

العلاقة بين مستوى ال CRP في المصل وخطورة الداء الرئوي الساد المزمن (COPD) عند المرضى في حالة الاستقرار

الدكتور مالك حجازية *

الدكتور محمد عماد خياط **

ميس ياسين ***

(تاريخ الإيداع 25 / 6 / 2018 . قُبِلَ للنشر في 15 / 7 / 2018)

□ ملخص □

مقدمة: الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) هو مرض رئوي انسدادى متروقي يتميز بوجود التهاب جهازي.
الهدف: هدفت هذه الدراسة إلى تحزّي ما إذا كانت مستويات البروتين الارتكاسي (CRP) C المصلية مرتفعةً عند مرضى COPD ، و تحديد وجود ترافق بين مستويات CRP و وظائف الرئة و الخصائص السريرية الأخرى .
المواد والطرق: إنّ هذه دراسة حالة - شاهد أجريت في مشفى تشرين الجامعي ، اللاذقية ، سوريا في الفترة الزمنية الممتدة ما بين آذار 2017 و آذار 2018 . شملت الدراسة 100 مريض COPD و 40 شاهد . تم قياس مستويات CRP و إجراء وظائف الرئة (spirometry) للمجموعتين .تم تقدير أعراض COPD عند كل مريض باختبار تقييم (CAT) و مقياس الزلة التنفسية حسب مجمع البحث الطبي المعدل (mMRC) . كذلك تم تقييم سوابق السورات الحادة و استخدام الستيروئيدات الإنشاقية (ICS) . تم تصنيف المرضى وفقاً لتصنيف GOLD لعام 2011 .
النتائج: كانت مستويات CRP أعلى عند المرضى (44مريض مع قيمة CRP مرتفع أي بنسبة 44%) بالمقارنة مع الشاهد(مريضين مع قيمة CRP مرتفع أي بنسبة 2%) ، و الفرق كان هاماً من الناحية الإحصائية (P = 0.0001) . وجدنا ترافقاً بين تراكيز CRP المصلية و كل من :
مجموعات التصنيف حسب (p=0.04) GOLD2011 ، نسبة الحجم الزفيري الأقصى في الثانية الأولى (FEV1) من القيمة المتوقعة (r = -0.6) ، نسبة السعة الحيوية القسرية (FVC) من القيمة المتوقعة (r = -0.4) ، عدد السورات الحادة في العام السابق (r = 0.5) ، سلم mMRC (r = 0.2) ، واستبيان CAT (r = 0.2) ، وكمية التدخين (r=0.4)

امتلك المرضى المعالجين ب ICS مستويات CRP أخفض من المرضى بدون (ICS p=0.01).

الخلاصة: إنّ CRP يمكن أن يكون واسماً جهازيّاً للحدثية الالتهابية التي تحدث عند مرضى COPD .

الكلمات المفتاحية: الداء الرئوي الانسدادي المزمن ، البروتين الارتكاسي C ، تصنيف GOLD2011 ، الالتهاب الجهازي

* أستاذ - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز التنفسي) - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** أستاذ - قسم الطب المخبري - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

*** طالبة دراسات عليا في الأمراض الباطنة (ماجستير) - أمراض الجهاز التنفسي - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

The Correlation of CRP level With Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Stable Disease

Dr. Malek Hjazea *
Dr. Mohammad Emad Kaat**
Mais Yaseen ***

(Received 25 / 6 / 2018. Accepted 15 / 7 / 2018)

□ ABSTRACT □

Introduction : Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive pulmonary disease characterized by systemic inflammation.

Aim : We aimed to investigate if CRP levels are increased in stable COPD patients, and if there is an association between CRP levels and pulmonary function tests and clinical characteristics.

Materials and Methods : This is a case – control study conducted in Tishreen University Hospital , Lattakia , Syria during the period between March 2017 and March 2018 . 100 subjects of COPD and 40 controls were recruited . CRP levels were determined and pulmonary function tests were performed in both the groups. The symptoms of COPD in each patient were estimated by the COPD Assessment Test (CAT) and modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scale. The parameters of pulmonary function (FEV1 and FVC), history of exacerbation and inhaled corticosteroids (ICS) use were also evaluated. Patients were classified according to GOLD 2011 Grading Classification

Results : CRP was higher in study group(44%) than the normal controls(2%) , the difference was statistically significant with ‘p’ value of 0.0001) p=(

Correlation was found with the following variables: GOLD2011 group (p= 0.04), forced expiratory volume in one second FEV1 predicted

(r = -0. 6), forced vital capacity FVC predicted (r = -0.4), number of acute exacerbations in the past year (r = 0. 5), British medical Research Council dyspnoea scale (r = 0. 2), COPD assessment test score Cat (r= 0.2), Patients using ICS had lower CRP levels than patients without ICS use (P=0.01)

Conclusion : CRP may be a systemic marker of the inflammatory process that occurs in patients with COPD.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, C-reactive protein, GOLD 2011 Grading Classification, Systemic inflammation.

* professor, faculty of medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

** professor, faculty of medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

*** postgraduate student, faculty of medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria

مقدمة :

الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) هو مرض رئوي مزمن منتشر يصيب الطرق الهوائية و يتميز بانسداد مترقي في الجريان الهوائي. وقد قدمت المبادرة العالمية للأمراض الرئوية الانسدادية المزمنة (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)) [1] تعريفاً دقيقاً لهذا المرض :

" مرض قابل للوقاية و العلاج ، و يتميز بتأثيرات خارج رئوية هامة - قد تزيد من حدة المرض عند بعض الأفراد - و تأثيرات رئوية تتمثل في تحدد الجريان الهوائي بشكل غير قابل للعكس بصورة كاملة . يكون تحدد الجريان الهوائي مترقياً و مترافقاً مع استجابة التهابية غير طبيعية في الرئة تجاه بعض الجزيئات الضارة و الغازات السامة و خاصة دخان التبغ " .

إذاً ، يركز التعريف الحالي ل COPD على التغيرات التي تحصل في وظائف الرئة في سياق المرض (أي التحدد غير العكوس بشكل كامل في الجريان الهوائي) ، و لكنه يشير أيضاً إلى الطبيعة الجهازية للمرض و تأثيراته خارج الرئوية (يترافق بضعف عام ، ضياع عضلي ، ترقق عظمي ، اكتئاب ، فقر دم ، و زيادة خطر الأمراض القلبية الوعائية) لذلك يعدّ هذا المرض مرضاً جهازياً.

COPD هو مرض رئوي شائع، يشكل مشكلة صحية هامة . كان معدل انتشار المرض عند الذكور أعلى منه عند النساء ولكن وبسبب ازدياد انتشار التدخين عند النساء أصبحت النسبة متقاربة بين الجنسين. تبدأ أعراض المرض بالظهور عادة بعد سن الأربعين .

