

C-reactive Protein Is a Predictor of Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients

Dr. Anan Layka*

(Received 1 / 11 / 2017. Accepted 18 / 12 / 2017)

□ ABSTRACT □

objective: to establish and examined associations of C-reactive protein (CRP) levels that would predict increased overall and cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease

. Methods. A cohort of 58 prevalent hemodialysis patients treated at teshreen University Hospital, was eligible for the study. CRP, albumin , creatinin ,urea and hemoglobin , measurements were performed for two consecutive months.

. During the one-year follow-up, 12 patients died The most frequent cause of death was cardiovascular. CRP baseline concentration correlates well(85%) with mortality in patients with ESRD .

In conclusion, the current study findings suggest that CRP as a prototypical acute phase protein in humans is a strong predictor of overall and cardiovascular mortality in patients with ESRD.

Key Words: C-reactive protein , Cardiovascular mortality , Dialysis , ESRD

*Associate professor· Internal Medecine. Faculty Of Medecine . University Of Teshreen . Syria

بروتين المرحلة الحادة للإلتهاب (CRP) كمنبئ للوفيات القلبية الوعائية عند مرضى التحال الدموي

د. عنان لايقة*

(تاريخ الإيداع 1 / 11 / 2017. قُبل للنشر في 18 / 12 / 2017)

□ ملخص □

إن هدف هذه الدراسة هو تقييم و فحص العلاقة ما بين ارتفاع (CRP) المصل و التنبؤ بالوفيات القلبية الوعائية عند مرضى التحال الدموي.

58 مريضاً موضوعين على التحال الدموي في مشفى تشرين الجامعي ، حيث تم معايرة (CRP) المصل ، الألبومين، كرياتينين المصل ، البولة الدموية ، و خضاب الدم .

و تمت متابعتهم لمدة عام كامل ، من حيث الوفيات و الحوادث القلبية الوعائية .

النتائج أظهرت : 12 مريضاً توفوا ، و أن 85% من المرضى الذين توفوا كان لديهم ارتفاع في مستوى CRP المصل ، و أن الحوادث القلبية الوعائية هي من أكثر أسباب الوفيات حدوثاً.

إن نتائج هذه الدراسة تظهر أن ارتفاع بروتينات المرحلة الحادة للإلتهاب CRP، هو منبئ قوي للوفيات القلبية الوعائية عند مرضى القصور الكلوي النهائي .

الكلمات المفتاحية : بروتين المرحلة الحادة (CRP) ، التحال الدموي – الوفيات القلبية الوعائية – القصور الكلوي النهائي.

* أستاذ مساعد- قسم الأمراض الباطنة- كلية الطب البشري - جامعة تشرين اللاذقية - سورية

مقدمة :

تبقى الوفيات عند مرضى التحال الدموي عالية جدا ، رغم التطور الكبير في طرائق التحال خلال العشرين سنة الماضية. حيث كان يعتقد دائما أن أحد الأسباب الكامنة وراء هذه النسبة العالية للوفيات تكمن في طرائق و تقنيات المعالجة عند مرضى التحال . لكن دراسات كثيرة حديثا كدراسة HEMO فشلت في إظهار أي تحسن في معدل الوفيات أو الإقامة في المشفى ، عند زيادة جرعة التحال الدموي بإستعمال فلتر عالي النفوذية .

إن العوامل المؤهبة للوفيات عند مرضى التحال الدموي قد حددت بدقة عبر دراسات متعددة ، غير أن المعطيات المتوفرة حديثا تفترض أن من بين العوامل المؤهبة و التي يمكن أن تكون مرشحة لتلعب دورا في أسباب الوفاة عند مرضى التحال الدموي هي سوء التغذية و الإلتهاب ، و هي في رأس قائمة العوامل المؤهبة الآن [1]. الدراسات الوبائية المتكررة أجمعت على أن هناك علاقة قوية بين الإلتهاب و ارتفاع معدل الوفيات عند مرضى التحال. [2]

إن مرضى القصور الكلوي النهائي (ESRD) والموضوعين على التحال الدموي Hemodialysis يتميزون بمعدل وفيات عالٍ Mortality بالمقارنة مع عامة الناس. لقد تم تحديد عوامل عدة لهذا المعدل المرتفع للوفيات تضمنت تقدم العمر، الأمراض القلبية الوعائية (CVD) والإنتانات. [3][2][3]

إن أسباب الإصابة القلبية الوعائية عند مرضى التحال الدموي متعددة، و بالرغم من أن الكثير من عوامل الخطورة القلبية التقليدية المسببة للعصيدة الشريانية والإصابة القلبية مثل ارتفاع التوتر الشرياني، السكري، اضطراب الشحوم، واضطراب استقلاب الكالسيوم موجودة لدى مرضى التحال الدموي فإنها وحدها لا يمكن أن تفسر هذا الارتفاع في معدل الوفيات عند مرضى التحال الدموي. [3]

