل على تشخيص أسرع وأسهل وأقل تكلفة عند نسبة كبيرة من المرضى، وبالنهاية ينبغي التحري عن الداء الزلاقي وتشخيصه ليس لتحسين الحالة العامة للمريض فقط وإنما للوقاية من اختلاطات هذا المرض على المدى البعيد.

REFERENCES

1. ICCH. History of coeliac disease, The white paper, junior doctors' hours, and emergency Junior doctors' pay: a block to reducing hours Wanted: poster friendly conferences. 1989;298(February):4653.
2. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. World J Gastrointest Pathophysiol 2017;8(2):27.
3. Marušić M, Gulić S, Gašparov S, et al. Celiac disease and fulminant T lymphoma detected too late in a 35-year-old female patient: A case report. Bosn J Basic Med Sci 2011;11(3):190-3.
4. Eatl H, He D. Celiac disease complicated by lymphoma biliary atresia with cytomegalovirus infection and its response to. Trop Gastroenterol 2014;35(1):55-6.
5. Al-toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders.

النسيلة، لهذا الاختبار نوعية وحساسية عالية (95%-97%) على التوالي.²⁷

الكشف عن الجينات المرمزة لمستضد الكريات البيضاء البشرية (HLA Class II): يرتبط الداء الزلاقي ارتباطاً وثيقاً بكل من HLA-DQ2.2 و HLA-DQ2.5 و HLA-DQ8 تصل إلى 99.7%، وقد أدى ذلك إلى تطوير كواشف تكشف هذه الأنواع الثلاثة HLA-DQ بدلاً من التمييز الكامل لـ HLA-DQ¹⁸. يبدى 3.65-0.4% من جميع مرضى الداء الزلاقي إيجابية لـ HLA-DQ7. يتم الكشف باستخدام الكيئات التالية:

Multiplex ligationdependent probe) MPLA (amplification): يعتمد على تضخيم المسبار المعتمد على الربط المتعدد مع الرحلان الكهربائي الشعري.
CeliaSCAN: معتمد على تفاعل البوليميراز المتسلسل في الوقت الحقيقي (Real-Time Polymerase chain reaction) وتحليل منحنى الانصهار.
XeliGen: معتمد على تفاعل البوليميراز المتسلسل في الوقت الحقيقي RT-PCR.

الاستنتاجات

يتظاهر الداء الزلاقي بأعراض وعلامات هضمية كالإسهال ونقص

Published online 2019.

6. Kupfer SS, Bana J. Pathophysiology of celiac disease. Gastrointest Endoscopy Clin North Am 2012;22(4):639-60.
7. Kocher HM, Mears L, Raj K, et al. JAK V617F missense mutation is absent in pancreatic cancer. Gut 2007;56(8):1174-5.
8. Leffler DA, Green HR, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015;12(10):561-71.
9. Leonard MM, Fogle R, Asch A, et al. Screening for celiac disease in a pediatric primary care setting. Clin Pediatr (Phila) 2016;55(3):214-8.
10. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 2013;108(5):656-76.
11. Lewis D, Haridy J, Newnham ED. Diagnostic tests: Testing for coeliac disease. Aust Prescr 2017;40(3):105-8.
12. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European

- society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(1):136-60.
13. Rashid M, Lee J. Serologic testing in celiac disease practical guide for clinicians. *Can Fam Physician* 2016;62(1):38-43.
 14. Agardh D, Matthias T, Wusterhausen P, et al. Antibodies against neo-epitope of microbial and human transglutaminase complexes as biomarkers of childhood celiac disease. *Clin Exp Immunol* 2020;199(3):294-302.
 15. Lerner A, Ramesh A, Matthias T. Serologic diagnosis of celiac disease: New biomarkers. *Gastroenterol Clin North Am* 2019;48(2):307-17.
 16. Nandiwada SL, Tebo AE. Testing for antireticulin antibodies in patients with celiac disease is obsolete: A review of recommendations for serologic screening and the literature. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20(4):447-51.
 17. Granito A, Muratori P, Cassani F, et al. Anti-actin IgA antibodies in severe coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 2004;137(2):386-92.
 18. Rouvroye MD, Van Zijtveeld S, Bonnet P, et al. HLA-DQ typing kits in diagnosis and screening for celiac disease. *Genet Test Mol Biomarkers* 2019;23(6):418-22.
 19. Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, et al. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc* 7(67;2008):1082-7.
 20. Sorser S, Tran T. Is a small intestinal biopsy always necessary to diagnose celiac disease in children? *J Gastrointest Dig Syst* 2016;6(2):2-5.
 21. Singh A, Pramanik A, Acharya P, et al. Non-invasive biomarkers for celiac disease. *J Clin Med* 2019;8(6):885.
 22. Moreno M deL, Rodríguez-Herrera A, Sousa C, et al. Biomarkers to monitor gluten-free diet compliance in celiac patients. *Nutrients* 2017;9(1):1-14.
 23. Planas R, Pujol-Autonell I, Ruiz E, et al. Regenerating gene Ia is a biomarker for diagnosis and monitoring of celiac disease: A preliminary study. *Transl Res* 2011;158(3):140-5.
 24. Wiercinska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Siwak E, et al. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) as a possible biomarker of ileitis in patients with ulcerative colitis. *Regul Pept* 2008;147(1-3):25-8.
 25. Yablecovitch D, Oren A, Ben-Horin S, et al. Soluble syndecan-1: A novel biomarker of small bowel mucosal damage in children with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2017;62(3):755-60.
 26. Moreno ML, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut* 2017;66:250-7.
 27. Sarna VK, Lundin KEA, Mørkrid L, et al. HLA-DQ gluten tetramer blood test accurately identifies patients with and without celiac disease in absence of gluten consumption. *Gastroenterology* 2018;154(4):886-96.
 28. Rozenberg O, Rinawi F, Haritan Y, et al. Automated analyzers are suited for diagnosing celiac disease without a biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020 Jul;71(1):64-70.