ولقد ازداد انتشار المرض في العقود الأخيرة بشكل واضح بسبب ازدياد انتشار التدخين. ينتج عن هذا المرض عبء اقتصادي واجتماعي كبير (بسبب كلفة الأدوية و الاستشفاء ، وكذلك العجز الذي يسببه) [2]

هنالك عدة عوامل خطر لحدوث COPD ، تشترك جميع هذه العوامل بقاسم مشترك و هو ترافقها بتناقص متسارع في الحجم الزفيري الأقصى في الثانية الأولى (FEV1) مع مرور الوقت . من هذه الأسباب ما هو خارجي (متعلق بالبيئة الخارجية) و ما هو داخلي (متعلق بالثوي).
الأسباب الخارجية :

التدخين : ان تدخين السجائر هو عامل الخطورة الأكثر شيوعاً لهذا المرض على مستوى العالم ، وهو المسؤول عن المرض 85 - 90 % من الحالات ، ويحدث المرض في حوالي 20% من المدخنين. ان دخان التبغ بما فيه السجائر، الغليون، السيكار، والأنماط الأخرى من دخان التبغ الشائعة في دول عديدة، وكذلك دخان التبغ البيئي (التدخين السلبي)، له دور في هذا المرض.

الأسباب الداخلية (المتعلقة بالثوي) : جنس الذكورة ، عوامل جينية كعوز ألفا- أنتي ترسين ، انخفاض المستوى الاقتصادي - الاجتماعي ، فرط الحساسية القصصية ، التأنب ، أمراض الطفولة كنقص الوزن عند الولادة، الانتانات التنفسية ، و الربو الطفولي العرضي [3].

إنّ وجود الأعراض الموجهة للداء الرئوي الانسدادي المزمن (الزلة التنفسية على الراحة وعلى الجهد ، السعال مع أو بدون إنتاج القشع) يقترح تشخيص المرض خاصة بوجود قصة تعرّض لعامل محرّض (التدخين ، الأغبرة ،

دخان الوقود الحيوبي) . ويتم تأكيد تشخيص COPD بإجراء اختبار وظائف الرئة (قياس التنفس) (Spirometry) [4].

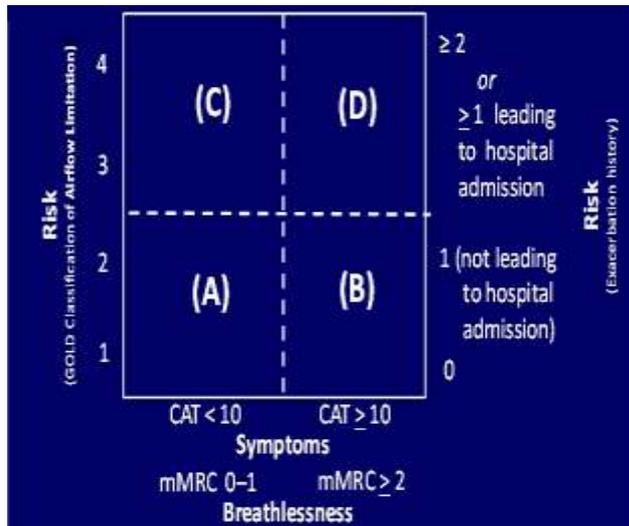
إن اختبار قياس التنفس (Spirometry) [5] هو الاختبار الأساسي في تشخيص الداء الرئوي الانسدادي المزمن، وفي تصنيف شدة المرض (خفيف ، متوسط، شديد ، شديد جداً) وهو إجراء بسيط غير غازي و غير مكلف.

أهم قياسات وظيفة الرئة : الحجم الزفيري الأقصى في الثانية الأولى (FEV1) و الكلي المزفور خلال المناورة أي السعة الحيوية القسرية (FVC)

تعكس نسبة FEV1/FVC (علاقة تيفنو) معدّل إفراغ الرئتين من الهواء ، لذلك يعتبر التناقص في هذه النسبة إلى أقل من 70 % مُشخصاً لانسداد الطرق الهوائية .

الجدول (3) : تصنيف شدة انسداد الجريان الهوائي في COPD وفقاً لتوصيات GOLD [1]	
شدة انسداد الجريان الهوائي	صفات المرحلة
GOLD I : خفيف (mild)	FEV1/FVC أقل من 70%
GOLD II : متوسط (moderate)	FEV1 ≤ 80% من المتوقع
GOLD III : شديد (severe)	FEV1 ≥ 50% > 80% من المتوقع
GOLD IV : شديد جداً (very severe)	FEV1 > 30% من المتوقع

هنالك علاقة ضعيفة بين FEV1 من جهة و الأعراض و اضطراب نوعية حياة المريض من جهة أخرى. لذلك ولفهم و تقييم تأثير الداء الرئوي الانسدادي المزمن على المريض بشكلٍ دقيقٍ و أكثر شمولاً ، كان لا بدّ من مشاركة تقييم أعراض المريض مع نتائج اختبار وظائف الرئة (spirometry) و/أو خطر حدوث السورات الحادة . حيث أصدرت المبادرة العالمية للمرض الرئوي الانسدادي المزمن (GOLD) تصنيفاً جديداً في عام 2011 واعتمده كدليل لبدء العلاج المديد والمناسب ل COPD [6] .



يلخص الشكل التالي هذا التقييم المشترك .

الالتهاب الجهازي في COPD

هنالك الكثير من الأدلة على أن الاستجابة الالتهابية في COPD ليست مقتصرة على الرئتين . حيث يوجد العديد من العقابيل الجهازية للمرض والتي يُعتبر أن مردّها للالتهاب الجهازي . يملك مرضى COPD المستقرّين - بالمقارنة مع الأشخاص الأصحاء - مستوياتٍ مصليّة مرتفعةً بشكلٍ ملحوظٍ من البروتين الارتكاسي C (CRP)، الفيبرينوجين (fibrinogen)، عامل النخر الورمي- ألفا (TNF-a) ، الإندوثيلين-1 (endothelin-1) ، إنترلوكين - 6 (IL-6) ، و الكريات البيض الدورانية . [7] تقترح التراكيز الدموية المرتفعة من السيتوكينات الالتهابية عند مرضى COPD أن هنالك مستوىً مستمرًا من الالتهاب الجهازي.

منشأ الالتهاب الجهازي

يوجد العديد من النظريات حول الآلية المسؤولة عن حدوث الالتهاب الجهازي المرافق للداء الرئوي الانسدادي المزمن. دون وجود اجماع على النظرية أو مجموعة النظريات المفسرة.

النظرية الأولى :

تقترح إحدى الآليات المفترضة أن الحدّية الالتهابية تنشأ في الطرق الهوائية و البرانشيم الرئوي، و بعد ذلك تتسرب "spills over" إلى الدوران الجهازي [8] .

و بناءً على ذلك يمكن افتراض أن الالتهاب الجهازي يجب أن يرتبط بشكل مباشر مع الالتهاب الرئوي و هذا ما لم يتم إثباته . وعلى وجه التحديد لا يوجد علاقة ثابتة بين أعداد المعتدلات في القشع و أعداد المعتدلات في الدوران الجهازي أو الواسمات الحيوية الجهازية مثل البروتين الارتكاسي C (CRP) [9] .

النظرية الثانية :

من الآليات المفترضة الأخرى، أن سبب الالتهاب الجهازي هو دخان التبغ . تعتبر هذه النظرية مثيرةً للاهتمام حيث أنه من المعروف أن دخان التبغ متورط في أمراض التهابية جهازية أخرى كالتصلب العصيدي و الداء القلبي الإكليلي [10] .

أثبتت العديد من الدراسات وجود أدلة على التهاب مستمرٍ عند المدخنين السابقين [11] . و هذا يعني أن تدخين التبغ قد يتسبب في بدء الالتهاب وفي استمراره لدى مرضى COPD.