لذلك افترض أن هناك عوامل خطورة أخرى غير تقليدية مثل الالتهابات المزمنة Chronic Inflammation وسوء التغذية Malnutrition والتي يمكن أن تكون أكثر أهمية لتطور التصلب العصيدي عند هؤلاء المرضى. [4] لذلك نجد أن الأبحاث في السنوات الأخيرة توجهت نحو عوامل الخطورة القلبية الوعائية الجديدة حيث أن الالتهاب المزمن مثلاً اعتبر كقاتل سري مفترض وأتهم على أنه يدفع باتجاه التصلب العصيدي، و مع أن دور الالتهاب في التصلب العصيدي قد حسم خلال العقد السابق لكن وجد أن التحال الدموي بذاته يساهم في الجواب الالتهابي عند مرضى التحال،(دور "الفتاخر المركزية" و "المجاز الشرياني الوريدي" و "تلوث سوائل التحال واستعمال الغشاء غير المتوافق حيويًا" Incompatible membrane)، وعندما يترافق الالتهاب المزمن مع سوء التغذية الشائع عند مرضى التحال أيضاً فإن ذلك مؤشر قوي إلى معدل وفيات أكبر. [5]. وهكذا فإن سوء التغذية والالتهاب والتصلب العصيدي تعتبر من عوامل الخطورة للوفاة المبكرة عند مرضى التحال الدموي [6]. [7].

إن معدل الوفيات السنوي لدى مرضى التحال الدموي في معظم أنحاء العالم خلال العقدين الماضيين كان أقل من 10% ورغم التقدم الكبير في تقنيات التحال الدموي والتي تحققت في العقود الأخيرة ورغم التحسن المتزايد للرعاية الطبية لهؤلاء المرضى بقيت معدلات الوفيات عالية. وهذا يترافق أيضاً مع النمو المتزايد لأعداد مرضى القصور الكلوي النهائي الذين يبدوون التحال الدموي كل عام. [8]

الكثير من الدراسات في السنوات الأخيرة أظهرت الأهمية الانذارية لبعض الواسعات البيولوجية Biomarker كمؤشر مبكر للوفاة عند مرضى التحال [9]. مما يمكن البناء عليها لوضع الاستراتيجيات العلاجية لهؤلاء المرضى ودراستنا الحالية لمرضى التحال الدموي في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية هي في هذا الإطار.

هدف البحث:

إن هدف دراستنا كان إجراء دراسة مستقبلية لتحديد دور ارتفاع مستوى CRP في المصل في التنبؤ بزيادة الوفيات القلبية الوعائية عند مرضى القصور الكلوي النهائي الموضوعين على التحال الدموي . هذه الدراسة معنية بتقييم عوامل الخطورة الناجمة عن ارتفاع مستوى CRP في المصل ، وبالتالي الفائدة المتوخاة من معايرة CRP المصل كمشعر للأمراض القلبية الوعائية و الإكليلية ، الأمراض الوعائية المحيطية ، وأيضاً الأمراض الإلتنائية و الإلتهابية عند مرضى التحال الدموي .

عينة البحث :

أجريت هذه الدراسة المستقبلية في وحدة الكلية الصناعية - مشفى تشرين الجامعي ولمدة سنة كاملة (حزيران 2016 إلى حزيران 2017) و ذلك لتحديد مدى تأثير ارتفاع قيم (CRP) على معدل الوفيات و على النتيجة النهائية لمرضى التحال الدموي.

جميع المعطيات المتعلقة بالمرضى تم الحصول عليها من ملفات و أضابير المرضى المقبولين في وحدة الكلية الصناعية . و قد تم استبعاد 20 مريضاً من الدراسة لأسباب مختلفة :

1-الإصابة بإنتانات حديثة و فعالة .

2-أمراض الكبد المزمنة.

3-أمراض المناعة الذاتية .

4-الأمراض الورمية .

5-إحتشاء عضلة قلبية حديث (خلال الثلاثة أشهر الماضية).

