البروتين الارتكاسي C كمشعر إنذاري لتطوير رجفان أذيني بعد المجازات الإكليلية

محمد السبتي* **أمين الخطيب****

الملخّص

خلفية البحث وهدفه: يعتبر الرجفان الأذيني بعد العمليات الجراحية القلبية مصدراً للمراضة واستهلاك الموارد.

كان الغرض من هذ البحث هو دراسة العلاقة بين البروتين الارتكاسي C (CRP) قبل الجراحة والرجفان الأذيني (AF) بعد جراحة المجازات الإكليلية (CABG) المعزولة.

المواد والطرق: دراسة حشدية مستقبلية شملت 125 مريضاً خضعوا لعملية جراحة مجازات إكليلية (CABG) معزولة في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق خلال الفترة ما بين حزيران 2018 – حزيران 2019. تم قياس البروتين الارتكاسي C في عينات الدم قبل الجراحة للمرضى. تم تقسيم المرضى وفقاً لـ CRP القاعدي إلى مجموعتين: CRP مرتفع، و CRP منخفض باستخدام قيمة قطعية 3 مغ/لتر.

النتائج: حدث الرجفان الأذيني لدى 34 مريضاً (27.2%، 125/34) بعد جراحة المجازات الإكليلية. حدث الرجفان الأذيني لدى 20 من 90 مريض (22.2%) مع مستويات CRP منخفضة قبل الجراحة، مقابل حدوثه لدى 14 من 35 مريض (40%) مع مستويات CRP مرتفعة قبل الجراحة (P = 0.04).

أظهر تحليل الانحدار اللوجستي متعدد المتغيرات للبيانات نسبة أرجحية 2.33 (فاصل ثقة 95%: 1–5.4) لمستويات CRPالمرتفعة قبل الجراحة للتنبؤ بالرجفان الأذيني بعد جراحة المجازات الإكليلية (CABG) المعزولة.

الاستنتاج: إنّ المرضى مع مستويات مرتفعة من البروتين الارتكاسي C (CRP) قبل الجراحة هم أكثر عرضةً للإصابة بالرجفان الأذيني بعد جراحة المجازات الإكليلية (CABG) المعزولة.

كلمات مفتاحية: الرجفان الأذيني، جراحة المجازات الإكليلية، الالتهاب، البروتين الارتكاسي C، التنبؤ.

* طالب دراسات عليا – قسم الأمراض الباطنة– كلية الطب البشري – جامعة دمشق.

** قسم الأمراض الباطنة (الأمراض القلبية) – كلية الطب البشري – جامعة دمشق.

C- Reactive protein is a risk indicator for atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting

Mohammad AL Sabty* **Amin AL Khateeb****

Abstract

Background: Atrial fibrillation after cardiac operations is a source of morbidity and resource consumption.

Aim: The purpose of the present study was to investigate the association between preoperative C-reactive protein (CRP) and atrial fibrillation (AF) after isolated coronary bypass surgery.

Materials and Methods: A prospective cohort study enrolled 125 patients who underwent isolated coronary bypass surgery at Al-Assad and Al-Mouassat University Hospitals at Damascus during the period between June 2018 – June 2019 .

C-reactive protein was measured in perioperative blood samples of patients. Baseline CRP was dichotomized into a low and a high baseline group, using a cutoff value of 3 mg/L.

Results: AF occurred in 34 patients (27.2%, 34/125) of patients after coronary artery bypass graft surgery. 20 of 90 patients (22.2%) with low preoperative CRP levels had AF versus 14 of 35 patients (40%) with high baseline CRP levels (P=0.04).

Multivariate logistic regression analysis of data showed an odds ratio of 2.33 (95% confidence interval: 1–5.4) for high preoperative CRP levels in predicting atrial fibrillation after isolated coronary bypass surgery.

Conclusion: Patients with high baseline CRP levels are at higher risk of having postoperative atrial fibrillation after isolated coronary bypass surgery.

Keywords: Atrial fibrillation, Coronary artery bypass grafts surgery, Inflammation, C reactive protein, prediction.

* M.D. Department of Internal Medicine - Faculty of Medicine– Damascus University

** PHD - Department of Internal Medicine (Cardiology) - Faculty of Medicine – Damascus University

المقدمة:

يُعرَّف الرجفان الأذيني بعد الجراحة القلبية (atrial fibrillation after cardiac surgery) (AFACS)، بأنّه الرجفان الأذيني حديثُ البدءِ في الفترة التالية لأيّ نوع من التداخلات الجراحية على القلب.

بالرغم من عدم المعرفة الدقيقة لحدّ الآن بمعدّل حدوث AFACS بسبب التباين في طرق تعريفهِ وكشفهِ، إلّا أنّه يعتبر من الاختلاطات الشائعة. لقد وُجِدَ أنّ حدوثه يتراوح ما بين 10 – 65%، متفاوتاً حسب نوع الجراحة، يُقدَّر معدّل حدوثه بحوالي 30% بعد جراحة المجازات الإكليلية (CABG) [1].