EQUIVALENT ULTRASOUND TIME EFFECT ON CORNEAL ENDOTHELIAL CELL DENSITY IN NON-DIABETIC PATIENTS

تأثير زمن الأمواج فوق الصوتية الفعّال على كثافة خلايا
بطانة القرنية عند المرضى غير السكريين

Nadim Zahlouk, MD; Othman Adnan Alnema, MD

د. نديم زحلوق، د. عثمان النعمة

ABSTRACT

Objective: To study the variation in corneal endothelial cell density with respect to variations in equivalent ultrasound time during phaco-emulsification in non-diabetic patients.

Methods: Fifty-one eyes non-diabetic patients (mean age 62.2 years) underwent phacoemulsification performed by residents. All patients were evaluated before the surgery, two weeks after, and three months after uneventful phacoemulsification. Evaluation included measuring corneal endothelial cell density using specular microscope CEM-530. Equivalent ultrasound time during phacoemulsification was recorded.

Results: Equivalent ultrasound time was statically related to the change of corneal endothelial cell density at two weeks after surgery ($p=0.000$), and three months postoperatively ($p=0.001$). Corneal endothelial cell density decreases notably at two weeks postoperative period (13.2%), and at three months postoperatively (24%).

Conclusions: A direct correlation between equivalent ultrasound time and endothelial cell loss was observed.

النتائج: كان الزمن الفعال للأمواج فوق الصوتية على علاقة إحصائية مع التغير في كثافة خلايا بطانة القرنية بعد أسبوعين من الجراحة ($p=000$)، وبعد ثلاثة أشهر أيضاً ($p=001$). كما وجدنا انخفاضاً ملحوظاً في كثافة خلايا بطانة القرنية بنسبة تقارب 13.2% بعد أسبوعين و24% بعد ثلاثة أشهر من الجراحة.
الاستنتاجات: يرتبط الزمن الفعال للأمواج فوق الصوتية بعلاقة مباشرة مع تغير كثافة خلايا بطانة القرنية.

المقدمة

تعتبر جراحة الساد واحدة من الأسباب الأكثر شيوعاً لإحداث أذية خلايا بطانة القرنية التي تلعب دوراً هاماً في الحفاظ على شفافية القرنية،

ملخص البحث

هدف البحث: يهدف البحث إلى دراسة التغير في كثافة خلايا بطانة القرنية الناتج عن تغير الزمن الفعال للأمواج فوق الصوتية المطبقة أثناء عملية استحلاب العدسة عند المرضى غير السكريين.

طرق البحث: خضع 51 مريضاً من غير السكريين (متوسط أعمارهم 62.2 سنة) لعملية استحلاب العدسة بالأمواج فوق الصوتية، والتي أجريت من قبل الأطباء المقيمين. أجري التقييم لدى كافة المرضى قبل الجراحة غير المختلطة وبعدها بأسبوعين، ثم بعدها بثلاثة أشهر. اشتمل التقييم قياس كثافة خلايا بطانة القرنية بواسطة جهاز المجهر البراق من نوع (CEM-530)، كما تم تسجيل الزمن الفعال للأمواج فوق الصوتية المطبقة أثناء الجراحة.

*Nadim Zahlouk, Professor at Department of Ophthalmology, Aleppo University Hospital, Faculty of Medicine, Aleppo University, Aleppo, Syria.

*Othman Adnan Alnema, MD, Chief Resident, Ophthalmology Department, Aleppo University Hospital, Faculty of Medicine, Aleppo University, Aleppo, Syria.

E-mail: othmanahmad282@gmail.com

3. وجود مرض عيني يؤثر على سير العمل الجراحي: قرنية مخروطية، زرق أو غيرهما.
4. حدوث أحد المضاعفات سواءاً أثناء أو بعد العمل الجراحي من أجل ضمان عدم تأثير المضاعفات الحادثة على نتيجة الدراسة.
5. وجود ما يغير من شكل القرنية: ندبة قرنية، جرح سابق، ظفرة ممتدة.
6. المرضى الذين يصعب التواصل معهم لفترة ما بعد العمل الجراحي.
7. وجود مرضٍ جهازى مؤثر على خلايا بطانة القرنية كالداء السكري أو متلازمة التوسف الكاذب.

أجري لكل مريض ضمن الدراسة ما يلي:

1. قصة سريرية مفصلة مع التركيز على استئطاب إجراء عمل جراحي لاستحلاب الساد بالأموح فوق الصوتية.
2. فحص عيني شامل مع تنظيف قعر العين وقياس الضغط داخل العين، وطلب الاستقصاءات المناسبة إن لزم.
3. قياس كثافة خلايا بطانة القرنية قبل العمل الجراحي بواسطة جهاز المجهر البراق (Specular microscopy CEM-530) المصنوع من قبل شركة Nidek.
4. تم تسجيل زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية (US time) بالثنائي، والذي يعطيه جهاز استحلاب العدسة بالأموح فوق الصوتية.
5. مشاهدة المريض بعد أسبوعين من العمل الجراحي، وإجراء قياس كثافة خلايا بطانة القرنية بواسطة جهاز المجهر البراق وتسجيله.
6. مشاهدة المريض بعد ثلاثة أشهر من العمل الجراحي وإجراء قياس كثافة خلايا بطانة القرنية بواسطة جهاز المجهر البراق وتسجيله.

النتائج

تمت دراسة توزيع الحالات حسب التالي:

1- حسب كثافة خلايا بطانة القرنية (CD) قبل إجراء الجراحة: تراوحت قياسات كثافة خلايا بطانة القرنية لدى مرضى الدراسة قبل العمل الجراحي بين 1967 و 3327 خلية/ملم²، وكان متوسط كثافة بطانة القرنية لديهم هو 248.5 ± 2792.06 خلية/ملم²، والمخطط التالي يوضح توزيع كثافات خلايا بطانة القرنية لدى المرضى قبل العمل الجراحي.