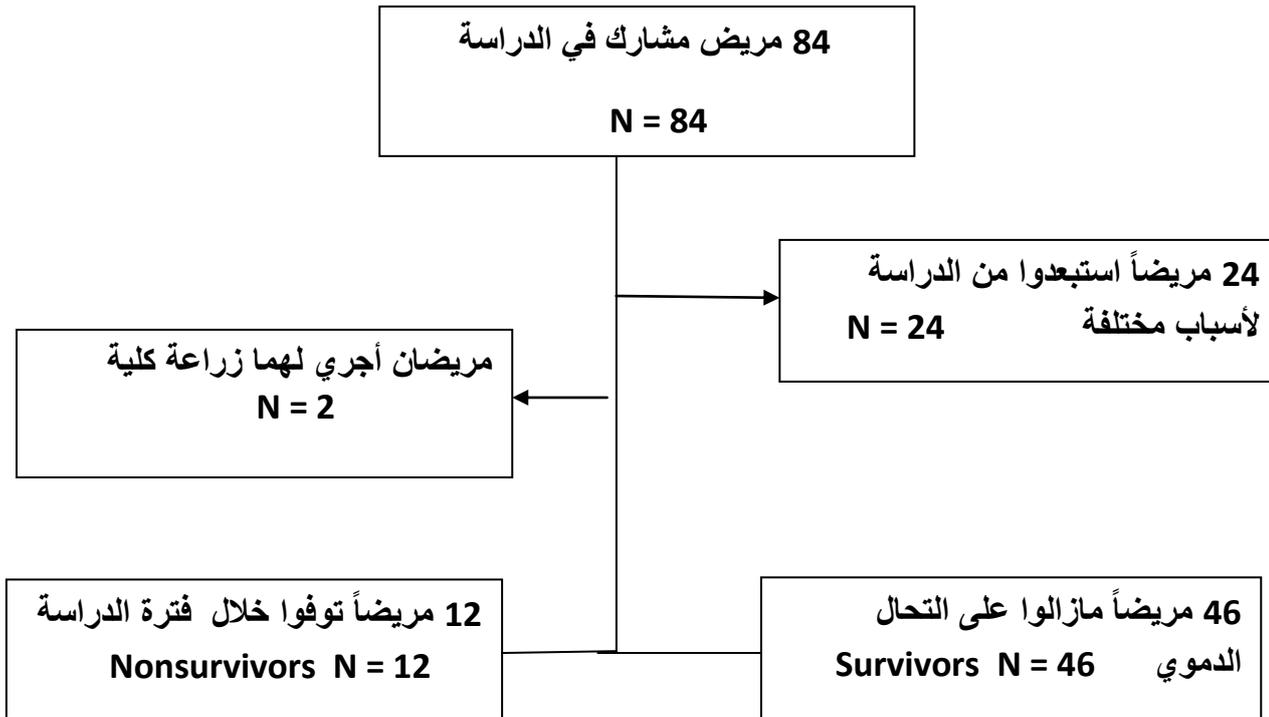
إن المعطيات الديمغرافية و السريرية للمرضى و المتضمنة : العمر ، الجنس ، وجود السكري ، زمن بدء التحال الدموي ، CBC , شوارد الدم ، جميع هذه المعطيات تم تسجيلها خلال الممارسة اليومية في وحدة الكلية الصناعية . لقد تم تحديد معدل الوفيات ، الحوادث الوعائية القلبية ، الحوادث الإلتنائية ، طوال مدة الدراسة البالغة 12شهرًا. حيث تم اعتبار الحوادث القلبية والوعائية كلا من : إحتشاء العضلة القلبية الحاد ، القنطرة القلبية ، الحوادث الدماغية الوعائية.

إن الإرتفاع في مستوى بروتين المرحلة الحادة للإلتهاب (CRP) ، اعتبر بشكل كبير كمشعر لمرض التهابي ، و أيضاً كمؤشر منبئ للوفيات عند مرضى التحال الدموي .

بين شهري حزيران من عام 2016 و حزيران 2017 ، 58 مريضاً (30 ذكراً ، 28 أنثى) موضوعين على التحال الدموي في وحدة الكلية الصناعية في مشفى تشرين الجامعي . خضعوا للدراسة هؤلاء المرضى لديهم متوسط تحال دموي لمدة 55 ± 23 شهراً (بين شهر و 186 شهراً) ، القصور الكلوي عند هؤلاء المرضى ناجم عن : عند 16 مريضاً (27,5%) لديهم الداء السكري ، 12 مريضاً (20,6%) لديهم ارتفاع التوتر الشرياني ، 8 مرضى (13,7%) لديهم التهاب كبد و كلية . أسباب أخرى عند 16 مريضاً (27,5%).

أجريت متابعة للمرضى من خلال ملفاتهم في المشفى ، على أن أسباب الوفاة قد صنفت إلى أسباب قلبية وعائية (إحتشاء العضلة القلبية ، قصور القلب الإحتقاني ، الموت المفاجيء، و السكتة الدماغية). و أسباب غير قلبية (الإبتانات ، الخبثات ، أسباب غير معروفة).

الجدول رقم (1) يبين متابعة مرضى التحال الدموي خلال فترة الدراسة:



المعطيات السريرية: Clinical DATA

في البدء تم تحديد المعطيات المتعلقة بخصائص المرضى والتي تشمل العمر، الجنس ، مدة التحال الدموي، عدد مرات التحال الدموي في الأسبوع ، وأخيراً وجود داء سكري.

جدول رقم 2 يبين المعطيات السريرية ومعطيات التحال الدموي عند (58) مريضاً مشاركاً في الدراسة:

المريض المتوفين N = 12	المريض الأحياء N = 46	المعيار Parameter
56,3 ± 12	52 ± 14	العمر بالسنوات Age (yr)
8/4	24 / 22	الجنس M\ F gender
36,5 ± 5	27 ± 13	مدة التحال الدموي / الأشهر
0	2	عدد مرضى زرع الكلية

أما فيما يتعلق بالمرض الكلوي المسبب للقصور الكلوي النهائي فكان الداء السكري وارتفاع التوتر الشرياني أهم سببين يليهم القصور الكلوي الانسدادي والحصيات الكلوية كما هو مبين في الجدول رقم 3 :

الجدول رقم 3/ . يبين المرض الكلوي المسبب للقصور الكلوي النهائي عند 58 مريضاً مشاركاً في الدراسة (الأحياء والأموات) خلال فترة الدراسة.