غالباً ما يُكتشف AFACS ما بين اليوم الثاني والرابع بعد الجراحة القلبية وفي معظم الأحيان هو محدّدٌ لذاتهِ وقصيرُ الأمد[2]. يؤدي AFACS كاختلاطٍ رئيسيٍّ بعد الجراحة إلى زيادة تكلفة الرعاية الصحية، وقد يساهم في العديد من الاختلاطات، بما في ذلك السكتة الدماغية، احتشاء الكلية الحاد، قصور القلب الاحتقاني، والوفاة[3].

لم يتمّ التعرّف بشكلٍ تامٍ على الآلية الإمراضية لـAFACS، ولكن يُعتقَد أنه مختلف عن الرجفان الأذيني الانتيابي[4]. تتكون السببيات الرئيسية لـ AFACS من حالاتٍ التهابيةٍ، شدّةٍ تأكسديةٍ، سوءِ وظيفةٍ ذاتيةٍ (autonomic)، وبعضِ العواملِ الهيكليةِ التي تؤدّي إلى تطوير ركائز للرجفان الأذيني[5].

بالنظر إلى هذه النقاط، فإنّهُ من الأهمية بمكانٍ تحديدُ العوامل المؤهبة، المحرّضة، والمؤثّرة في الإنذار من أجل اتّخاذ التدابير الوقائية والعلاجية.

هنالك دليلٌ واضحٌ على أنَّ الالتهاب يلعبُ دوراً رئيسياً في الآلية الإمراضية لـ AFACS. تسبب جراحة القلب والمجازة القلبية الرئوية (CPB) رضّاً جراحياً وتترافقُ مع ارتفاعاتٍ كبيرةٍ في الاستجابة للالتهاب والشدّة التأكسدية [6,7].

يعد البروتين الارتكاسي– C (CRP) أحد أكثر الواسمات الحيوية الالتهابية شيوعاً في الممارسة السريرية. CRP هو أحد مكونات الجهاز المناعي البدئي وبروتين طور حاد ينتجهُ الكبد استجابةً للإنترلوكين 1 و6.

تمّت دراسة العلاقة بين مستويات CRP قبل الجراحية كعلامةٍ للالتهاب المزمن، ومعدّلات حدوث AFACS، مع نتائج متضاربة. انطلاقاً من أهمية التنبؤ بالرجفان الأذيني بعد بالجراحة القلبية، كان بحثنا هذا لدراسة البروتين الارتكاسي C كمشعرٍ إنذاريٍّ لتطوير الرجفان الأذيني بعد المجازات الإكليلية لدى عينةٍ من المرضى المراجعين لمشافي وزارة التعليم العالي في دمشق.

المواد والطرائق Materials and Methods :

شملت الدراسة المرضى البالغين بعمر ≤ 18 سنة الخاضعين لجراحة مجازات إكليلية انتقائية والمستقرين من الناحية الهيموديناميكية.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

المرضى مع سوابق رجفان أذيني، مرضى الصدمة القلبية، المرضى الذين تطوّر لديهم الرجفان الأذيني بعد 7 أيام من الجراحة، المرضى الذين يدوم الرجفان الأذيني لديهم أقل من 60 دقيقة دون حدوث نوبات أخرى، المرضى مع تركيب ناظم خطا، المرضى مع CRP ≤ 10 مغ/ل قبل الجراحة (لأنّ هذا المستوى من CRP يعكس حدثية التهابية حادّة)[8]، والمرضى الذين لم تحتوي سجلاتهم الطبية كامل المعلومات والبيانات المطلوبة للبحث.

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 125 مريض خضعوا لإجراء جراحة مجازات إكليلية انتقائية.

تصميم البحث: دراسة حشدية مستقبلية (prospective cohort study).

مكان البحث: مستشفى المواساة الجامعي: مستشفى جراحة القلب الجامعي. مستشفى الأسد الجامعي: عناية جراحة القلب، شعبة جراحة القلب، الشعبة القلبية.

مدة البحث: سنة واحدة، ما بين حزيران 2018 – حزيران 2019.

كان جميع المرضى في هذه الدراسة على درايةٍ تامةٍ بالإجراء وقد تمّ أخذ موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية. خضع المرضى لتقييم سريري، مخبري، وتصويري.

التقييم السريري:

أخذ قصّة سريرية مفصّلة قبل الجراحة وإجراء فحص سريري شامل وتوثيق المعلومات التالية:

العمر، الجنس، التدخين، السوابق المرضية، والسوابق الدوائية.

التقييم المخبري:

تمّ سحب عينات من الدم الوريدي للمرضى قبل الجراحة لإجراء التحاليل المخبرية، أُجري تحليل البروتين الارتكاسي C باستخدام جهاز تحليل كيمياء سريرية آلي، وقد أُجريت المعايرة

بطريقة immunoturbidimetric test : يتحدّد تركيز CRPعن طريق القياس الضوئي لتفاعل (المستضدات – الأضداد) للأضداد الموجهة لـ CRP البشري بوجود CRP في العينة.