2- حسب زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية: تراوح زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية لدى مرضى الدراسة بين 8 و 151 ثانية، وكان متوسط زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية لديهم هو 32.16 ± 47.06 ثا، والمخطط التالي يوضح توزيع زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية لدى مرضى الدراسة.

ومنع تشكل وذمة ضمنها حيث تحدث وذمة لحمة مؤقتة في غالبية حالات جراحة الساد، وذلك في الأيام القليلة الأولى بعد الجراحة بسبب الضغط الهيدروستاتيكي العالي الناجم عن تدفق محلول الإرواء. كذلك فإن المناورة بالأدوات داخل العين قد تسبب وذمة موضعة في مكان الجرح. بالإضافة إلى ذلك، فإن التماس غير المقصود بين الأدوات والبطانة قد يسبب فقدان خلايا بطانية موضع^{1,2}.

قدرت معظم الدراسات أن معدل فقدان الخلايا البطانية بعد عمليات الساد هو 8%³⁻⁵.

جهاز المجهر البراق (Microscopy Specular)^{7,6} يقوم هذا الجهاز بدراسة طبقات القرنية تحت تكبير عالٍ جداً (أكبر بحوالي مئة مرة من صور جهاز المصباح الشقي)، ويستخدم بشكلٍ رئيسي لتقييم خلايا بطانة القرنية بحيث يستطيع تحليل حجم وشكل وكثافة وتوزع هذه الخلايا بطريقة غير غازية وغير تماسية، وتأخذ خلايا البطانة شكل سداسي أضلاع منتظم، وتقدر الكثافة الوسطية الطبيعية عند الشباب بحوالي (3000 خلية/ملم²).

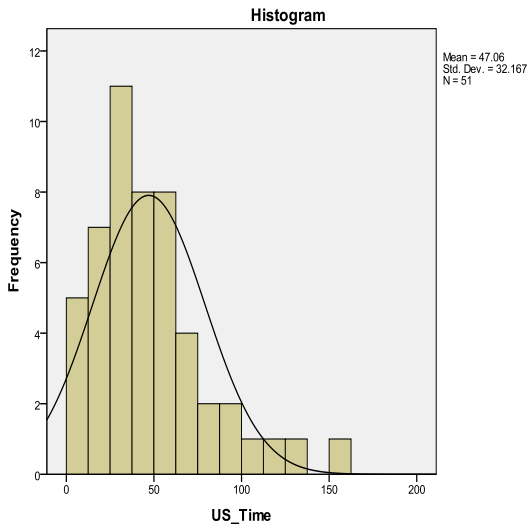
يهدف هذا البحث إلى محاولة استخلاص علاقة إحصائية تبين الارتباط بين زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية الفعال أثناء عملية استحلاب العدسة على كثافة خلايا بطانة القرنية عند مرضى الساد الشبكي، ومحاولة التخفيف من أذية خلايا بطانة القرنية للوقاية من حدوث وذمة القرنية، والتي تعد من الإختلاطات الشائعة لجراحة الساد، ومن أكثر الإختلاطات منعاً لتحسن الرؤية مباشرة بعد الجراحة.

طرق البحث

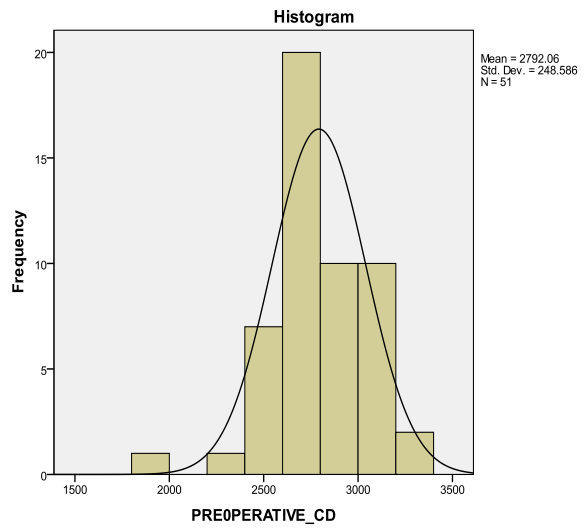
فترة إجراء البحث: من منتصف شهر أيار 2018 حتى منتصف شهر أيار 2019. نموذج الدراسة: دراسة مستقبلية تجريبية غير عشوائية. مادة البحث: تمت الدراسة في قسم أمراض العين وجراحاتها بمشفى حلب الجامعي، وشملت عينة غير عشوائية من مرضى الساد الشبكي الذين أجري لهم استحلاب العدسة بالأموح فوق الصوتية، حيث قام بإجراء معظم الحالات أطباء مقيمين ذوي خبرة جيدة. معايير الاشتمال: كل مريض لديه ساد شبكي في إحدى أو كلتا العينين.

معايير الاستبعاد:

1. المرضى الذين لديهم حثول في القرنية أو علامات سريرية تشير إلى سوء وظيفة الخلايا البطانية قبل العمل الجراحي.
2. وجود عمل جراحي أو تداخل ليزري سابق على العين قيد الدراسة (زرق، شبكية، جراحة انكسارية).



الشكل 2. توزيع الحالات حسب زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية.