P _ value	المرضى المتوفين Nonsurvivors N = 12	المرضى الأحياء Survivors N = 46	المرض الكلوي المسبب للقصور الكلوي النهائي
	12(21%)	46(79%)	المجموع Total
P< 0,05	5(41.6%)	21(43.5%)	1- اعتلال الكلية السكري
P< 0,05	2(16.6%)	14(30,5%)	2- التصلب الكلوي بارتفاع التوتر
Ns	1(6.3%)	4(8,6%)	3- حصيات كلوية+قصور كلوي انسدادى
Ns	0(0%)	3(6,4%)	4- التهاب الكبد والكلية المزمن
NS	2(16.6%)	1(2,2%)	5- الكلية عديدة الكيسات
NS	2(16.6%)	3(6.4%)	6- الأسباب الأخرى

تمت مراجعة ملفات المرضى وتاريخ الوفاة وجمعت المعلومات الطبية عن سبب الوفاة وفي حالة الوفاة خارج المشفى تم الاتصال بالعائلة لمعرفة ظروف الوفاة ، وبناءا عليه صنفت أسباب الوفاة على الشكل الآتي:

- أسباب قلبية وعائلية(وذمة الرئة الحادة ، احتشاء العضلة القلبية، الموت المفاجئ، السكتة الدماغية) .
- أسباب انتانية (أنتان دم Sepsis ، ذات الرئة) .
- أسباب أخرى (خاصة ارتفاع بوتاسيوم الدم) .
- أسباب غير معروفة .

التحاليل المخبرية: Laboratory Analysis

تم أخذ عينة الدم (10 مل) من النهاية الوريدية للمجاز الشرياني الوريدي في بداية جلسة التحال الدموي وذلك كتحاليل دورية شهرية للمرضى ، حيث شملت دراستنا تحليل عدد من عوامل الخطورة القلبية الوعائية غير التقليدية ومن هذه العوامل معايير فقر الدم ، ، الحالة الغذائية والحالة الإتهابية .

- ولتحديد معايير فقر الدم قمنا بقياس مستوى خضاب الدم (Hemoglobin (Hb) والهيماتوكريت (HCT) .Hematocrit

- ولتحديد معايير الحالة الغذائية والالتهابية قمنا بمعايرة ألبومين الدم و CRP (C- Reactive Protein) .
ولتحديد جرعة التحال اعتمدنا على عدد جلسات التحال اسبوعياً.

وصف جلسة التحال الدموي:

تتراوح مدة جلسة التحال الدموي بين ثلاث وأربع ساعات بمعدل جلسة واحدة أو اغلب الأحيان جلستين أسبوعياً" و لا يوجد أي مريض لديه ثلاث جلسات أسبوعياً"

تجري جلسة التحال بواسطة البكتريونات و عبر أغشية متوافقة حيويًا " Biocompatible من نوع البولي سلفون Polysulphon بواسطة أجهزة فريزينوس ومعظم المرضى يتلقون علاجاً" بالاريتروپويتين Erythropoietin بمعدل جرعة أو جرعتين أسبوعياً" (4000 وحدة دولية / مرة أو مرتين أسبوعياً) . جميع المرضى كانوا HCV سلبي و HBV سلبي .

التحليل الإحصائية : Statical Analysis

القيم تم التعبير عنها (mean ± SD) وكل قياس يمثل متوسط اثنين أو ثلاثة قياسات أجريت خلال فترة الدراسة .

تمت مقارنة الخصائص الأساسية والنتائج المخبرية للمرضى المتوفين مع الذين مازالوا على التحال خلال فترة الدراسة باستخدام العلامة X^2 test P value <0,05 اعتبرت احصائياً ذات قيمة .

النتائج و المناقشة :

النتائج :

80 مريضاً عولجوا بالتحال الدموي بين عامي /20016-20017/ م في مركز الكلية الصناعية في مشفى تشرين الجامعي باللاذقية . 20 مريضاً استبعدوا من الدراسة إما لإصابتهم بأورام أو انتانات فعالة أو أنهم حديثي التحال (أقل من أسبوعين).

مريضان أجري لهما زراعة كلية خلال فترة الدراسة. الباقي وعددهم 58 مريضاً شملتهم دراستنا متوسط أعمارهم /14±54/عاماً، 30 (51,7 %) ذكورا و 28 (48,3 %) إناثا وكان متوسط فترة التحال لديهم 23 شهرا ونصف الشهر. الجدول رقم (3) يبين المرض الكلوي المسبب للقصور الكلوي النهائي حيث يظهر أن 26 (44,8 %) من المرضى كانوا يعانون من الداء السكري معظمهم على الأغلب لديهم اعتلال كلية سكري حيث التشخيص كان قد وضع اعتمادا على المعطيات السريرية ، البيلة البروتينية، معطيات الايكوغرافي ، وغياب سبب آخر للقصور الكلوي. وأن 16 (27,5%) من المرضى كان لديهم ارتفاع توتر شرياني كسبب مفترض للقصور الكلوي النهائي بألية التصلب الكلوي بارتفاع التوتر الشرياني . وأن 5 (8,6%) من المرضى لديهم حصيات كلوية ثنائية الجانب وقصور كلوي انسدادى . والبقية من المرضى كان لديهم التهاب كبد وكلية مزمن أو كلية عديدة الكيسات وأسباب أخرى للقصور الكلوي النهائي مع وجود 5 (8,6%) من المرضى لم يمكن تحديد أو معرفة سبب القصور الكلوي لديهم . ان 12 مريضاً (20,6% من المرضى) قد توفوا خلال فترة الدراسة بمعدل وفيات مرتفع ، حوالي 40% منهم كان لديهم داء سكري .