تمّ تقسيم المرضى بناءً على نتيجة CRP إلى مجموعتين بالاعتماد على بيان علمي لجمعية القلب الأمريكية ومراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها يشير إلى أن المستويات التي تزيد عن 3 مغ/ل تعتبر عالية [8] :

المجموعة الأولى: المرضى مع CRP منخفض (CRP < 3 مغ/ل). المجموعة الثانية: المرضى مع CRP مرتفع (CRP ≥ 3 مغ/ل).

التقييم التصويري:

تصوير صدوي للعضلة القلبية وتوثيق:

قطر الأذينة اليسرى (مم)

الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) (%)

الإجراء الجراحي:

كان الهدف من الجراحة هو الحصول على إعادة توعية شريانية كاملة. تمّ إجراء جميع العمليات من قبل جراحي القلب ذوي الخبرة في جراحة المجازات الإكليلية. تلقى المرضى تخديراً وريدياً كاملاً، بما في ذلك جرعة عالية من المواد الأفيونية. تلقى المرضى 1 مغ/كغ ديكساميثازون بعد تحريض التخدير. تم الوصول إلى القلب جراحياً عن طريق شق في منتصف القص.

تتكوّن الدارة خارج الجسم من مؤكسج غشائي مع مبادل حراري متكامل، خزان وريدي ونظام أنابيب بولي فينيل، ومضخة أسطوانية غير نابضة ومُجهزة بخليط غرواني بلوري. كان فقط المؤكسج والخزان الوريدي مغلفة بالهيبارين. قبل التوصيل بالمجازة القلبية الرئوية (CPB)، تمّ إعطاء الهيبارين (300 وحدة دولية/كغ) لتحقيق زمن تخثّر نشط يزيد عن 450 ثانية.

تم إدارة المجازة القلبية الرئوية وفقًا لمبدأ الناظم الألفي (α-stat)، مع درجة حرارة أنفية بلعومية دنيا تبلغ 32 درجة مئوية، تمّ الحفاظ على معدل تدفق CPB عند 2.4 لتر/د/م^2.

تم تحقيق حماية العضلة القلبة عن طريق توقيف القلب (cardioplegia) بالبوتاسيوم البارد (4 درجات مئوية).

بعد الانتهاء من جميع المفاغرات البعيدة، تمّت إزالة المشبك المستعرض (cross - clamp) الأبهري، وتم إجراء المفاغرات القريبة بمشبك انسداد جزئي. في غضون ذلك، تمت إعادة تدفئة المريض إلى 37 درجة مئوية. تم تحييد الهيبارين باستخدام 3 مغ/كغ من كلور البروتامين.

لتقليل فقد الدم، تم جمع الدم بخزان بضع القلب الماص.

تمّ توثيق المعلومات المتعلّقة بما يلي:

زمن المجازة القلبية الرئوية (بالدقيقة)، زمن المشبك المستعرض (cross - clamp) الأبهري (بالدقيقة) زمن العمل الجراحي (بالساعة)، وزمن التنبيب (بالساعة).

المتابعة بعد الجراحة وتشخيص AFACS:

تمّت متابعة المرضى في وحدة العناية المركزة بشكل مستمر لمدة 48 ساعة على الأقل. تم إجراء تخطيط قلب كهربائي (ECG) من 12 مسرى يومياً لمدة 7 أيام على الأقل بعد الجراحة وفي حالات الاشتباه السريري باضطراب نظم قلبي، وكانت نقطة النهاية للدراسة هي بعد أسبوع من العمل الجراحي. تم تحديد نوبة الرجفان الأذيني بأنها النوبة التي تستمر لمدة ساعة واحدة على الأقل وتم تشخيصها بناءً على تقييم الطبيب على أساس تخطيط قلب كهربائي (ECG) من 12 مسرى أو شريط نظم (strip) مدته 30 ثانية على الأقل.

الطرق الإحصائية المتبعة:

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) وكذلك برنامج Excel 2010. تم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 (P value < 0.05) هامّةً إحصائياً.

الإحصاء الوصفي :

للمتغيرات الفئوية: قمنا بالاعتماد على التكرار، النسب المئوية والأشكال البيانية(Pie chart) و(Bar chart).

للمتغيرات المتواصلة: تم استخدام مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، المجال).

الإحصاء الاستدلالي:

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية: اختبار ت ستودنت (t – student test) والتعبير عنه بـ "t" لمقارنة المتغيرات المتواصلة. اختبار كاي مربع (chi-square) والتعبير عنه بـ "X^2" لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزع الطبيعي. تمّ استخدام تحليل الانحدار اللوجستي متعدّد المتغيرات لفحص العوامل المؤثرة بحدوث AFACS وحساب نسبة الأرجحية (Odds ratio) (OR).

الاعتبارات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواءً كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامةً قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر وينبغي أن تكون هاتان القيمتان ركيزتي الإعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث. وفي بحثنا هذا، تمّ الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية، الثقة والالتزام بسرية المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على النتائج دون إلحاق الأذى بهم.

النتائج:

بلغ متوسّط تركيز CRP قبل العمل الجراحي لدى جميع أفراد البحث 6.9 ± 2.2 مغ/ل بمجال تراوح ما بين 0.5 – 9.7 مغ/ل. كان عدد المرضى مع CRP منخفض (CRP < 3 مغ/ل) 90 مريض (72%)، وعدد المرضى مع CRP مرتفع (CRP ≥ 3 مغ/ل) 35 مريض (28%).