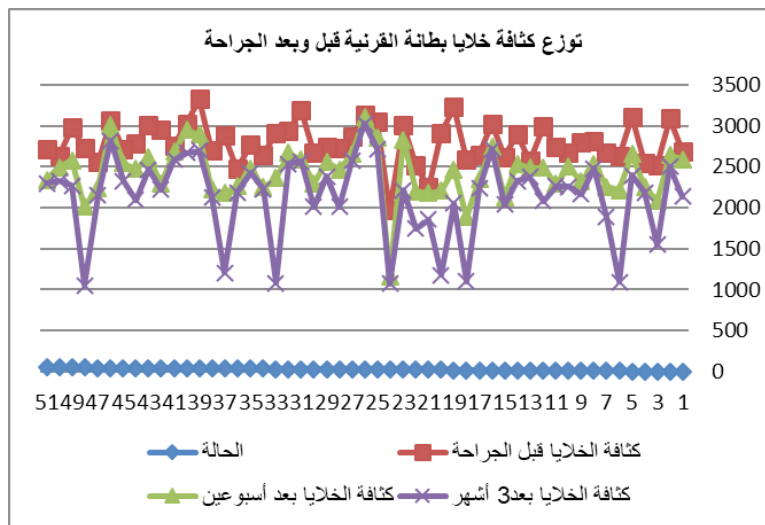
الشكل 1. توزيع العينة حسب كثافة خلايا بطانة القرنية قبل العمل الجراحي.

الشكلان 3 و4 يظهران التغيرات السابقة بشكلٍ موضح.

نتائج البحث على عينة الدراسة:

2- بعد أسبوعين من الجراحة: لدى دراسة تغير كثافة خلايا بطانة القرنية بعد أسبوعين من الجراحة (الكثافة بعد أسبوعين من الجراحة - الكثافة قبل الجراحة) تبين بأن جميع المرضى حدث لديهم انخفاض هام تراوح بين 24 و809 خلية/ملم²، وكان متوسط الإنخفاض بعد أسبوعين من الجراحة حوالي 360.41 خلية/ملم²، وبحساب قيمة p وجدنا أنها أقل من 0.05، وبالتالي هذا الإنخفاض في الكثافة هام إحصائياً، الجدول I يوضح ما ذكر سابقاً.

1- دراسة التغير في كثافة خلايا بطانة القرنية بعد الجراحة حسب الزمن: تراوحت قياسات كثافة خلايا بطانة القرنية لدى مرضى الدراسة بعد أسبوعين من العمل الجراحي بين 1158 و3103 خلية/ملم²، وكان متوسط كثافة خلايا بطانة القرنية لديهم هو 316.37 ± 2431.65 خلية/ملم². تراوحت قياسات كثافة خلايا بطانة القرنية لدى مرضى الدراسة بعد ثلاثة أشهر من العمل الجراحي بين 1054 و3027 خلية/ملم²، وكان متوسط كثافة خلايا بطانة القرنية لديهم هو 492.7 ± 2136.12 خلية/ملم².

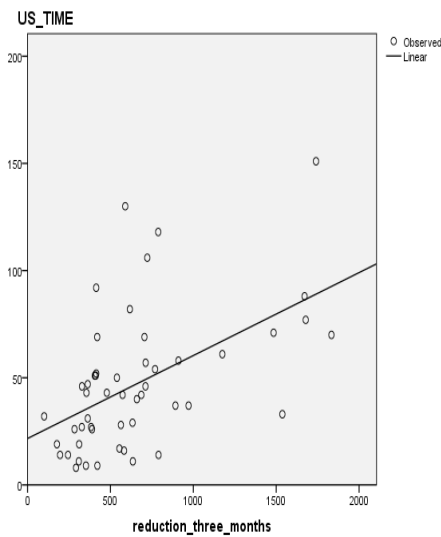


الشكل 3. توزيع كثافة خلايا بطانة القرنية لدى المرضى قبل وبعد العمل الجراحي.

قيمة p	الانحراف المعياري	المتوسط	عدد الحالات	
0.00	248.58	2792.06	51	قبل الجراحة
	316.37	2431.65	51	بعد أسبوعين من الجراحة

الجدول 1. تغير متوسط كثافة خلايا بطانة القرنية بعد أسبوعين من الجراحة.

عند دراسة تأثير زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية على التغير في كثافة خلايا بطانة القرنية بعد ثلاثة أشهر من الجراحة وباستعمال عامل الارتباط لبيرسون وجدنا أن قيمة p أقل من 0.05، وبالتالي فإن زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية ذو علاقة إحصائية هامة مع الانخفاض في كثافة خلايا بطانة القرنية بعد ثلاثة أشهر من الجراحة، والشكل 6 يوضح هذه العلاقة.



الشكل 6. تأثير زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية على التغير في كثافة خلايا بطانة القرنية بعد ثلاثة أشهر من الجراحة.

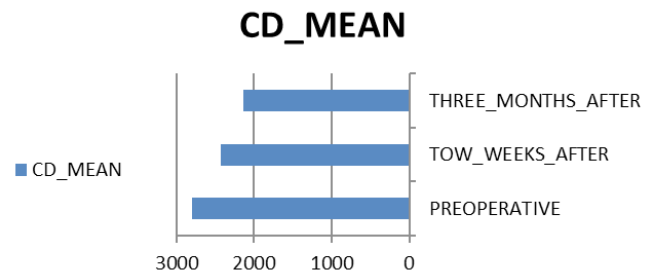
المقارنة مع الدراسات العالمية:

1. دراسة هندية نشرت عام 2014 قبل العمل الجراحي: تراوح وسطي كثافة خلايا بطانة القرنية بين 2298 خلية/ملم² لحالات الساد الناضج و2543 خلية/ملم² لحالات الساد تحت المحفظة الخلفية. بعد أربعين يوماً من الجراحة: تراوح وسطي كثافة خلايا بطانة القرنية بين 1942 خلية/ملم² لحالات الساد الناضج و2353 خلية/ملم² لحالات الساد تحت المحفظة الخلفية.