النظرية الثالثة :

من الممكن أيضاً أن تقود التغيرات الفيزيولوجية المرضية التي تحدث في رئتي مرضى COPD إلى التهابٍ جهازيّ . تشمل الحدّيات المتهمة نقص الأكسجة و فرط التمدد (النفخ) .

شاهد لدى مرضى COPD الخفيف الذين يختبرون نقص أكسجة ارتفاع في مستويات إنترلوكين - 6 (IL-6) المصلية [12] . هنالك أيضاً ترابط بين مستويات عامل النخر الورمي - ألفا (TNF-a) و درجة نقص الأكسجة لدى مرضى COPD [13] .

فرط التمدد (النفخ) هو أيضاً من الموجودات الشائعة لدى مرضى COPD و ينجم عن الانسداد المزمن في الطرق الهوائية . يمكن أن يقود فرط التمدد الديناميكي إلى ازدياد في التراكيز الجهازية لكل من عامل النخر الورمي - ألفا (TNF-a) و الإنترلوكين - 8 (IL-8) [14] ، و كذلك إنترلوكين - 6 (IL-6) و إنترلوكين - 1b (IL-1b) [15] .

النظرية الرابعة :

لقد اقترح أنّ الازدياد في الالتهاب الجهازى المُشاهد بالتزامن مع COPD ناجمٌ - في جزءٍ منه على الأقل - عن حديثة الشبخوخة الطبيعية .

تترافق الشبخوخة الطبيعية مع ازديادٍ خفيفٍ في الالتهاب الجهازى ، بما في ذلك إنتاج السيتوكينات مثل عامل النخر الورمى - ألفا (TNF-a) و الإنترلوكين - 6 (IL-6) [16] . وهناك أيضاً ازدياد في أكسيد النتريك و أنواع الأكسجين التفاعلية [17] .

النظرية الخامسة :

اقترحت إحدى النظريات أن الداء الرئوى الانسدادي المزمن يمكن أن يحرض إنتاج وسائط التهابية جهازية في أجزاء أخرى من الجسم كالعضلات الهيكلية و نقي العظم . جاء هذا الاعتقاد بعد أن وُجد أنّ مرضى COPD يملكون ازدياداً في الالتهاب الجهازى ، بما في ذلك إنتاج عامل النخر الورمى - ألفا (TNF-a) بعد التمارين الجسدية و ذلك عند مقارنتهم بمجموعة الأصحاء الشاهد [18].

يمكن للتدخين أو تلوث الهواء أن يحفز نقي العظم بشكلٍ مباشرٍ ، ما ينجم عنه تحريرٌ متسارعٌ للخلايا الناضجة و غير الناضجة [19].

الفيزيولوجيا المرضية للالتهاب الجهازى في COPD

يملك الالتهاب الجهازى المرافق للداء الرئوى الانسدادي المزمن العديدَ من الوسائط المختلفة . تشمل خلايا التهابية دورانية و وسائط التهابية مثل السيتوكينات .

الخلايا الالتهابية الدورانية :

من الحدثيات المكتملة في الاستجابة الالتهابية الجهازية هو تفعيل نقي العظم الذي ينجم عنه تحرير الكريات البيض إلى الدوران بما في ذلك المعتدلات ، الوحيدات/البالعات و اللمفاويات. يملك مرضى COPD العديد من الشذوذات في هذه الكريات البيض الدورانية و التي قد تؤثر على أعضاءٍ أخرى غير الرئتين ، و بالتالى تسهم في الالتهاب الجهازى المُشاهد لدى هؤلاء المرضى .

المعتدلات : تعتبر المعتدلات الدورانية مكوناً هاماً من دفاعات الثوي في الرئتين . لا تؤدي المعتدلات الدورانية وظيفتها بشكلٍ طبيعيٍ لدى مرضى COPD ، الأمر الذي يسهم في الحديثة الالتهابية الجهازية . تملك المعتدلات ازدياداً في الاستجابة الإنجابية الكيميائية ، ارتفاعاً في قدرتها على هضم النسيج الضام و تعبيراً زائداً لجزيئات الالتصاق على سطح الخلايا [20] .

اللمفاويات : تلعب اللمفاويات دوراً بارزاً في الالتهاب الجهازى في COPD . يملك مرضى COPD غير المدخنين أعداداً أكبر من اللمفاويات CD+8 من الأصحاء غير المدخنين [21] .

أظهرت الدراسات أنّ ارتفاع اللمفاويات CD+8 يترافق مع نسبة CD4/CD8 منخفضة من جهةٍ و درجة أعلى من انسداد الجريان الهوائى و انخفاض FEV1 من جهةٍ أخرى [22] .

ما زال من غير الواضح ما إذا كان هذا الشذوذ ينعكس في الدوران الجهازى .

الوحيدات/البالعات : تلعب البالعات دوراً في الاستجابة الالتهابية المسؤولة عن الفيزيولوجيا المرضية ل COPD .و بشكلٍ طبيعيٍ يتم حشد الوحيدات الجائلة في الدوران المحيطي إلى الرئتين حيث تنتضج إلى بالعات . أما في COPD فيحدث عدم ضبط لهذه الحديثة .

في الأحوال الطبيعية تملك البالعات عمراً نسيجياً يبلغ عدة أشهر . لدى المدخنين السابقين تبقى جسيمات التبغ ضمن البالعات السنخية لأكثر من سنتين بعد ترك التدخين ، ما يقترح أنّ البالعات في المدخنين تستمر بشكلٍ غير طبيعيٍ لفتراتٍ مطوّلةٍ [23].

الوسائط الالتهابية :

يملك مرضى COPD مستوياتٍ مرتفعةٍ من السيتوكينات في الدوران المحيطي . إنّ مكونات هذا الالتهاب الجهازية مسؤولة عن التظاهرات الجهازية ل COPD و تزيد من سوء الأمراض المرافقة .

1- انترلوكين - 6 (IL-6)

2- البروتين الارتفاعي C (CRP)

3- عامل النخر الورمي - ألفا (TNF-a)

البروتين الارتفاعي C (CRP) هو أحد بروتينات الطور الحاد والتي يتغير تركيزها أكثر من 25% زيادة أو نقصاناً في الحالات الالتهابية الحادة أو المزمنة ، الأورام ، حالات الشدة التي ترافق الانتان ، الأذيات ، الجراحة ، الرضوض وحالات نخر الأنسجة الأخرى .

تم اكتشافه من قبل (Francis و Tillett) عام 1930 [24] كمادة موجودة في مصل المرضى المصابين بالتهاب حاد بالعقديات الرئوية وقد استمد اسمه منها وتحديداً من عديد السكاريد C في العقديات الرئوية حيث يستطيع الارتباط به وترسيبه و ليس له علاقة بالبروتين C أو البيبتيد - C [25].

ينتمي CRP إلى عائلة بروتينات مقاومة للتغيير تسمى Pentraxins وتعرف ببروتينات التعرف المناعي وتتبع لعائلة اللستين وتمتاز برابطة الكالسيوم والتماكب الشعاعي لخمس جزيئات مشكلة حلقة ذات مركز [26] العمر النصفى لل CRP هو 19 ساعة ويرتفع في المصل بعد 6 ساعات والتركيز الطبيعي له في المصل : 0 - 6 مغ/لتر .