بلغ متوسّط عمر مرضى البحث 62.8 ± 9 سنة بمجال تراوح ما بين 55 – 71 سنة. كان متوسّط عمر المرضى مع تركيز CRP مرتفع قبل الجراحة (63.9 ± 7.4 سنة) أكبر من متوسط عمر المرضى مع تركيز CRP منخفض (60 ± 10 سنة) بفارق هام من الناحية الإحصائية (P=0.0384).

يوضّح الجدول (1) الخصائص الديموغرافية والمرضية لمرضى البحث.

الجدول (1): الخصائص الديموغرافية والمرضية لمرضى البحث.

الخصائص	العدد	النسبة المئوية
الجنس		
الذكور	95	%76
الإناث	30	%24
التدخين		
مدخن	82	%65.6
غير مدخن	43	%34.4
السوابق المرضية		
ارتفاع التوتر الشرياني	86	%68.8
الداء السكري	58	%46.4
احتشاء عضلة قلبية	53	%42.4
اضطراب شحوم الدم	48	%38.4
مرض رئوي مزمن	20	%16
داء شرياني محيطي	13	%10.4
داء كلوي مزمن	7	%5.6
السوابق الدوائية		
ستاتينات	75	%60
حاصرات بيتا	72	%57.6
مثبطات جملة رينين – أنجيوتنسين	72	%57.6

خلال فترة المتابعة (أسبوع بعد العمل الجراحي)، بلغ عدد المرضى الذين تطور لديهم AFACS في عينة البحث 34 مريض (27.2%)، في حين لم يطوّر 91 مريض (72.8%) AFACS. يوضّح الجدول (2) مقارنةً لخصائص مرضى البحث وفقاً لقيمة CRP ما قبل العمل الجراحي.

الجدول (2): مقارنة الخصائص السريرية لمرضى البحث وفقاً لقيم CRP القاعدية

المتغيرات	المجموعة		X^2-test	p-value
	تركيز CRP منخفض (< 3 مغ/ل) (90 مريض)	تركيز CRP مرتفع (≥ 3 مغ/ل) (35 مريض)		
الجنس				
الذكور	68 (75.5%)	27 (77.1%)	0.035	0.85
الإناث	22 (24.5%)	8 (22.9%)		
السوابق المرضية				
ارتفاع التوتر الشرياني	60 (66.7%)	26 (74.3%)	0.681	0.409
الداء السكري	40 (44.4%)	18(51.4%)	0.494	0.482
سوابق احتشاء عضلة قلبية	36 (40%)	17 (48.6%)	0.758	0.383
اضطراب شحوم الدم	33 (36.7%)	15 (42.8%)	0.408	0.522
مرض رئوي مزمن	13 (14.4%)	8 (22.8%)	1.276	0.258
داء شرياني محيطي	8 (8.8%)	5 (14.3%)	0.788	0.374
داء كلوي مزمن	5 (5.5%)	2 (5.7%)	0.001	0.974
التدخين				
مدخن	61 (67.8%)	21 (60%)	0.676	0.410
غير مدخن	29 (32.2%)	14 (40%)		
السوابق الدوائية				
ستاتينات	55 (61.1%)	20 (57.1%)	0.165	0.684
حاصرات بيتا	49 (54.4%)	23 (65.7%)	1.311	0.252
مثبطات جملة رينين – أنجيوتنسين	48 (53.3%)	24 (68.6%)	2.396	0.121

الخصائص الصدوية القلبية				
LVEF ≤ 35%	75 (83.3%)	29 (82.8%)	0.004	0.949
LVEF > 35%	15 (16.7%)	6 (17.1%)		
قطر الأذينة اليسرى ≤ 40 مم	50 (55.5%)	15 (42.8%)	1.628	0.2
قطر الأذينة اليسرى > 40 مم	40 (44.5%)	20 (57.2%)		
حدوث AFACS				
نعم	20 (22.2%)	14 (40%)	4.022	0.044
لا	70 (77.8%)	21 (60%)		

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في توزّع الذكور والإناث بين مجموعتي البحث، كذلك لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً فيما يخص السوابق المرضية والأمراض المرافقة (comorbidities) بين مرضى CABG مع CRP مرتفع أو منخفض قبل الجراحة (P>0.05) لجميع المتغيرات. وجد الارتفاع في تركيز CRP القاعدي لدى 25.6% من المدخنين (21 مريض) ولدى 32.6% من غير المدخنين (14 مريض) (P>0.05).

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في السوابق الدوائية أو الخصائص الصدوية بين المجموعتين.

يوضّح الجدول (3) مقارنةُ بين مجموعتي البحث حسب بيانات العمل الجراحي.

حدث AFACS لدى المرضى الذين خضعوا لـ CABG مع CRP مرتفع قبل الجراحة (40%) أكثر بفارق هام من الناحية الإحصائية بالمقارنة مع المرضى مع CRP منخفض (22.2%) (P = 0.044).