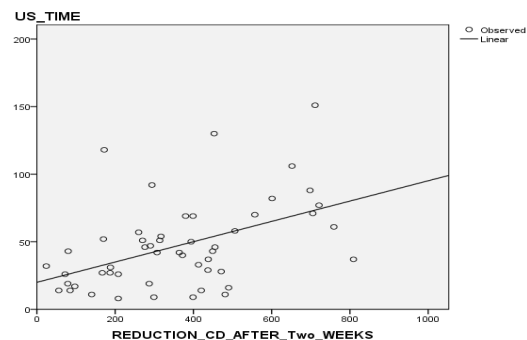
بينما تراوح متوسط زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية الفعال EPT بين 9.1 ثانية لحالات الساد تحت المحفظة الخلفية و25.75 ثانية لحالات الساد الناضج. وجدت هذه الدراسة علاقة طردية هامة إحصائياً بين زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية الفعال EPT وفقدان خلايا بطانة القرنية بعد عملية استئصال العدسة عند مرضى الساد الشبكي، أي أن زيادة زمن

عند دراسة تأثير زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية على التغير في كثافة خلايا بطانة القرنية بعد أسبوعين من الجراحة، وبالرجوع إلى عامل ارتباط بيرسون وجدنا أن قيمة p=0.00 أقل من 0.05، وبالتالي فإن زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية ذو علاقة إحصائية هامة مع التغير في كثافة خلايا بطانة القرنية بعد أسبوعين من الجراحة. والشكل 5 يوضح هذه العلاقة.

3- بعد ثلاثة أشهر من الجراحة: لدى دراسة التغير في كثافة خلايا بطانة القرنية بعد ثلاثة أشهر من الجراحة (الكثافة بعد ثلاثة أشهر من الجراحة - الكثافة قبل الجراحة) تبين بأن جميع المرضى حدث لديهم انخفاض تراوح بين 100 و1833 خلية/ملم²، وكان متوسط الانخفاض بعد ثلاثة أشهر من الجراحة 655.94 خلية/ملم²، وبحساب قيمة p وجدنا أنها 0.001 وبالتالي هذا الانخفاض في كثافة خلايا بطانة القرنية بعد ثلاثة أشهر من الجراحة هو انخفاض هام إحصائياً، الجدول 2 يوضح ما ذكر سابقاً.



الشكل 4. تغير متوسط كثافة خلايا بطانة القرنية عبر الزمن.



الشكل 5. تأثير زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية على كثافة خلايا بطانة القرنية بعد أسبوعين من الجراحة.

قيمة p	الانحراف المعياري	المتوسط	عدد الحالات	
0.001	248.58	2792.06	51	قبل الجراحة
	492.7	2136.12	51	بعد ثلاثة أشهر من الجراحة

الجدول 2. التغير في كثافة خلايا بطانة القرنية بعد ثلاثة أشهر

نلاحظ أيضاً أن متوسط كثافة خلايا بطانة القرنية قبل الجراحة في دراستنا أعلى مما هو عليه عند مرضى الدراسة الهندية وهذا يدعم أن للمناخ أو العرق دوراً في التأثير على كثافة خلايا بطانة القرنية.

كما نلاحظ من الدراسة الهندية أن نوع الساد قد يكون له دور كبير في انخفاض كثافة خلايا بطانة القرنية بعد الجراحة، حيث بلغت هذه النسبة 6.76% في حالات الساد تحت المحفظة الخلفية، بينما وصلت إلى 13.35% في حالات الساد الناضج، وهذا ما لم نتطرق إليه دراستنا.

2. دراسة سعودية نشرت عام 2017⁷ قبل العمل الجراحي: بلغ وسطي كثافة خلايا بطانة القرنية 344±2569 خلية/ملم². بعد شهر من الجراحة: بلغ وسطي كثافة خلايا بطانة القرنية 508±2119 خلية/ملم². كما وجدت هذه الدراسة علاقة طردية هامة إحصائياً بين زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية الفعال EPT وفقدان خلايا بطانة القرنية بعد عملية استئصال العدسة عند مرضى الساد الشيخوي. الجدول 4 يوضح نقاط المقارنة بين الدراستين.

نلاحظ من الجدول التالي أن زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية أثناء الجراحة على علاقة هامة إحصائياً مع فقدان خلايا بطانة القرنية بعد عمليات استئصال العدسة بالأمواج فوق الصوتية عند مرضى الساد الشيخوي في كلتا الدراستين.

كما نلاحظ أن نسبة انخفاض كثافة خلايا بطانة القرنية بعد الجراحة في دراستنا بقيت أعلى من الدراسة السعودية، وقد يعود ذلك إلى تعدد الجراحين في دراستنا أو إلى كبر حجم العينة في دراسة المقارنة والذي لم نتمكن من تحقيقه لصعوبة تعاون المرضى وعدم قدرتهم على الحضور لثلاث زيارات من أجل متابعة فحصهم على الأجهزة اللازمة بعد الجراحة.

المناقشة والتوصيات

إن انخفاض كثافة خلايا بطانة القرنية بعد الجراحة تؤدي إلى انكسار معاوضة الخلايا البطانية، ويساهم في ذلك زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية حيث يؤدي التأثير الحراري الناجم عن هذه الأمواج لرفع درجة حرارة البيت الأمامي وبالتالي أذية أكبر للخلايا البطانية، كما أنه يساهم

تطبيق الأمواج فوق الصوتية سيؤدي إلى انخفاض أكبر في كثافة خلايا بطانة القرنية وهذا يتماشى مع ما وصلت إليه دراستنا الحالية. الجدول 3 يوضح نقاط المقارنة بين الدراستين.