وكانت الأمراض القلبية الوعائية (وذمة الرئة الحادة- احتشاء العضلة القلبية- توقف القلب المفاجئ) السبب الأكثر شيوعا للوفاة 8 مرضى (66%) معظمهم من مرضى الداء السكري وارتفاع التوتر الشرياني . أما الإنتان فكان أيضا سببا شائعا للوفاة وشمل ثلاثة مرضى (25%) بواسطة إنتان الدم Sepsis أو ذات الرئة وهم أيضا في معظمهم من مرضى الداء السكري.

أما بقية المرضى المتوفين مريض واحد (9%) فلم نستطع معرفة سبب الوفاة . إما لوفاته خارج المشفى أو لعدم تحديد سبب الوفاة في ملفاته . كما هو مبين في الجدول رقم/4.

جدول رقم 4 يبين أسباب الوفاة عند 12 من مرضى التحال الدموي خلال فترة الدراسة

عدد المرضى (%)	أسباب الوفاة
8 (66%)	1- الأسباب القلبية الوعائية (وذمة الرئة الحادة، إحتشاء العضلة القلبية ، حادث وعائي دماغي)
3 (25%)	2- الأسباب الانتانية (إنتان الدم، ذات الرئة)
1 (9%)	3- الأسباب الأخرى

بالمقارنة مع الأحياء الذين مازالوا على التحال نجد أن الذين توفوا كان لديهم متوسط تركيز CRP في المصل أعلى بشكل ملحوظ (26,8± 14,2) مقابل (10,6 ± 7,8) mg/dl $P<0,05$.

الجدول رقم /5/ يبين مقارنة بين المعطيات المخبرية للمتوفين و اللذين ما زالوا على التحال الدموي:

P- value	المرضى الأحياء Survived N = 46	المرضى المتوفين Dead N = 12	المعايير Parameters
NS	7,1 ± 1,2	6,8 ± 1,6	الهيموغلوبين dl/mg
NS	23 ± 5	21 ± 4	الهيماتوكريت %
NS	8,8 ± 3,3	8,3 ± 2,4	كرياتينين الدم dl/mg
NS	177 ± 22	186 ± 25	البولة الدموية dl/mg
P<0,05	3,8 ± 0,6	3,3 ± 0,4	البومين الدم dl/g
P<0,05	10,6 ± 7,8	26,8 ± 14,2	CRP dl/mg

لقد أظهرت الدراسة أن معظم المرضى الذين توفوا خلال الدراسة ، كانت الحوادث القلبية الوعائية هي سبب الوفاة ، و أن معظمهم كان لديه ارتفاع واضح في مستوى CRP المصل . كما في الجدول رقم (6).

جدول رقم (6) يبين علاقة CRP مع الحوادث القلبية الوعائية، الوعائية المحيطية ، الإنتانات/الإلتهابات و الوفيات

الوفيات	الإنتانات/الإلتهابات	الحوادث الوعائية المحيطية	الحوادث القلبية الوعائية	
(12) 2	(8) 1	(4) 1	(10) 3	CRP طبيعي
(12)10	(8) 7	(4) 3	(10) 7	CRP مرتفع

المناقشة:

بشكل عام يزداد مستوى CRP عند 30 – 50 % من مرضى التحال الدموي ، و عادة ما يعتبر الإرتفاع في مستوى CRP مؤشرا لوجود آفة تصلبية عصيدية [10]، و منبئا للعاقيل و الوفيات القلبية الوعائية. رغم أن الكثير من المرضى يمكن أن تكون لديهم سريريا أعراض قلبية وعائية ، بدون ارتفاع في مستوى CRP المصل. هذه الدراسة معنية بتقييم عوامل الخطورة الناجمة عن ارتفاع مستوى CRP في المصل ، و بالتالي الفائدة المتوخاة من معايرة CRP المصل كمشعر للأمراض القلبية الوعائية و الإكليلية [11]، الأمراض الوعائية المحيطية ، و أيضا الأمراض الإنتانية و الإلتهابية عند مرضى التحال الدموي .

شملت الدراسة 58 مريضا (30 ذكرا و 28 أنثى) حيث قمنا بمعايرة CRP المصل ، و اعتبر الرقم 6.2 ملغ / ل الحد الأدنى الطبيعي أو نقطة الفصل بين الطبيعي و المرتفع لمستوى CRP في المصل . و أيضا تمت معايرة الألبومين في المصل الذي أظهر أن معظم المرضى لديهم مستوى ألبومين دم طبيعي أو منخفض قليلا و هذا ما يشير بشكل نسبي إلى أن الحالة الغذائية للمرضى مقبولة خلال هذه الدراسة . أيضا تم أخذ بعض القيم المخبرية المجرة بشكل دوري للمرضى في الدراسة مثل (خضاب الدم ، البولة الدموية ، كرياتينين الدم ،) و أيضا أخذت قصة سريرية مفصلة لوجود أية آذية قلبية وعائية ، آذية وعائية محيطية ، أو أية إصابة إنتانية أو إلتهابية .