يقترح الارتفاع الكبير في CRP التهاباً هاماً من الناحية السريرية ، و بالمقابل يساعد عدم وجود ارتفاع كبير في CRP في استبعاد الخمج/الالتهاب . يمكن أن يساعد القياس المتسلسل ل CRP في إعطاء تقييم دقيق للتبدلات الالتهابية كاستجابة للعلاج .

كان يعتقد أن CRP ينتج من قبل الكبد وبعده يطرح في الدم، لكن الدراسات الحديثة أظهرت مستويات معتبرة منه في الأنسجة الأخرى ، كجدران الأوعية الدموية والخلايا العضلية الملساء للشرايين الإكليلية حيث يفترض أن يكون بالشكل الجزيئي m (mCRP) بينما البروتين الخامس p (pCRP) يوجد بشكل مسيطر في البلازما [27] .

تبدأ سلسلة اصطناع ال CRP من السيتوكينات التي تقوم بتفعيل الخلايا الكبدية من خلال مستقبلات لها وتقوم بتفعيل سبل متنوعة مؤدية إلى إزفاء (translocation) عوامل نسخ مختلفة على مورثة ال CRP المفعلة ونتاج ال CRP. أما بالنسبة لل CRP المكون في باقي الأنسجة فهو عبارة عن استجابة موضعية للسيتوكينات الالتهابية [28].

الحالات التي يرتفع فيها تركيز CRP المصلي [29]

- 1- الانتانات (الجرثومية والفيروسية والفطرية) .
- 2- النخر والتموت النسيجي .
- 3- احتشاء العضلة القلبية الحاد.
- 4- الأدوية النهائية الطبيعية (COPD ، الداء الرئوي ، الحمى الرئوية ، الالتهابات المفصلية سلبية المصل ، التهابات الأوعية).
- 5- أمراض الأمعاء الالتهابية (داء كرون ، التهاب الكولون القرصي).
- 6- الأورام الخبيثة والابيضاضات الدموية .
- 7- في الحروق والرضوض .
- 8- رفض الطعوم (الكلية أو النقي) .

أهمية البحث وأهدافه:

أهمية البحث :

يعدّ الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) سبباً رئيسياً للمراضة المزمنة و للوفيات عالمياً ، فهو مسؤول عن أكثر من ثلاثة ملايين حالة وفاة سنوياً حول العالم .
يعتبر الالتهاب الجهازى من أهم المظاهر المميزة للمرض .
و هناك ازدياداً في الاهتمام بتحديد الدور الذي تلعبه واسمات الالتهاب الجهازى عند مرضى COPD ، حيث أنه من الممكن أن يكون لها استخدامات مفيدة في تقييم خطر السورات الحادة ، مراقبة ترقي المرض وكذلك في اختيار العلاجات المناسبة .

البروتين الارتكاسى C (CRP) هو واسمٌ للالتهاب الجهازى يتمُّ اصطناعه في الخلية الكبدية . و يعتبر قياس تركيز CRP المصلي اختباراً سهلاً ، سريعاً ، وقليل الكلفة نسبياً . ومن هنا كانت أهميته في دراستنا .

أهداف البحث :

- تحديد مستوى CRP المصلي عند مجموعة من مرضى COPD في حالة الاستقرار ، و كذلك عند مجموعة من الأصحاء (الشاهد) ، و مقارنة النتائج بين المجموعتين .

- دراسة العلاقة بين مستوى CRP المصلي عند المرضى و مجموعة من الخصائص الديموغرافية و السريرية :

- التدخين
- شدة الانسداد الرئوي (نسبة FEV₁ من القيمة المتوقعة)
- عدد السورات الحادة في العام السابق
- شدة الزلة التنفسية وفقاً ل (mMRC)
- شدة تأثير أعراض المرض على المريض وفقاً لاستبيان (CAT)
- تصنيف COPD حسب GOLD₂₀₁₁
- استخدام الستيروئيدات الإنشاقية.

عينة البحث :

شمل هذا البحث مجموعتين من الأفراد :

- 1- مجموعة الحالة (case group) (مجموعة المرضى) : المرضى المُشخَّص لهم COPD وفقاً لمعايير المبادرة العالمية لأمراض الرئة المزمنة (GOLD)
- 2- مجموعة الشاهد (control group) : الأشخاص الأصحاء من نفس الفئة العمرية للمرضى ، غير المصابين بالداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) أو أية أمراض صدرية أخرى ، و المدخنين أقل من 5 باكيت / سنة

معايير الإدخال في الدراسة :

- المرضى بعمر $40 \leq$ سنة والمدخنين < 10 باكيت سنة
- المرضى المشخصين باختبار وظيفة الرئة منذ سنة على الأقل
- المرضى المستقرين أي عدم وجود سيرة حادة لـ COPD مؤخراً (على الأقل 4 أسابيع)

معايير الاستبعاد من الدراسة :

- مرضى الربو (انسداد عكوس هام بالطرق الهوائية باختبار وظيفة الرئة - spirometry -) .
- وجود آفات صدرية مرافقة كالرياح الصدرية أو انصباب الجنب ، أو وجود أمراض رئوية مزمنة أخرى قيد العلاج أو التشخيص
- عدم القدرة على إجراء وظائف الرئة أو وجود مضاد استتباب :
- قصور قلب متقدم
- ضعف عضلي شديد
- احتشاء عضلة قلبية أو خناق صدر غير مستقر منذ أقل من شهر
- الحالات المشخَّص لها أي نوع من الخباثات خلال السنوات الخمسة السابقة .
- وجود مرض التهابي مزمن (التهاب أوعية ، التهاب مفاصل ، التهاب أمعاء ،... الخ) .
- الحالات الأخرى التي ترفع قيم الـ CRP في المصل (احتشاء العضلة القلبية ، الحروق ، الرضوض ، رفض الطعوم ، جراحة حديثة) .
- عدم الموافقة أو رفض الدخول في البحث .
- وجود انتانات حادة تنفسية أو غيرها.

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 140 شخص:

100 مريض بتشخيص COPD (مجموعة الحالة) و 40 شخص من مجموعة المقارنة (مجموعة الشاهد)

طرائق البحث ومواده:

- تصميم البحث : دراسة حالة - شاهد (case - control study) .
- مكان البحث : قسم الأمراض الصدرية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية .
- مدة البحث : سنة كاملة ، في الفترة الممتدة ما بين آذار 2017 - آذار 2018 .

خضع جميع المشاركين في البحث لتقييم سريري، مخبري، و شعاعي تضمن :

1- أخذ قصة مرضية مفصلة و تسجيل المعلومات المتعلقة بما يلي :

- العمر .

- الجنس .

- حالة التدخين ، و تم تقسيم المرضى إلى 3 فئات :

(1) غير مدخن (never –smoker)

(2) مدخن حالي (current smoker)

(3) مدخن سابق (ex-smoker) : المدخن الذي أقلع عن التدخين منذ 12 شهر على الأقل .

تم تقدير كمية التدخين بوحدة (باكيت/سنة).

- الأدوية المستخدمة لعلاج COPD .

- عدد السوربات الحادة خلال العام الفائت.

- ملء استبيان CAT .