عدد الحالات	دراستنا	الدراسة الهندية
	51	92
متوسط كثافة خلايا بطانة القرنية قبل الجراحة	2792.06	PSC 2543.3 Nuc Cat Gr1 2468 Nuc Cat Gr2 2303.8 Nuc Cat Gr3 2338.7 Mature 2298.7
متوسط كثافة خلايا بطانة القرنية بعد الجراحة	2136.12	PSC 2353.8 Nuc Cat Gr1 2275.8 Nuc Cat Gr2 2076.5 Nuc Cat Gr3 2038.5 Mature 1942
متوسط زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية الفعال EPT	47.06 (seconds)	PSC 9.1 Nuc Cat Gr1 10.12 Nuc Cat Gr2 14.3 Nuc Cat Gr3 23 Mature 25.75 (seconds)
نسبة انخفاض كثافة خلايا بطانة القرنية بعد الجراحة	%24	PSC %6.76 Nuc Cat Gr1 %7.37 Nuc Cat Gr2 %9.76 Nuc Cat Gr3 %12.7 Mature %13.35
دور زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية	هام إحصائياً	هام إحصائياً

الجدول 3. المقارنة مع الدراسة الهندية.

نلاحظ من الجدول أن نسبة انخفاض كثافة خلايا بطانة القرنية كانت عالية نسبياً في دراستنا بالمقارنة مع نسبة انخفاضها في الدراسة الهندية، وقد يعود ذلك إلى أن حالات الدراسة الهندية تمت بيدي نفس الجراح وأن معظم حالاتنا تمت بأيدي مقيمين (متوسط زمن أعلى للأمواج فوق الصوتية، نسبة مناورات أكبر، استخدام قبضة الجهاز أقرب لبطانة القرنية، وغيرها) وهذا يدعم أن للخبرة الجراحية دوراً كبيراً جداً في الحفاظ على عدد أكبر من خلايا البطانة.

عدد الحالات	دراستنا	الدراسة السعودية
متوسط الأعمار	51	175
متوسط كثافة خلايا البطانة قبل الجراحة	62.20	61.85
متوسط كثافة خلايا البطانة بعد الجراحة	2792.06	2569
متوسط زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية الفعال EPT (ثا)	2136.12	2119
نسبة انخفاض كثافة خلايا بطانة القرنية بعد الجراحة	32.16 ± 47.06	غير مذكور رقمياً
دور زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية بعد الجراحة	%24	%17.4
	هام احصائياً	هام احصائياً

الجدول 4. المقارنة مع الدراسة السعودية.

وذلك قد يتم من خلال: 1- الاستخدام الفعال لها أثناء العمل الجراحي. 2- تجنب استخدامها في الغرفة الأمامية للعين. 3- تقليل المناورات ما أمكن أثناء الجراحة للتخفيف من الأسباب الأخرى لأذية خلايا البطانة. 4- إجراء الحالات الخاصة (كثافة خلايا بطانة قليلة نسبياً، ساد كثيف جداً) بأيدي الأخصائيين الأكثر خبرة والأقل استهلاكاً للوقت.

الاستنتاجات

تشير هذه الدراسة إلى نتائج غير مرضية لانخفاض كثافة خلايا بطانة القرنية (24%) بعد عمليات استحلاب العدسة بالأمواج فوق الصوتية عند مرضى الساد الشخي غير السكرين التي تمت بأيدي المقيمين في مشفى حلب الجامعي، وهذا يدل على أن للخبرة الجراحية وتقصير مدة تطبيق الأمواج فوق الصوتية دوراً هاماً جداً في الحفاظ على خلايا بطانة القرنية والوقاية من تشكل وذمة القرنية بعد الجراحة.

في ذلك زيادة زمن العمل الجراحي والتي يمكن أن تترافق غالباً مع كثرة المناورات وبالتالي كثرة الرضوض المباشرة للبطانة، كما أن طول فترة العمل الجراحي تترافق مع تدفق كميات أكبر من محلول الإرواء والذي بدوره يسبب أذية ميكانيكية مباشرة للبطانة.

وقد يسهم في أذية خلايا البطانة عوامل أخرى كاستخدام طاقة عالية من الأمواج فوق الصوتية، أو استخدام هذه الأمواج أمام مستوى الحدقة، أو كثرة المناورات أثناء العمل الجراحي، أو وجود أمراض جهازية كالداء السكري ومتلازمة التوسف الكاذب، وقد تركت هذه العوامل ليتم أخذها بعين الاعتبار في دراسات أخرى حيث ركزت هذه الدراسة على زمن تطبيق الأمواج فوق الصوتية ودوره في إحداث أذية الخلايا البطانية.

وهذا ما يدعو إلى ضرورة التقليل ما أمكن من الزمن الفعال للأمواج فوق الصوتية أثناء عملية استحلاب العدسة بالأمواج فوق الصوتية،

REFERENCES

- George A, Cantor LB, Bodaghi B, et al. Lens and cataract. In: American academy of ophthalmology, Section 11. Dublin: European Board of Ophthalmology; 2016-2017. p. 115-7.
- Ferris J. In: Latimer, (editor). Basic Sciences in Ophthalmology, 2nd ed., London: BMJ books; 1999. p. 480.
- Lundberg B, Jonsson M. Postoperative corneal swelling correlates strongly to corneal endothelial loss after phacoemulsification cataract surgery. Am J Ophthalmol 2005;139:1035-41.
- Patil S, Melmane S. Effect of power used in phacoemulsification surgery on corneal endothelium in various types of cataract. Int J Health Biomed Res 2014;2:164-7.
- Alarfaj K, Al-Osaily A, Magliyah M. The effect of phacoemulsification surgery on corneal endothelium. Asian Med J 2017;2(1):1-5.
- Kanski J, Bowling B. Clinical ophthalmology: A systematic approach. 8th ed. Edinburgh: Elsevier; 2016. p. 172-3.
- George A, Cantor LB, Bodaghi B, et al (editors). External Disease and Cornea. In: American academy of ophthalmology. Section 8. Dublin: European Board of Ophthalmology; 2016-2017. p. 41-2.