إن أولى النتائج المستخلصة من الدراسة هي أن 40% من المرضى كان لديهم ارتفاع في مستوى CRP المصل ، هذا الإرتفاع كان مشعرا قويا لحدوث الأصابات القلبية الوعائية . [12] [13] .

ارتفاع مستوى CRP كان أكثر حدوثا عند النساء منها عند الرجال ، ولم يكن مرتفعا عند السكريين أكثر من بقية المرضى إن معظم المرضى ممن كان لديهم ارتفاع في مستوى CRP المصل ، لم يكن هناك سببا لإرتفاع CRP المصل يمكن استقصاؤه . لذلك فإن معظم المرضى الذين لديهم ارتفاع في مستوى CRP المصل ، حدث ذلك دون سبب معروف لهذا الإرتفاع .

خلال متابعة المرضى لمدة سنة من الدراسة فقد توفي 12 مريضا أي ما يعادل 23% ، و أن الحوادث القلبية الوعائية هي الأسباب الأكثر حدوثا للوفيات [14]

حوالي ثلاثة أرباع المرضى المتوفين خلال فترة الدراسة كان لديهم مستوى مرتفع من CRP المصل (أكثر من 6.2 ملغ /ل). [17].

يظهر أن هناك علاقة ما بين مستوى CRP المصل مع كل من مشعر التغذية (ألبومين الدم) و الحوادث القلبية الوعائية . حيث نجد أن هناك زيادة في الجواب الإلتهابي الحاد (CRP) عند المرضى المعالجين بالتحال الدموي. و قد أقترح أن عملية التحال الدموي بالذات يمكن أن تكون مسؤولة جزئيا عن إحداث الجواب الإلتهابي الحاد المشاهد . عدة آليات قدمت لشرح هذه الظاهرة ، منها ان السيبتوكينات المتحررة من تماس الخلايا وحيدة النوى مع

مكونات غشاء التحال الدموي ، أو تلوث سائل التحال بالبكتريا و منتجاتها و أخيرا الإنتان ما تحت سريري للمجازة الشريانية الوريدية ، لذلك نحتاج إلى معايرة CRP في القصور الكلوي المزمن في بدء التحال .

إن الأمراض القلبية الوعائية (CVD) تبقى العامل الرئيسي المسبب للوفاة عند مرضى التحال الدموي ، إذ أنها المسبب للوفاة عند حوالي (45%) من المرضى وذلك في معظم الدراسات العالمية. [15]

ان عوامل الخطورة القلبية التقليدية مثل الكوليستيرول - تري غليسريد- التدخين- السمنة - ارتفاع التوتر الشرياني هي شائعة عند مرضى التحال الدموي ، لكن وحدها لا تكفي لتفسير هذا الارتفاع الكبير في معدل الوفيات القلبية لهؤلاء المرضى لذلك ثمة عوامل خطورة أخرى غير تقليدية لابد أن تلعب دورا مهما في هذا الارتفاع حاولنا مقارنتها في هذه الدراسة:

ما هو مختلف في هذه الدراسة مقارنة مع الدراسات العالمية هو التجانس العرقي للمرضى "جميعهم سوريون" ومتوسط أعمارهم المنخفض نسبيا (54) عاما والمعدل العالي للوفيات خلال فترة الدراسة 12 خلال (سنة واحدة) أي حوالي (23%) .

أما في ما يتعلق بالأمراض المسببة للقصور الكلوي المزمن فاننا نجد أن الداء السكري هو المرض المسبب (39%) من المرضى وهي نسبة عالية اذا ما قيست بالنسب العالمية فهي (20%) في الولايات المتحدة الأمريكية و(30%) في البرازيل [16] و (19%) في تونس وهذا يمكن تفسيره بكثرة حدوث الداء السكري لدى سكان مدينتنا حيث لا توجد إحصائية دقيقة لذلك ، و أيضا لتأخر متابعة هؤلاء المرضى من قبل أخصائي أمراض الكلية.

وعند مقارنة المرضى المتوفين مع المرضى الذين مازالوا على التحال الدموي نجد أن هناك علاقة وثيقة بين التقدم في العمر والوفاة عند مرضى التحال الدموي وهذا ما يتماشى مع الدراسات العالمية .

أيضا الوفيات هي أكبر لدى مرضى الداء السكري منها عند بقية المرضى .
إن نتائج هذه الدراسة تثبت أن نقص الألبومين إلى أقل من (3,5غ/د ل) هو مؤشر قوي لزيادة الوفيات عند مرضى التحال الدموي ، هذا يشير إلى أن الحالة الغذائية لمرضى التحال الدموي مؤشر مهم للوفاة عند هؤلاء المرضى ليس بمعنى القهم Caehexia بل ربما زيادة القابلية للإصابة بالإنتان [18] .

أيضا أكدت دراستنا أن معظم المرضى المتوفين خاصة نتيجة الحوادث الوعائية القلبية كان لديهم ارتفاع في CRP المصل وهذا يشير الى أن هذا الارتفاع هو مؤشر قوي لزيادة الوفيات عند مرضى التحال الدموي وهو ما يشير بالتالي الى أن الالتهاب بحد ذاته له تأثير كبير على معدل حياة مرضى التحال الدموي [19].