2- تقييم شعاعي :

CXR : صورة بسيطة خلقية - أمامية للصدر لاستبعاد أي آفة صدرية

3- اختبار قياس التنفس (spirometry):

تم وضع تشخيص الداء الرئوي الانسدادي المزمن عند المرضى وفقاً للمبادئ التوجيهية للمبادرة العالمية لأمراض الرئة الانسدادية (GOLD) .

حيث خضع جميع المشاركين في هذا البحث (المرضى و مجموعة الشاهد) لاختبار وظائف الرئة باستخدام

جهاز spirometry .

تم تسجيل القياسات التالية :

- السعة الحيوية القسرية (FVC) .

- الحجم الزفيري الأقصى في الثانية الأولى (FEV1) .

- علاقة تفنو (FEV1/FVC) : و تعتبر مشخصة لانسداد الجريان الهوائي في حال كانت النسبة

> 70 % (بعد اعطاء الموسع القصي) .

تم تصنيف المرضى حسب شدة انسداد الجريان الهوائي بالاعتماد على نسبة FEV₁ من القيمة المتوقعة إلى

4 فئات .

تم تصنيف المرضى حسب خطورة المرض (تصنيف GOLD₂₀₁₁) [12] إلى 4 مجموعات .

4-التقييم المخبري :

تم سحب عينات صيامية من الدم المحيطي لجميع المشاركين في هذا البحث (تقريباً 10 مل) و قياس مستوى

CRP باستخدام جهاز تحليل آلي من نوع (Mindray) مع أدنى حد للكشف (0.5 مغ/ل) .

قمنا باستخدام قيمة حدية ل CRP تفصل بين القيم المصلية الطبيعية و القيم المرتفعة ل CRP و هي 4.5

مغ/لتر و التي تشكل القيمة المئينية الخامسة و التسعون (95th percentile) لقيم CRP عند الأصحاء .

الطرق الإحصائية المتبعة :

- إحصاء وصفي **Description Statistical**
- مقاييس النزعة المركزية (**Central Tendency**)
- مقاييس التشتت (**Measures of dispersion**)
- التكرارات (**Frequencies**)
- النسب المئوية (**Percentile Values**)
- **2- إحصاء استدلالي Inferential Statistical** بالاعتماد على قوانين الإحصاء
- اختبار **Independent T student** لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين.
- معامل الارتباط (**Spearman correlation**) لدراسة العلاقة بين متغيرين رتبيين.
- اختبار (**chi-square**) لدراسة العلاقات بين المتغيرات الكيفية.
- تعتبر النتائج هامة احصائياً مع $p\text{-value} < 5\%$
- اعتماد البرنامج **IBM SPSS statistics** لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج.

النتائج والمناقشة:

النتائج :

- شملت عينة الدراسة 140 مريض ممن راجعوا عيادة الأمراض الصدرية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة ما بين (أذار-2017 إلى آذار 2018) موزعين إلى :
- 100 مريض COPD (68 ذكور، 32 اناث) (مشخصين بوظائف الرئة $FEV1/FVC < 70\%$ مع تدخين أكثر من 10 باكيت - السنة .
- 40 شاهد (13 ذكور، 27 اناث) (ليس لديهم أمراض رئوية مع وظيفة رئة طبيعية ومدخنين أقل من 5 باكيت - السنة .
- بلغ متوسط عمر مرضى COPD في عينة البحث : 60 سنة، تراوحت أعمار المرضى ما بين 42 - 89 سنة .
- بلغ متوسط عمر مجموعة الشاهد في عينة البحث : 45 سنة . تراوحت أعمار المرضى ما بين 40 - 80 سنة.
- بلغ عدد الذكور في مجموعة المرضى 68 مريضاً بنسبة 68% ، و بلغ عدد الإناث 32 مريضاً بنسبة 32% .
- بلغ عدد الذكور في مجموعة الشاهد 13 بنسبة 13% . و بلغ عدد الإناث 27 بنسبة 27% .
- بلغ متوسط كمية التدخين عند مرضى COPD : 40 باكيت - سنة
- بلغ متوسط كمية التدخين عند مجموعة الشاهد : 3 باكيت - سنة.
- امتلاك مرضى COPD متوسط FEV1 ، متوسط FVC أخفض من مجموعة الشاهد بفارق هام من الناحية الإحصائية.

- الأمراض المرافقة لدى أفراد البحث :

مجموعة المرضى : كان لدينا 26 مريض لديهم ارتفاع توتر شرياني و 21 مريض لديهم داء سكري و 6 مرضى لديهم سوابق قلبية .

مجموعة الشاهد : كان لدينا 3 شاهد لديهم ارتفاع توتر شرياني و 6 لديهم داء سكري .
يوضح الجدول التالي التوزيع حسب الصفات الديموغرافية لأفراد البحث.

	الحالات	الشواهد	p-value
العدد	100	40	
الجنس (M/F)	(68/32)	(13/27)	0.001
العمر (سنة) Median	60[42-89]	45[40-80]	0.001
كمية التدخين (باكيت)	40 (0-150)	3 (1-5)	0.001
FEV1(%)	51 (15-97)	86 (75-100)	0.0001
FVC(%)	67 (23-93)	77 (66-90)	
الامراض المرافقة			
الضغط	26	3	0.01
السكري	21	6	0.4
سوابق قلبية	6	0	0.1

جدول توزيع مرضى الدراسة حسب حالة التدخين ، شدة COPD، عدد السورات الحادة ، درجة mMRC ، اختبار CAT ، تصنيف GOLD2011 ، استخدام الستيروئيدات القشرية الانشاقية		
النسبة المئوية	عدد الحالات	حالة التدخين
5%	5	غير مدخن
15%	15	مدخن سابق
80%	80	مدخن حالي
النسبة المئوية	عدد الحالات	شدة المرض
19%	19	FEV1 ≥ 80% خفيفة
33%	33	(50% ≤ FEV1 < 80%) متوسطة
31%	31	(30% ≤ FEV1 < 50%) شديدة
17%	17	FEV1 < 30% شديدة جداً
النسبة المئوية	عدد الحالات	عدد السورات الحادة
52%	52	0-1 سورة بالسنة
48%	48	≤ 2 سورة بالسنة
النسبة المئوية	عدد الحالات	نتيجة اختبار CAT
44%	44	0-10 نقطة
9%	9	11-20 نقطة
32%	32	21-30 نقطة
5%	15	31-40 نقطة

النسبة المئوية	عدد الحالات	شدة الزلة التنفسية mMRC
15%	15	0
29%	29	1
21%	21	2
20%	20	3
15%	15	4
النسبة المئوية	عدد الحالات	تصنيف GOLD الحديث
21%	21	A
31%	31	B
23%	23	C
25%	25	D
	عدد الحالات	استخدام الستيروئيدات الانشاقية
44%	44	استخدام ICS
56%	56	لا استخدام ICS

يوضح الجدول (6) نتائج CRP لدى أفراد البحث

جدول (3) نتائج CRP لدى أفراد البحث				
P-value	الانحراف المعياري	Mean CRP	عدد الحالات	
0.0001	1.42	3.78	100	مرضى COPD
	0.86	1.08	40	مجموعة الشاهد

كانت مستويات CRP أعلى عند المرضى (44مريض مع قيمة CRP مرتفع أي بنسبة 44%) بالمقارنة مع الشاهد (مريضين مع قيمة CRP مرتفع أي بنسبة 2%) ، ومتوسط قيمة CRP عند عينة المرضى أعلى منها عند الشاهد والفرق كان هاماً من الناحية الإحصائية (P = 0.0001)

يوضح الجدول (4) العلاقة بين CRP ونتائج اختبار وظائف الرئة

جدول (٤) العلاقة بين CRP ونتائج اختبار وظائف الرئة		
P- value	r	اختبار وظيفة الرئة
0.0001	- 0.6	FEV1
	-0.4	FVC
	-0.7	FEV1\FVC

يوضح الجدول السابق أن قيمة ال $p\text{-value} = 0.0001$ وبالتالي الفرق ذو أهمية إحصائية ويمكن القول هناك علاقة عكسية هامة بين نسبة FEV1 وقيمة ال CRP المصلي ، بين نسبة FVC و قيمة ال CRP ، وبين علاقة التنفؤ و قيمة CRP المصلي .