الجدول (3): مقارنة متوسّط بيانات العمل الجراحي بين مجموعتي البحث

المتغيرات	الجموعة	المتوسّط	الانحراف المعياري	t-test	P-value
زمن المجازة القلبية الرئوية (دقيقة)	تركيز CRP منخفض	63.5	21	1.089	0.277
	تركيز CRP مرتفع	68	20		
زمن Cross-clamp (دقيقة)	تركيز CRP منخفض	44	17	0.84	0.402
	تركيز CRP مرتفع	46.8	16		
زمن العمل الجراحي (ساعة)	تركيز CRP منخفض	3.8	0.6	0.797	0.426
	تركيز CRP مرتفع	3.9	0.7		
زمن التنبيب (ساعة)	تركيز CRP منخفض	8.3	2.4	1.481	0.141
	تركيز CRP مرتفع	9	2.3		

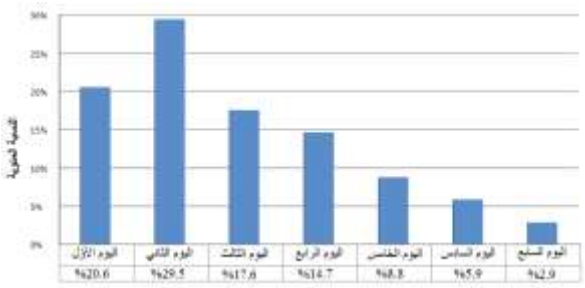
بلغ متوسّط الزمن لحدوث AFACS بعد الجراحة في المرضى مع CRP منخفض 2.9 ± 1.7 يوم، وفي المرضى مع CRP مرتفع 2.9 ± 1.6 يوم دون فرق هام إحصائياً بين المتوسطين.

يوضّح الجدول (4) توزّع مرضى البحث حسب توقيت بدء الرجفان الأذيني بعد الجراحة.

الجدول (4): توزّع مرضى البحث حسب توقيت بدء الرجفان الأذيني بعد الجراحة

بدء الرجفان الأذيني	العدد	النسبة المئوية
اليوم الأوّل	7	%20.6
اليوم الثاني	10	%29.5
اليوم الثالث	6	%17.6
اليوم الرابع	5	%14.7
اليوم الخامس	3	%8.8
اليوم السادس	2	%5.9
اليوم السابع	1	%2.9

في دراستنا، كانت ذروة حدوث AFACS في اليوم الثاني بعد الجراحة كما هو موضّح في الشكل (1). يوضّح الجدول (5) تأثير قيم CRP قبل الجراحة على حدوث AFACS.



الشكل (1): توزّع مرضى البحث حسب توقيت بدء AFACS

الجدول (5): تأثير قيم CRP قبل الجراحة على حدوث AFACS

المتغير	حدوث AFACS (34مرضى)	لاحدوث AFACS (91مريض)	نسبة الأرجحية Odds) (ratio	CI 95%	P-value
تركيز CRP منخفض	20 (%22.2)	70 (%77.8)	-	1 – 5.4	0.047
تركيز CRP مرتفع	14 (%40)	21 (%60)	2.33		

يزيد ارتفاع CRP قبل الجراحة (≤ 3 مغ/ل) من خطر حدوث AFACS بعد CABG بنسبة أرجحية 2.33، فاصل ثقة 95%: 1 – 5.4 مقارنةً بالمرضى مع تركيز CRP منخفض (<3مغ/ل) بفارق هام من الناحية الإحصائية (P = 0.047). يوضّح الجدول (6) تأثير الخصائص الديموغرافية على حدوث AFACS.

الجدول (6): تأثير الخصائص الديموغرافية على حدوث AFACS

المتغير	حدوث AFACS (34مرضى)	لا حدوث AFACS (91مريض)	نسبة الأرجحية Odds) (ratio	CI 95%	P-value
العمر ≥ 65 سنة	17 (%20.7)	65 (%79.3)	-	1.1 – 5.6	0.0269
العمر > 65 سنة	17 (%39.5)	26 (%60.5)	2.5		
الإناث	11 (%36.7)	19 (%63.3)	-	0.22 – 1.32	0.184
الذكور	23 (%24.2)	72 (%75.8)	0.55		

يزيد العمر المتقدم (> 65 سنة) من خطر حدوث AFACS بعد CABG بنسبة أرجحية 2.5، فاصل ثقة 95%: 1.1 – 5.6 مقارنةً بالمرضى بعمر ≥ 65 سنة بفارق هام من الناحية الإحصائية (P = 0.0269). يوضّح الجدول (7) تأثير الخصائص الصدوية القلبية على حدوث AFACS.

الجدول (7): تأثير الخصائص الصدوية القلبية على حدوث AFACS

المتغير	حدوث AFACS 34) مرضى)	لا حدوث AFACS 91) مريض)	نسبة الأرجحية Odds) (ratio	CI 95%	P-value
LVEF ≤ %35	27 (%26)	77 (%74)	-	0.5 – 3.9	0.49
LVEF > %35	7 (%33.3)	14 (%66.7)	1.42		
قطر الأذينة اليسرى <40مم	15 (%23.1)	50 (%76.9)	-	0.69 – 3.4	0.282
قطر الأذينة اليسرى ≥40مم	19 (%31.6)	41 (%68.4)	1.54		

يلخّص الجدول (8) تأثير السوابق المرضية والدوائية على حدوث AFACS.