الكثير من الدراسات العالمية تكشف أن الالتهاب المشار اليه بارتفاع CRP المصل وارتفاع سيتوكينات ما قبل الالتهاب Pro inflammatory هي مؤشرات مهمة لزيادة الوفيات عند مرضى التحال الدموي [20]، [] وذلك لدور هذه العناصر في التصلب العصيدي وفي سوء التغذية عند المرضى [20] [21].

هذه الدراسة تمثل محاولة محدودة و قاصرة لعدة أسباب :

1-تمت معايرة CRP فقط من بين واسمات الإلتهاب المتعددة ، على حين لم تدرس بقية الواسمات الإلتهابية

[22] [23].

2-إن دراسة الحلة الغذائية للمرضى ، لم يتم دراستها بشكل جيد، بل أقتصر الأمر على معايرة الألبومين في

بداية الدراسة. [24]

3- إن مستوى CRP يتغير عند نفس المريض ، لذا يجب معايرته بشكل منكر ، و خاصة عند حدوث الأذية القلبية الوعائية ، و قبل الوفاة .[21].

بالنتيجة فإن مرضى التحال الدموي المزمن هم على درجة من الخطورة للتعرض للتفاعلات الإلتهابية ضد عوامل لها علاقة بالفستولا (المجاز الشرياني الوريدي) ، غشاء التحال الدموي ، و الإنتانات المختلفة . هذه التفاعلات الإلتهابية تترافق مع زيادة مستويات عوامل الإلتهاب المختلفة و منها CRP ، السيوكينات ، و عوامل الإلتهاب الأخرى .[30] [36]

يبدو أن CRP المصل له دور في تطور الإختلالات القلبية الوعائية عند مرضى التحال الدموي . و هكذا فإن CRP المصل ، و ربما عوامل أخرى يمكن أن تؤخذ كعوامل منبئة للأمراض القلبية الوعائية ، و هذا ما أثبتته الكثير من الدراسات العالمية بشكل واضح . و هناك دراسات متعددة أخرى أظهرت أن تخفيض مستويات CRP المصل و العوامل الإلتهابية الأخرى من خلال المعالجة بخافضات الكوليسترول و الشحوم خاصة (الستاتينات) قد ساهم في الحد من الإصابات و الوفيات القلبية الوعائية .[33]

بالنتيجة فإن الدراسة الحالية تظهر أن CRP (بروتين المرحلة الحادة للإلتهاب) أساسي ، في التنبؤ بالوفيات القلبية الوعائية عند مرضى التحال الدموي و ذلك بشكل مستقل عن عوامل الخطورة الأخرى مثل (العمر ، وجود الداء السكري ، نقص ألبومين الدم) [26] [25] . و يبقى أن مستوى ارتفاع CRP المنبئ للوفيات يجب تحديده بدقة أكبر [27] ، و كما أنه يجب معرفة استراتيجيات السيطرة على ارتفاع CRP للحد من هذه الوفيات .

الاستنتاجات والتوصيات :

بالرغم من التقدم التقني والدوائي المنجز خلال السنوات الماضية فإن عمر مرضى التحال الدموي مازال محدودا. هذه الدراسة لها أهمية كبيرة خاصة في تطبيقاتها السريرية و ما أفرزته من استنتاجات :

1- ان الأمراض القلبية الوعائية تمثل/50 % من أسباب الوفاة عند مرضى التحال الدموي وهي السبب الرئيسي للوفاة وبالتالي فإن التدبير الجيد للعوامل المسؤولة عن الاصابات القلبية الوعائية هو أساسي لتحسين الحياة والتقليل من الوفيات عند هؤلاء المرضى ، خاصة عوامل الخطورة التقليدية (التدخين - السمنة - ارتفاع التوتر الشرياني - ارتفاع شحوم الدم) وغير التقليدية خاصة (CRP) و ذلك بإيجاد الوسائل العلاجية لإنقاص مستوى CRP في الدم، و اعتبار إرتفاعها في الدم مشعر جيد للتنبؤ بالحوادث القلبية الوعائية. [29] [30] [31]

2- إن الإلتان يبقى أحد أهم الأسباب للوفيات عند مرضى التحال (15 %) وهذه الإلتانات تحدث بواسطة جراثيم شائعة و يظهر أنها تتعلق غالبا بالمأخذ الوعائي وهي في (60 %) ايجابية الغرام خاصة المكورات العنقودية المذهبة .(50- 60 %) من مرضى التحال الدموي حاملين لهذه الجراثيم مقارنة مع (10 %) من مجموع عامة الناس والحاملين بين مرضى الداء السكري الموضوعين على التحال الدموي أكثر من غيرهم. لذلك فإن معالجة وقائية بالصادات يمكن أن تنقذ من الوفيات نتيجة الإلتان لكن مع خطر ظهور جراثيم مقاومة في نفس الوقت و أيضا يمكن لإرتفاع مستوى CRP في المصل أن يكون مشعرا جيدا لوجود الإلتان و ضرورة معالجته قبل استفحال الحالة الإلتهابية [32][33].[34] .