يوضح الجدول (5) العلاقة بين CRP وشدة الزلة التنفسية mMRC

جدول (٥) العلاقة بين CRP وشدة الزلة التنفسية mMRC			
P- value	r	عدد المرضى	شدة الزلة التنفسية mMRC
0.006	0.2	15	0
		29	1
		21	2
		20	3
		15	4
		100	المجموع

تمت دراسة العلاقة بين ال CRP المصلي وشدة الزلة التنفسية باستخدام معامل الارتباط وبلغت قيمة معامل الارتباط $r = 0.2$ مع $p\text{-value} = 0.006$ وبالتالي وجود علاقة ارتباط إيجابية جيدة أي مع ارتفاع قيمة ال CRP المصلي تزداد عدد نقاط mMRC وبالتالي زيادة شدة الزلة التنفسية ،

يوضح الجدول (6) العلاقة بين CRP وعدد السورات الحادة

جدول (٦) العلاقة بين CRP وعدد السورات الحادة			
P-value	r	عدد الحالات	عدد السورات
0.0001	0.5	52	0-1 سورة\السنة
		48	≤ 2 سورة \السنة
		100	المجموع

تمت دراسة العلاقة بين ال CRP المصلي وعدد السورات الحادة باستخدام معامل الارتباط $p\text{-value} = 0.0001$. وبالتالي وجود علاقة ارتباط إيجابية جيدة بين المتغيرين المدروسين .

أي مع ارتفاع قيمة الـ CRP المصلي تزداد عدد السورات الحادة مع وجود فارق ذو قيمة إحصائية هامة جداً .
يوضح الجدول (7) العلاقة بين CRP واختبار الـ CAT

جدول (7) العلاقة بين CRP واختبار الـ CAT			
P- value	r	عدد الحالات	نتيجة CAT
0.008	0.2	44	0 - 10
		9	11 - 20
		32	21 - 30
		15	31 - 40
		100	المجموع

تمت دراسة العلاقة بين الـ CRP المصلي ونتيجة CAT باستخدام معامل الارتباط وبلغت قيمة $r = 0.2$ مع $p\text{-value} = 0.008$

وبالتالي هناك علاقة ايجابية قوية بين شدة تأثير المرض على حياة المريض المقاسة باستبيان CAT وقيمة CRP المصلي عند مرضى الـ COPD (كلما زاد تركيز CRP تزداد نقاط CAT أي تزداد شدة تأثير المرض على الحياة اليومية).

يوضح الجدول (8) العلاقة بين CRP وتصنيف المرضى حسب GOLD2011

جدول (8) العلاقة بين CRP وتصنيف المرضى حسب GOLD2011					
P- value	Group D	Group C	Group B	Group A	نتيجة CRP
0.04	17	15	10	4	مرتفع
	8	8	21	17	طبيعي
	25	23	31	21	العدد الكلي

نلاحظ من الجدول السابق أن غالبية مرضى COPD مع تركيز CRP مرتفع (69.5%) من المجموعتين C.D ، في حين أن غالبية المرضى مع تركيز CRP طبيعي (70.3%) من المجموعتين A.B قيمة $p\text{-value}$ أقل من 0.05 وبالتالي الفرق هام من الناحية الاحصائية .

أي يوجد علاقة ايجابية قوية بين خطورة المرض حسب تصنيف GOLD2011 وتركيز CRP (كلما ارتفع التصنيف كلما زاد تركيز CRP).

يوضح الجدول (9) العلاقة بين CRP واستخدام الستيروئيدات القشرية الانشاقية ICS

جدول (9) العلاقة بين CRP واستخدام الستيروئيدات القشرية الانشاقية ICS					
P-value	العدد الكلي	لا استخدام ICS	استخدام ICS	نتيجة CRP	
0.01	45 مريض	31	14	العدد	مرتفع
	45%	31%	14%	النسبة المئوية	
	55 مريض	25	30	العدد	طبيعي
	55%	25%	30%	النسبة المئوية	

نلاحظ من الجدول (9) أن غالبية مرضى COPD مع تركيز CRP مرتفع (68.8%) لا يستخدمون ICS في حين غالبية المرضى ذو تركيز CRP الطبيعي (55%) يستخدمون الستيروئيدات القشرية الانشاقية ICS . قيمة p-value أقل من 0.05 وبالتالي الفرق هام من الناحية الاحصائية ويمكن القول بترافق استخدام الستيروئيدات القشرية الانشاقية ICS مع مستويات مصلية أخفض من CRP .

المناقشة و المقارنة بالدراسات العالمية :

حتى الآن لا يوجد واسم حيوي نوعي مثالي بمقدوره أن يعكس حالة الالتهاب الجهازى في الداء الرئوي الانسدادي المزمن .

بالرغم من أن CRP المصلي ليس نوعياً ل COPD ، إلا أنه قد دُرِسَ بشكلٍ مكثّفٍ كواسم حيوي جزئي في الحالة المستقرة و كذلك في السورات الحادة لهذا المرض، و يبقى CRP من أكثر الواسمات الحيوية الجزئية المقاسة شيوعاً و الأقل كلفةً في الممارسة السريرية الروتينية .

إنّ الهدف الرئيسي من هذا البحث هو تحديد العلاقة بين المستوى المصلي ل CRP و الخصائص الوظيفية ، السريرية ، و المخبرية التي تحدّد خطورة COPD.

بلغ متوسط تركيز CRP المصلي لدى مرضى COPD في دراستنا 3.78 مغ/ل ، و هو قريب من نتائج الدراسات العالمية فقد بلغ تركيز CRP في دراسة (Lin et al) [30] عام 2016 في الصين 3.89 مغ/ل ، وفي دراسة (Silva et al) [31] عام 2015 في البرازيل 3.2 مغ/ل . في حين أشارت دراسة (Mullerova et al) [32] عام 2006 في أمريكا إلى تركيز 5 مغ/ل . وفي دراسة (Ghobadi et al) [33] عام 2015 في إيران بلغ 4.86 مغ/ل.

أظهرت نتائج دراستنا أن مرضى COPD في حالة الاستقرار يملكون تركيزاً مصلياً من CRP أعلى من الأصحاء بنسبة 44% بالنسبة للمرضى مقابل 2% بالنسبة للشاهد حيث كان $p < 0.05$ هام إحصائياً و تتفق نتيجة دراستنا هذه مع معظم الدراسات العالمية المنشورة في هذا المجال (الصينية والأمريكية والإيرانية).