الجدول (8): تأثير السوابق المرضية والدوائية على حدوث AFACS

المتغير	حدوث AFACS (34 مرضى)	لا حدوث AFACS (91 مريض)	نسبة الأرجحية (Odds ratio)	CI 95%	P-value
لا ارتفاع توتر شرياني	9 (23%)	30 (77%)	-	0.56 – 3.3	0.829
ارتفاع توتر شرياني	25 (29%)	61 (71%)	1.36		
لا داء سكري	16 (23.8%)	51 (76.2%)	-	0.65 – 3.2	0.371
داء سكري	18 (31%)	40 (69%)	1.43		
لا سوابق احتشاء قلبي	17 (23.6%)	55 (76.4%)	-	0.69 – 3.3	0.294
سوابق احتشاء قلبي	17 (32%)	36 (68%)	1.52		
لا اضطراب شحوم الدم	19 (24.7%)	58 (75.3%)	-	0.62 – 3	0.422
اضطراب شحوم الدم	15 (31.3%)	33 (68.7%)	1.38		
لا مرض رئوي مزمن	26 (24.7%)	79 (75.3%)	-	0.74 – 5.5	0.165
مرض رئوي مزمن	8 (40%)	12 (60%)	2.02		
لا داء شرياني محيطي	29 (25.9%)	83 (74.1%)	-	0.54 – 5.9	0.34
داء شرياني محيطي	5 (38.4%)	8 (61.6%)	1.78		
لا داء كلوي مزمن	32 (27.1%)	86 (72.9%)	-	0.19 – 5.8	0.933
داء كلوي مزمن	2 (28.5%)	5 (71.5%)	1.07		
ستاتينات	20 (26.7%)	55 (73.3%)	-	0.48 – 2.4	0.869
لا ستاتينات	14 (28%)	36 (72%)	1.07		
حاصرات بيتا	17 (23.6%)	55 (76.4%)	-	0.69 – 3.4	0.294
لا حاصرات بيتا	17 (32%)	36 (68%)	1.52		
لا مثبطات جملة رينين أنجيوتنسين	18 (25%)	54 (75%)	-	0.61 – 3	0.437
مثبطات جملة رينين أنجيوتنسين	16 (30.1%)	35 (69.9%)	1.37		

المناقشة:

إنّ الرجفان الأذيني بعد الجراحة القلبية (AFACS) هو اختلاطٌ شائعٌ يتطور عادةً بعد 2 – 6 أيامٍ بعد الجراحة. لقد وُجِدَ أنّ حدوث AFACS يتراوح ما بين 10 – 65 %، متفاوتاً حسب نوع الجراحة، يُقدَّر معدّل حدوثه بحوالي 30% بعد جراحة المجازات الإكليلية (CABG)، 40% بعد عمليات استبدال أو إصلاح الصمّامات، ويزيد عن حوالي 50% بعد الإجراءات المشتركة (مجازات مع جراحة صمامية)[1].

في دراستنا التي شملت 125 مريض خضعوا لإجراء CABG، حدث AFACS لدى 34 مريض (27.2%).

يقع هذا المعدّل ضمن المجال الذي ذكرته أغلب الدراسات العالمية.

في دراسة (Lo et al) عام 2005 في هولندا، والتي شملت 156 مريض خضعوا لـ CABG، تطوّر AFACS لدى 21.8% من المرضى[9] .

في دراسة (Gibson et al) عام 2010 في المملكة المتحدة، والتي شملت 275 مريض أجروا CABG، تطوّر AFACS لدى 38.9% من المرضى [10] .

في دراسة (Kinoshita et al) عام 2011 في اليابان، والتي شملت 551 مريض خضعوا لإجراء CABG، تطوّر AFACS لدى 21.9% من المرضى[11].

في دراسة (Narducci et al) عام 2013 في إيطاليا، والتي شملت 38 مريض خضعوا لإجراء CABG، تطوّر AFACS لدى 38% من المرضى[12].

في دراسة (Gur et al) في تركيا عام 2018، والتي شملت 198 مريض خضعوا لإجراء CABG، تطوّر AFACS لدى 32.8% من المرضى[13].

تم الإبلاغ عن ترافق البدانة، ارتفاع التوتر الشرياني، الداء الرئوي الانسدادي المزمن، العمر المتقدم، والرجفان الأذيني قبل الجراحة مع خطر حدوث الرجفان الأذيني بعد الجراحة [14]. ينخفض النتاج القلبي لدى مرضى الرجفان الأذيني حيث لايحدث تقلص أذيني متزامن في النظم الجيبي ويزيد الركود داخل الأذينة. يزيد الرجفان الأذيني أيضاً من معدّل الوفيات بعد الجراحة، معدلات السكتة الدماغية، ومدة الاستشفاء.