دليل النشر في مجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية

تتبع المقالات المرسله إلى مجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية الخطوط التالية المعتمدة من قبل الهيئة الدولية لمحري المجالات الطبية URN، وإن النص الكامل لها موجود على الموقع الإلكتروني www.icmje.org

1- المقالات التي تتضمن بحثاً أصيلاً يجب أن لا تكون قد نشرت سابقاً بشكل كامل مطبوعة أو بشكل نص الكتروني، ويمكن نشر الأبحاث التي سبق أن قدمت في لقاءات طبية.

2- تخضع كافة المقالات المرسله إلى المجلة للتقييم من قبل لجنة تحكيم مؤلفة من عدد من الاختصاصيين، بشكل ثنائي التعمية، بالإضافة إلى تقييمها من قبل هيئة التحرير. يمكن للمقالات أن تقبل مباشرة بعد تحكيمها، أو تعاد إلى المؤلفين لإجراء التعديلات المطلوبة، أو ترفض.

3- تقبل المقالات باللغتين العربية أو الانكليزية. يجب أن ترسل صفحة العنوان باللغتين العربية والانكليزية، متضمنة عنوان المقال وأسماء الباحثين بالكامل باللغتين مع ذكر صفاتهم العلمية. يجب استخدام الأرقام العربية (1، 2، 3...) في كافة المقالات.

4- يجب أن تطابق المصطلحات الطبية الواردة باللغة العربية ما ورد في المعجم الطبي الموحد (موجود على الموقع الإلكتروني www.emro.who.int/umhd أو www.emro.who.int/ahsn)، مع ذكر الكلمة العلمية باللغة الانكليزية أو اللاتينية أيضاً (يمكن أيضاً إضافة المصطلح الطبي المستعمل محلياً بين قوسين).

5- يجب احترام حق المريض في الخصوصية مع حذف المعلومات التي تدل على هوية المريض إلا في حالات الضرورة التي توجب الحصول على موافقة المريض عند الكشف عن هويته بالصور أو غيرها.

6- تذكر أسماء الباحثين الذين شاركوا في البحث بصورة جديّة، يجب تحديد باحث أو اثنين للتكفل بموضوع المراسلة حول الشؤون المتعلقة بالبحث مع ذكر عنوان المراسلة والبريد الإلكتروني.

7- يجب أن تتبع طريقة كتابة المقال مايلي:

• يكتب المقال على وجه واحد من الورقة وبمسافة مضاعفة بين الأسطر (تنسيق الفقرة بتباعد أسطر مزدوج)، ويبدأ كل جزء بصفحة جديدة. ترقم الصفحات بشكل متسلسل ابتداء من صفحة العنوان، يليها الملخص، النص، ومن ثم الشكر والمراجع، يلي ذلك الجداول ثم التعليق على الصور والأشكال. يجب أن لا تتجاوز الأشكال الإيضاحية 203×254 ملم (10×8 بوصة)، مع هوامش لا تقل عن 25 ملم من كل جانب (ابوصة). ترسل كافة المقالات منسوخة على قرص مكتنز CD، مع إرسال الورقة الأصلية مع 3 نسخ. يمكن إرسال المقالات بالبريد الإلكتروني (abmj@arab-board.org) إذا أمكن من الناحية التقنية. يجب ان يحتفظ الكاتب بنسخ عن كافة الوثائق المرسله.

• البحث الأصلي يجب أن يتضمن ملخصاً مفصلاً باللغتين العربية والانكليزية لا يتجاوز 250 كلمة يشمل أربع فقرات على الشكل التالي: هدف البحث، طرق البحث، النتائج، والاستنتاجات.

• البحث الأصلي يجب ألا يتجاوز 4000 كلمة (عدا المراجع)، وأن يتضمن الأجزاء التالية: المقدمة، طرق البحث، النتائج، المناقشة، والاستنتاجات. يجب إيراد شرح واف عن طريقة الدراسة مع تحديد مجموعة الدراسة وكيفية اختيارها، وذكر الأدوات والأجهزة المستعملة (نوعها واسم الشركة الصانعة) والإجراءات المتبعة في الدراسة بشكل واضح للسماح بإمكان تكرار الدراسة ذاتها. الطرق الإحصائية يجب أن تذكر بشكل واضح ومفصل للتمكن من التحقق من نتائج الدراسة. يجب ذكر الأساس العلمي لكافة الأدوية والمواد الكيميائية المستخدمة، مع تحديد الجرعات وطرق الإعطاء المعتمدة. يجب استخدام الجداول والصور والأشكال لدعم موضوع المقال، كما يمكن استخدام الأشكال كبديل عن الجداول مع مراعاة عدم تكرار نفس المعطيات في الجداول والأشكال. يجب أن يتناسب عدد الجداول والأشكال المستخدمة مع طول المقال، ومن المفضل عموماً عدم استخدام أكثر من ستة جداول في المقال الواحد. يجب أن تتضمن المناقشة النقاط الهامة في الدراسة والاستنتاجات المستخلصة منها، مع ذكر تطبيقات وانعكاسات النتائج ومحدوديتها، مع مقارنة نتائج الدراسة بدراسات مماثلة، مع تجنب دراسات غير مثبتة بالمعطيات. توصيات الدراسة تذكر حسب الضرورة.

• الدراسات في الأدب الطبي يفضل أن لا تتجاوز 6000 كلمة (عدا المراجع)، وبنية المقال تتبع الموضوع.

• تقبل تقارير الحالات الطبية حول الحالات السريرية النادرة. مع ضرورة إيراد ملخص موجز عن الحالة.

• تقبل اللوحات الطبية النادرة ذات القيمة التعليمية.