لم يجد (Silva et al) في دراسته البرازيلية فرقاً في التركيز المصلي ل CRP بين مرضى COPD و الأصحاء ، حيث تم استبعاد المرضى مع أشيع الأمراض المرافقة المرتبطة بالالتهاب المزمن كالأمراض القلبية الوعائية، الداء السكري ، و المدخنين الحاليين من تلك الدراسة .

أظهرت دراستنا وجود علاقة هامة إحصائياً بين تركيز CRP المصلي و كمية التدخين عند مرضى COPD , $P= 0.0001$ هام إحصائياً" و تتفق بذلك مع دراسة (Lin et al) الصينية. بينما لم تظهر دراسة (Mullerova et al) الأمريكية وجود هذه العلاقة بينهما .

تم تقييم شدة الزلة التنفسية عند مرضى COPD في دراستنا باستخدام سلم mMRC ، أظهرت النتائج وجود علاقة هامة إحصائياً بين شدة الزلة التنفسية و تركيز CRP المصلي ($r= 0.2, P=0.006$) ، و تتفق بذلك مع الدراسة الصينية (Lin et al) بينما لم تجد الدراسة الإيرانية (Ghobadi et al) مثل هذه العلاقة .

تم تقييم تأثير المرض على الحياة اليومية عند مرضى COPD في دراستنا باستخدام استبيان CAT. أظهرت النتائج وجود علاقة هامة إحصائياً بين نتائج CAT و تركيز CRP المصلي ($r= 0.2, P=0.008$) ، حيث تزداد شدة تأثير المرض على حياة المريض (يزداد نقاط CAT) مع ارتفاع التراكيز المصلية ل CRP . تتفق بذلك مع دراسة (Lin et al) الصينية ودراسة (Silva et al) البرازيلية ودراسة (Ghobadi et al) الإيرانية .

أظهرت نتائج دراستنا وجود علاقة بين تركيز CRP المصلي و تواتر السورات الحادة في العام السابق ($r=0.5, P=0.0001$). و تتفق بذلك مع دراسة (Lin et al) الصينية ، بينما لم تُظهر دراسة (Mullerova et al) الأمريكية مثل هذه العلاقة ، كذلك لم تظهر دراسة (Silva et al) البرازيلية مثل هذه العلاقة و فسروا ذلك بقلة عدد المرضى مع سورتين على الأقل في العام السابق .

أظهرت نتائج دراستنا وجود علاقة بين تركيز CRP المصلي و نتائج اختبار وظائف الرئة . حيث كانت العلاقة عكسية بين تركيز CRP في المصل و نسبة FEV1 من القيمة المتوقعة ($P=0.0001$) = هام إحصائياً" وكذلك مع نسبة FVC من القيمة المتوقعة ($P=0.0001$) .

إنّ نتائج الدراسات العالمية حول العلاقة بين مستوى CRP المصلي و وظائف الرئة ليست موحدة . تتفق دراسة (Lin et al) الصينية مع نتائج دراستنا .لم تجد دراسة (Ghobadi et al) الإيرانية أي ترابط بين تركيز CRP و وظائف الرئة . و تم تعليل ذلك بأنه في رأيهم ، CRP لا يعكس بدقة جميع التظاهرات الرئوية و خارج الرئوية للمرض . كذلك لم تُظهر دراسة (Mullerova et al) الأمريكية وجود علاقة بين CRP و FEV1 ، ربما لأنها اقتصرت على مرضى COPD المتوسط و الشديد و من الممكن للمجال الضيق ل FEV1 أن يفشل في إظهار الترافق .

وجد (Silva et al) في دراسته البرازيلية علاقة بين CRP و FVC حيث وجد أنه مع تراجع الالتهاب الجازي تتحسن وظائف الرئة، و مع اشتداد الالتهاب الجهازى تتدهور وظائف الرئة و يتفق ذلك مع دراستنا . من الممكن أن الآلية المسؤولة عن الالتهاب المزمن تعزز تقاصر القسم الطرفي (telomere) و الذي يقود بدوره إلى شيخوخة في الخلايا السنخية و البطانية (برازيلية) . بالإضافة لذلك ، يحرض الالتهاب الجهازى سوء وظيفة بطانية ينجم عنه ارتشاح في الأوعية الدموية الرئوية و تخرب في النسيج الرئوي .

أظهرت نتائج دراستنا وجود علاقة بين تركيز CRP المصلي و تصنيف المرضى حسب نظام GOLD2011 ($P=0.04$) ، هام إحصائياً". تتفق بذلك مع دراسة (Lin et al) الصينية. لم تظهر دراسة (Silva et al) البرازيلية هذه العلاقة و تم تفسير النتائج بقلة عدة المرضى.

أظهرت نتائج دراستنا وجود علاقة بين تركيز CRP المصلي و استخدام الستيروئيدات القشرية الإنشاقية ((ICS), P= 0.01) هام من الناحية الإحصائية . وتتفق دراسة (Mullerova et al) الأمريكية مع دراستنا ، حيث كان مستوى CRP أخفض عند مرضى COPD المستخدمين ل ICS بالمقارنة مع غير المستخدمين بينما لم تظهر دراسة (Silva et al) البرازيلية وجود علاقة بين CRP و استخدام ICS .
من الهام إجراء بحث على أعداد أكبر من مرضى COPD المعالجين ب ICS أو الموقوف لديهم ICS لتحديد ما إذا كان التغير في عدد السورات الحادة و نوعية الحياة يتوافق مع التغير في تركيز CRP المصلي

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات :

- 1-يملك مرضى COPD تركيزاً من CRP في المصل أعلى من الأصحاء .
- 2-هناك علاقة ايجابية هامة بين تركيز CRP المصلي و شدة الزلة التنفسية لدى مرضى COPD عند قياسها على سلم mMRC .
- 3-يوجد علاقة ايجابية هامة بين تركيز CRP المصلي و تأثير المرض على الحياة اليومية لمرضى COPD عند تقييمه باستبيان CAT .
- 4-تترافق التراكيز المصلية المرتفعة من CRP مع عدد أكبر من السورات الحادة في العام السابق .
- 5-هناك علاقة عكسية بين التركيز المصلي ل CRP عند مرضى COPD و نتائج اختبار وظائف الرئة (FEV₁ و FVC) .
- 6-يوجد علاقة بين التركيز المصلي ل CRP و تصنيف مرضى COPD حسب نظام GOLD₂₀₁₁ .
- 7-يترافق استخدام الستيروئيدات القشرية الإنشاقية مع تراكيز CRP مصلية أخفض .
- 8-بناءً على النتائج السابقة يمكن اعتبار CRP واسماً للالتهاب الجهازى في COPD و قادراً على تحديد خطورة المرض.

التوصيات :

- 1-في الممارسة السريرية حالياً ، يتم طلب تحليل CRP المصلي في حالة السورات الحادة ل COPD ، إنَّ نتائج دراستنا تقترح إجراء قياس CRP المصلي - باعتباره تحليل سريع و غير مكلف نسبياً - لمرضى COPD المستقرين ، و ذلك نظراً للعلاقة الهامة بين تراكيزه المصلية و شدة المرض و ترقية.
- 2-على الرغم من أهمية المستوى المصلي المرتفع لل CRP عند مرضى ال COPD، الا أنه لايمكن الركون إليه بمعزل عن المعطيات السريرية والوظيفية الأخرى .
- 3-إجراء دراسات محلية مستقبلاً" أوسع وبعده مرضى أكبر حول أهمية الCRP في تحديد انذار مرض ال COPD واتخاذ التدابير والعلاجات المناسبة والباكرة للحد من خطر ترقية .
- 4-إجراء دراسات محلية مستقبلاً" تدرس العلاقة بين الأمراض المرافقة المختلفة والمستوى المصلي المرتفع للCRP وبالتالي علاقته بشدة الالتهاب الجهازى عند هؤلاء المرضى.