إنّ القدرة على التنبؤ بحدوث الرجفان الأذيني بعد الجراحة مهمّةٌ من أجل الوقاية من الاختلاطات المتعلّقة بـ AFACA. وبالتالي، يجب أيضاً استخدام تحاليل الدم الكيميائية الحيوية بالإضافة إلى العلامات السريرية. تمّت دراسة العديد من الواسمات الكيميائية الحيوية، مثل عامل النخر الورمي ألفا، الخضاب A1c، الإنترلوكين 8، والبروتين الارتكاسي C (CRP) [15].

هنالك دليلٌ واضحٌ على أنَّ الالتهاب يلعب دوراً رئيسياً في الآلية الإمراضية لـ AFACS. تسبب جراحة القلب والمجازة القلبية الرئوية (CPB) رضّاً جراحياً وترافقُ مع ارتفاعاتٍ كبيرةٍ في الاستجابة للالتهاب والشدّة التأكسدية [6] [7]. قد تؤدي الاستجابة الالتهابية إلى حدوث تليف خلالي شاذ في عضلة القلب وسوء وظيفة قلبية، ما يتسبب في إعادة تشكيل (remodeling) هيكلي أذيني مع توصيل داخل أذيني، وبالتالي تعزيز AFACS[16].

إنّ CRP هو أحد بروتينات الطور الحاد أثناء الالتهاب، وتزيد الحالة الالتهابية داخل القلب من مستويات CRP المحيطية وتهيئ لـ AFACS [6]. لذلك، تمّ افتراض أن المستويات المرتفعة من البروتين الارتكاسي C هي علامة إنذارية تتنبأ بحدوث AFACS لدى المرضى الذين خضعوا لـ CABG.

في دراستنا، كان معدل حدوث الرجفان الأذيني بعد الجراحة أعلى بشكلٍ هام إحصائياً في المرضى معCRP أعلى قبل الجراحة (40%) بالمقارنة مع المرضى مع CRP أخفض قبل الجراحة (22.2%) (P=0.044). ترافق CRP المرتفع قبل الجراحة بشكلٍ مستقلٍ مع الرجفان الأذيني بعد الجراحة بنسبة أرجحية 2.33، فاصل ثقة 95%: 1 – 5.4 (P = 0.047).

تمّ اختبار CRP كواسمٍ للالتهاب في سياق AFACS في عددٍ من الدراسات مع نتائج متناقضة.

أفاد (Lo et al) أنّ المرضى مع ارتفاع مستويات CRP قبل الجراحة (≤ 3 مغ/ل) قد أظهروا التهاباً شديداً، وتطوّر AFACS لدى 55% منهم، في حين تطوّر لدى 21% من المرضى مع مستويات CRP قبل الجراحية المنخفضة (<3مغ/ل). كان المرضى مع ارتفاع مستويات CRP قبل الجراحة معرضين بشكلٍ كبيرٍ لخطر الإصابة بـ AFACS بعد CABG بنسبة أرجحية 4.6، فاصل ثقة .4 – 15.3، ممّا يدعم أن مستويات CRP المصلية المرتفعة تعكسُ حالة التهابية تُشكّلُ عامل خطرٍ قلبيٍّ مستقلٍ[9].

في دراسة (Kinoshita et al) [11]، حدث AFACS لدى 14.3% من المرضى مع تركيز CRP > 1 مغ/ل قبل الجراحة، لدى 20.9% من المرضى مع تركيز CRP (1 – 3 مغ/ل) قبل الجراحة، ولدى 34.6% من المرضى مع تركيز CRP (3 – 10) مغ/ل قبل الجراحة. عند المقارنة مع المرضى بتركيز CRP > 1 مغ/ل قبل الجراحة، كانت نسبة الخطر غير المعدلة للارتباط بين CRP وAFACS هي 1.65 لكل زيادة بمقدار انحراف معياري.

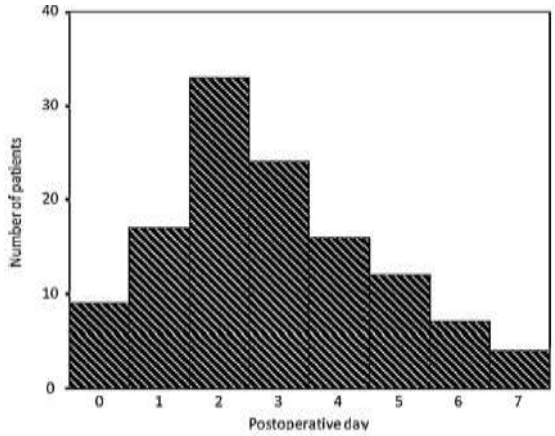
أفادت نتيجة تحليل تلوي عام 2015 لـ 15 دراسة حالة – شاهد (3110 مرضى) بحثت القيمة السريرية لـ CRP للتنبؤ بحدوث AFACS للمرضى الخاضعين لـ CABG، أنّ مستويات CRP القاعدية كانت أعلى لدى المرضى الذين طوروا AFACS مقارنةً بالمرضى بدون AFACS[17].