3- إن التلازم بين ألبومين الدم و مستوى CRP في الدم مع الوفيات القلبية الوعائية جعل الحالة الغذائية لمرضى التحال الدموي ، عامل أساسي في تحديد مستقبل هؤلاء المرضى ومعدل حياتهم وبالتالي فإن مستوى

ألبومين دم أعلى من (5 ، 3 غ/د ل) يتوافق مع وفيات أقل عند مرضى التحال الدموي لذلك بمجرد وضع المريض على التحال الدموي فإن الحماية على البروتين يجب أن تحرر الى ما يقارب (1غ)/كغ /اليوم مع اضافة مستوى حريرات مناسب ، لتأمين تغذية طبيعية [35] [36] .

يبقى أنه من المهم إجراء دراسات مستقبلية لتحديد مستوى ارتفاع CRP المصل المنبئ للوفيات القلبية الوعائية بدقة أكبر [27] ، و أنه يجب إجراء دراسات أخرى حول استراتيجيات السيطرة على ارتفاع CRP للحد من الوفيات القلبية الوعائية .

المراجع :

- 1-Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J KidneyDis*. 1998; 32(Suppl 5):S112–119.
2. Cheung AK, Sarnak MJ, Guofen Y et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2000;58:353–362.
3. Racki S, Zaputovic L, Vujicic B, Mavric Z, Grzetic M, Ravlic- Gulan J. Cardiovascular risk factors and diseases strongly predict hemodialysis treatment outcome in maintenance hemodialysis patients. *Croat Med J*. 2005;46(6):936–941.
4. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease—a fire that burns within. In Ronco C, Brendolan A, Levin NW, eds. *Cardiovascular Disorders in Hemodialysis*. Basel: Karger; 2005:185–199.
5. Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C: Inflammation markers, adhesion molecules and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol* 2005;16 (S 1), S83-88.
6. Elliott P, Chambers JC, Zhang W, et al. Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2009; 302:37.
7. Schunkert H, Samani NJ. Elevated C-reactive protein in atherosclerosis—chicken or egg? *N Engl J Med* 2008; 359:1953.
8. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al., for the Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002;347:2010–2019.
9. Korevaar JC, van Manen JG, Dekkewr FW, Waart DR, Boeschoten EW, Krediet RT: Effect of an increase in C-reactive protein level during a hemodialysis session on mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15 (11), 2916.
10. Parekh RS, Plantinga LC, Kao WH, Meoni LA, Jaar BG, Fink NE, Powe NR, Coresh J, Klag MJ: The association of sudden cardiac death with inflammation and other traditional risk factors. *Kidney Int* 74: 1335–1342, 2008.
11. Jonathan Bazeley,*† Brian Bieber,* Yun Li,*‡ Hal Morgenstern,§ Patricia de Sequeira, Christian CombC-Reactive Protein and Prediction of 1-Year Mortality in Prevalent Hemodialysis Patientse. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:, October, 2011 .
12. Stenvinkel P, Alvestrand P. Inflammation in end-stage renal disease: Sources, consequences and therapy. *Semin Dial*. 2002;15:329–337.
13. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al. IL-10, IL-6, and TNF- α : central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int*. 2005;67:1216–1233.

14. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:469–476.
15. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1956–1960.
16. Nascimento MN, Pecoits-Filho R, Qureshi AR, et al. The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:2803–2809.
17. George Tsirpanlis, MD Fotini Alevyzaki, MD George Triantafyllis, MD Department of Nephrology 2005 by the National Kidney Foundation, Inc. doi:10.1053/j.ajkd.2005.04.037 C-REACTIVE PROTEIN: “CUTOFF” POINT AND CLINICAL APPLICABILITY .
18. Doumas BT, Watson WA, Biggs HG. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clin Chim Acta.* 1971;31:87–96.
19. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem.* 1997;43:52–58.
20. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115–126.
21. Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease. *Circulation.* 1998;97:2000–2002.-2922.
22. Depner T, Beck B, Daugirdas J, Kusek J, Eknoyan G. Lessons from the hemodialysis (HEMO) study: an improved measure of the actual hemodialysis dose. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:142–149.
23. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347:1615–1617.
24. Menon V, Greene T, Wang X, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68:766–772.
25. Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998;54:627–636.
26. Chauveau P, Level C, Lasseur C, et al. C-reactive protein and procalcitonin as markers of mortality in hemodialysis patients: a two-year prospective study. *J Ren Nutr.* 2003;13:137–143.
27. Telligen A, Grooteman MPC, Schoorl M, et al. Intercurrent clinical events are predictive of plasma C-reactive protein levels in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62:632–638.
28. Takehiko Kawaguchi a, c Lin Tong c Bruce M. Robinson c Ananda SenC-Reactive Protein and Mortality in Hemodialysis Patients: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephron Clin Pract* 2011;117:c167–c178.
29. Ockene IR, Matthews CE, Rifai N, et al. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem.* 2001;47:444–450.
30. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;55:648–658.

31. Korevaar JC, Manen JG, Dekker FW, Waart DR, Boeschoten EW, Krediet RY, for the NECOSAD study group. Effect of an increase in C-reactive protein level during a hemodialysis session on mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2916–2922.
32. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(6 Suppl. 2):1–140.
33. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 359: 2195–2207, 2008.
34. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, Hishida A: Comparison of serum albumin, C-reactive protein and carotid atherosclerosis as predictors of 10-year mortality in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 14: 226–232, 2010.
35. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 45:S76-S89, 2005 .
36. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al: CReactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 350:1387-1397, 2004.