المراجع :

- 1- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*; Bethesda, MD, USA: GOLD, 2016.
- 2- Epidemiology of COPD , *European Respiratory Review*, C. Raheison, P-O Girodet 18: 2009, 213-221 ,
- 3 - LAMPRECHT B , MCBURNIE MA, VOLLMER WM , et al .*COPD in never smokers : results from the population – based burden of obstructive lung disease study* . Chest 139: 2011;752-63
- 4 - MILLER MR , HANKISON J , BRUSASCO V et al . *Standardisation of spirometry* . Eur Respir J 26: 2005 ;319-38.
- 5 - ENRIGHT RL, CONNETT JE, BAILEY WC: *The FEV1/FEV6 predicts lung function decline in adult smokers*. Respir Med 96: 2002; 444-449.
- 6 - Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). *Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD*. Bethesda, MD, USA: GOLD, 2011
- 7- KOUTSOKERA A, STOLZ D, LOUKIDES S, KOSTIKAS K. *Systemic biomarkers in exacerbations of COPD: the evolving clinical challenge*. Chest. 141(2): 2012;396–405.
- 8 - AGUSTI AG, NOGUERA A, SAULEDA J, SALA E, PONS J, BUSQUETS X. *Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J. 2003;21(2):347–60.
- 9 - SINGH D, EDWARDS L, TAL-SINGER R, RENNARD S. *Sputum neutrophils as a biomarker in COPD: findings from the ECLIPSE study*. Respir Res. 11: 2010;77.
- 10 - HANSSON GK. *Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease*. N Engl J Med. 352(16): 2005;1685–95.
- 11 - VERNOOY JH, KUCUKAYCAN M, JACOBS JA, CHAVANNES NH, BUURMAN WA, DENTENER MA, et al. *Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum*. Am J Respir Crit Care Med. 166(9): 2002;1218–24.
- 12 - SABIT R, THOMAS P, SHALE DJ, COLLINS P, LINNANE SJ. *The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD*. Chest. 138(1): 2010;47–51.
- 13 - TAKABATAKE N, NAKAMURA H, ABE S, INOUE S, HINO T, SAITO H, et al. *The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med. 161(4 Pt 1): 2000;1179–84.
- 14-PINI L, VALSECCHI A, BONI E, GUERINI M, TANTUCCI C. *Acute dynamic hyperinflation and systemic inflammation in stable COPD patients*. Am J Respir Crit Care Med. 181: 2010;A2907 .
- 15- VASSILAKOPOULOS T, KATSAOUNOU P, KARATZA MH, KOLLINTZA A, ZAKYNTHINOS S, ROUSSOS C. *Strenuous resistive breathing induces plasma cytokines: role of antioxidants and monocytes*. Am J Respir Crit Care Med. 166(12 Pt 1): 2002;1572–8.
- 16 - SHARMA G, HANANIA NA, SHIM YM. *The aging immune system and its relationship to the development of chronic obstructive pulmonary disease*. Proc Am Thorac Soc. 2009;6(7): 573–80.
- 17 -ITO K, BARNES PJ. *COPD as a disease of accelerated lung aging*. Chest. 135(1): 2009;173–80.
- 18 - RABINOVICH RA, FIGUERAS M, ARDITE E, CARBO N, TROOSTERS T, FILELLA X, et al. *Increased tumour necrosis factor-alpha plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients*. Eur Respir J. 21(5): 2003;789–94.

- 19 - TERASHIMA T, WIGGS B, ENGLISH D, HOGG JC, van Eeden SF. *The effect of cigarette smoking on the bone marrow. Am J Respir Crit Care Med.* 155(3): 1997; 1021–6.
- 20 - NOGUERA A, BATLE S, MIRALLES C, IGLESIAS J, BUSQUETS X, MACNEE W, et al. *Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax.* 56(6): 2001;432–7 .
- 21 - DE JONG JW, VAN DER BELT-GRITTER B, KOETER GH, POSTMA DS. *Peripheral blood lymphocyte cell subsets in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: association with smoking, IgE and lung function. Respir Med.* 91(2): 1997;67–76.
- 22 - DOMAGALA-KULAWIK J, HOSER G, DABROWSKA M, CHAZAN R. *Increased proportion of Fas positive CD 8+ cells in peripheral blood of patients with COPD. Respir Med.* 101(6): 2007;1338–43.
- 23 - TRAVES SL, SMITH SJ, BARNES PJ, DONNELLY LE. *Specific CXC but not CC chemokines cause elevated monocyte migration in COPD: a role for CXCR2. J Leukoc Biol.* 76(2): 2004;441–50.
- 24 - WILLIAMSON MA, SNYDER LM, WALLACH JB. *Wallach's interpretation of diagnostic tests. 9th ed.* Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2011.
- 25 - CASAS JP, SHAH T, HINGORANI AD, DANESH J, PEPYS MB. *C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. J Intern Med.* Oct. 264(4): 2008,. 295-314.
- 26 - DEVARAJ S, SINGH U , JIALAL I. *Human C-reactive protein and the metabolic syndrome . Curr Opin Lipidol.* 20(3); 2009 Jun. 182-9.
- 27 - MCPHERSON RA, MATHEW R, PINCUS MR, HENRY, S *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 22 nd ed.* Elsevier Saunders: Philadelphia:2011. 254-5.
- 28 - MARIO.D.N; MITCHELL . S.E; DANIEL.A.G; PUNECTPAL.S; FRANCESCA. P;AUREL.P-W. *Role of C-reactive protein in cerebrovascular disease . Expert Rev Cardiovasc Ther.*2011;9(12): 1565-1584. Medscape Pulmonary Medicine
- 29 - BURRIS CA, ASH WOOD ER, BURNS DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 1633: 2006. 962-967.*
- 30 - YI-HUA LIN, WAN-YU WANG, SU-XIAN HU, YONG-HONG SHI. *Serum C-reactive protein level in COPD patients stratified according to GOLD 2011 grading classification . Pak J Med Sci* 2016 Vol. 32 No. 6.
- 31 - DENISE ROSSATO SILVA , MARCELO BASSO GAZZANA , MARLI MARIA KNORST . *C-reactive protein levels in stable COPD patients: a case-control study . International Journal of COPD* 2015;10 1719–1725
- 32 - V M PINTO-PLATA, H MULLEROVA, J F TOSO, M FEUDJO-TEPIE, J B SORIANO, R S VESSEY, B R CELLI . *C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. Thorax* 61: 2006;23–28.
- 33 - HASSAN GHOBADI , NASRIN FOULADI , KATRIN BEUKAGHAZADEH , KHALIL ANSARIN . *Association of High Sensitive CRP Level and COPD Assessment Test Scores with Clinically Important Predictive Outcomes in Stable COPD Patients . Tanaffos* 14(1): 2015; 34-41.