• يمكن استعمال الاختصارات المعروفة فقط، يجب ذكر التعبير الكامل للاختصار عند وروده الأول في النص باستثناء وحدات القياس المعروفة.

• يستعمل المقياس المترى (م، كغ، لتر) لقياسات الطول والارتفاع والوزن والحجم، والدرجة المئوية لقياس درجات الحرارة، والمليمترات الزئبقية لقياس ضغط الدم. كافة القياسات الدموية والكيميائية السريرية تذكر بالمقياس المترى تبعاً للقياسات العالمية SI.

• فقرة الشكر تتضمن الأشخاص الذين أدوا مساعدات تقنية، مع ضرورة ذكر الجهات الداعمة من حيث توفير المواد أو الدعم المالي.

• المراجع يجب أن ترقم بشكل تسلسلي حسب ورودها في النص، ترقم المراجع المذكورة في الجداول والأشكال حسب موقعها في النص. يجب أن تتضمن المراجع أحدث ما نشر من معلومات. تختصر أسماء المجالات حسب ورودها في Index Medicus، يمكن الحصول على قائمة الاختصارات من الموقع الإلكتروني www.nlm.nih.gov يجب أن تتضمن المراجع المكتوبة معطيات كافية تمكن من الوصول إلى المصدر الرئيسي، مثال: مرجع المجلة الطبية يتضمن اسم الكاتب (يتضمن جميع المشاركين)، عنوان المقال، اسم المجلة، سنة الإصدار، رقم المجلد ورقم الصفحة. أما مرجع الكتاب فيتضمن اسم الكاتب (جميع المشاركين)، المحرر، الناشر، مؤسسة النشر ومكانها، رقم الجزء ورقم الصفحة. للحصول على تفاصيل أوفى حول كيفية كتابة المراجع الأخرى يمكن زيارة الموقع الإلكتروني www.icmje.org مع التأكيد على مسؤولية الكاتب عن دقة المراجع الواردة في المقال.

8- إن المقالات التي لا تحقق النقاط السابقة تعاد إلى الكاتب لتصحيحها قبل إرسالها إلى هيئة التحكيم.

إن المجلس العربي ومجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية لا يتحملان أية مسؤولية عن آراء وتوصيات وتجاربه مؤلفي المقالات التي تنشر في

المجلة، كما أن وضع الإعلانات عن الأدوية والأجهزة الطبية لا يدل على كونها معتمدة من قبل المجلس أو المجلة.

* هذه المجلة مفعرة في سجل منظمة الصحة العالمية IMEMR Current Contents*

<http://www.emro.who.int/HIS/VHSL/Imemr.htm>

مجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية

الإشراف العام

رئيس الهيئة العليا للمجلس العربي للاختصاصات الصحية

الأستاذ الدكتور أحمد بن محمد بن عبيد السعدي

رئيس هيئة التحرير

الأستاذ الدكتور حسن بله الأمين

نائب رئيس هيئة التحرير

الدكتور سمير الدالاتي

هيئة التحرير

الأستاذ الدكتور عصام أجدق (سورية)	الأستاذ الدكتور شوقي صالح (الأردن)
الأستاذ الدكتور عادل عدوي (مصر)	الأستاذ الدكتور أحتيوش فرج أحتيوش (ليبيا)
الأستاذ الدكتور ابراهيم كلداري (الإمارات العربية)	الأستاذة الدكتورة وديعة عبد الرحيم (الإمارات العربية)
الأستاذ الدكتور معاوية البدور (الأردن)	الأستاذ الدكتور نبراس ابراهيم الحمداني (العراق)
الأستاذ الدكتور محمد صالح العربي (ليبيا)	الأستاذ الدكتور مهدي أبو مديني (السعودية)
الأستاذ الدكتور طارق خير الله الأسدي (العراق)	الأستاذ الدكتور مازن الخابوري (سلطنة عمان)
الأستاذ الدكتور غازي زعتري (لبنان)	الأستاذ الدكتور أعيد الكتبي (لبنان)
الأستاذ الدكتور الشيخ الصديق أحمد بدر (السودان)	الأستاذ الدكتور عمر الدرديري (السودان)
الأستاذة الدكتورة ميرنا أبي عبد الله ضومط (لبنان)	

مساعدو التحرير

لى الطرابلسي لينة الكلاس لينة جيرودي

الهيئة الاستشارية

أ.د. أميرة المصري	أ.د. صبيحة البياتي	أ.د. رائدة الخاني	أ.د. محمود بوظو
أ.د. لينا أسعد	أ.د. بشير سعدة	أ.د. ميشيل غصين	أ.د. أمية فواز
أ.د. سهيلة غلوم	أ.د. عبد الكريم العمري	أ.د. ياسر اسكندر	أ.د. علاء الديراني
أ.د. عبد الهادي البريزات			

مجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية هي مجلة طبية محكمة تصدر كل ثلاثة أشهر. تعنى بكافة الاختصاصات الطبية. تهدف إلى نشر أبحاث الأطباء العرب لتقوية التبادل العلمي والطبي بين البلدان العربية. كما تقوم المجلة أيضاً بنشر ملخصات منتقاة من المقالات المهمة المنشورة في المجلات العلمية والطبية العالمية. مع ترجمة هذه الملخصات إلى اللغة العربية بهدف تسهيل إيصالها إلى الطبيب العربي.

للمراسلة:

مجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية - المجلس العربي للاختصاصات الصحية
ص.ب: ٧٦٦٩ دمشق - الجمهورية العربية السورية
هاتف ٦١١٩٧٤٢/٦١١٩٧٤١ - ١١-٩٦٦٣+ فاكس ٦١١٩٢٥٩/٦١١٩٧٣٩ - ١١-٩٦٦٣+
E-mail: abmj@arab-board.org