في عام 2009، أجرى (Girerd et al) دراسة في كندا للبحث في العلاقة بين المتلازمة الاستقلابية والرجفان الأذيني بعد الجراحة، شملت الدراسة 2214 مريضاً من الذكور الذين تقلُّ أعمارهم عن 65 عاماً خضعوا لإجراء CABG لأوّل مرّة، ووجدوا أن المرضى مع زيادةٍ في محيط الخصر وارتفاع CRP معرضون لخطر أكبر للإصابة بالرجفان الأذيني بعد الجراحة[18].

من ناحيةٍ أخرى، في دراسة (Anselmi et al)[19] في إيطاليا عام 2009، لم يكن هنالك علاقة هامة إحصائياً بين مستويات CRP بعد الجراحة وحدوث AFACS. وخلصت تلك الدراسة إلى أنّ الارتباط بين CRP وAFACS ليس مباشراً ولكن ربما يتم تواسطه عن طريق الشدّة التأكسدية والنخر المرافقين للمجازة القلبية الرئوي (CPB)، والتي من ناحيةٍ، تؤدي إلى حدوث التهاب، ومن ناحيةٍ أخرى، قد يؤدي إلى AFACS في المرضى المعرضين للإصابة. في دراسة (Narducci et al)[12]، لم يكن هنالك علاقة هامة إحصائياً بين مستويات CRP قبل الجراحة وحدوث AFACS.

إنّ الآليات الدقيقة التي تشرح العلاقة بين CRP قبل الجراحة وحدوث الرجفان الأذيني بعد الجراحة ليست واضحة. في دراسة عن تفعيل نظام المتممة المرتبط بالمجازة القلبية الرئوية، أظهر (Bruins et al) [20] أن مستويات CRP قبل الجراحة كانت مرتبطة بمستويات CRP بعد الجراحة، وكانت مرتبطة بحدوث الرجفان الأذيني بعد الجراحة.

في دراستنا، كانت ذروة حدوث AFACS في اليوم الثاني بعد الجراحة، وهي بذلك تتفق مع معظم الدراسات العالمية كدراسة (Kinoshita et al)[11] الشكل (2).



الشكل (2): توزع المرضى حسب بدء الرجفان الأذيني بعد الجراحة (من دراسة Kinoshita et al)[11]

في دراستنا، عند تحليل العوامل المؤثرة في حدوث AFACS، أظهر العمر المتقدم (> 65 سنة) أنّه يزيد من خطر حدوث AFACS بعد CABG بنسبة أرجحية 2.5، فاصل ثقة 95%: 1.1 – 5.6 مقارنةً بالمرضى بعمر ≤ 65 سنة بفارق هام من الناحية الإحصائية (P = 0.0269). لم يكن هنالك تأثير لجنس المريض على حدوث AFACS بعد CABG (P>0.05).

لم يكن هنالك تأثير للسوابق المرضية (ارتفاع التوتر الشرياني، الداء السكري، سوابق احتشاء عضلة قلبية، اضطراب شحوم الدم، المرض الرئوي المزمن، الداء الشرياني المحيطي، أو الداء الكلوي المزمن)، السوابق الدوائية (ستاتينات، حتصرات بيتا، مثبطات جملة رينين – أنجوتنسين)، الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) أو قطر الأذينة اليسرى على حدوث AFACS بعد CABG (P>0.05).

كان متوسّط عمر المرضى مع تركيز CRP مرتفع (≤ 3 مغ/ل) قبل الجراحة أكبر من متوسط عمر المرضى مع تركيز CRP منخفض (< 3مغ/ل) بفارق هام من الناحية

الإحصائية (P <0.05). لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً فيما يخص التوزع حسب الجنس، حالة التدخين، السوابق المرضية والأمراض المرافقة (comorbidities)، السوابق الدوائية، الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF)، قطر الأذينة اليسرى، زمن المجازة القلبية الرئوية، زمن cross – clamp، زمن العمل الجراحي أو زمن التنبيب بين مرضى CABG مع CRP مرتفع أو منخفض قبل الجراحة، (P>0.05) لجميع المتغيرات. تتوافق نتائجنا جزئياً مع نتائج دراسة (Kinoshita et al)[11]، حيث كان المرضى في فئة CRP الأعلى أكبر سناً، وأكثر احتمالاً لانخفاض مستويات الهيماتوكريت، وانخفاض معدلات الرشح الكبيبي.

تملك هذه الدراسة عدداً من القيود:

تم إدخال المرضى الذين خضعوا لعملية جراحية مع مضخة فقط.

استندت مستويات CRP قبل الجراحة إلى قياس واحد.

لم يتمّ دراسة الارتباط بين قياس CRP قبل الجراحة وقياس CRP بعد الجراحة.

لم يتم تضمين البيانات الخاصة بالرجفان الأذيني الانتيابي قبل دخول المستشفى في التحليل، حيث يصعب غالبًا الكشف بدقة حتى مع الاستجواب الدقيق للمرضى.

لم يكن لدينا أي معلومات حول جرعة الكاتيكولامينات المستخدمة في غرفة العمليات، والتي ربما أثرت على حدوث الرجفان الأذيني.

الاستنتاجات:

حدث الرجفان الأذيني بعد جراحة المجازات الإكليلية لدى 27.2% من المرضى.

كانت ذروة حدوث AFACS في اليوم الثاني من العمل الجراحي.

كان معدل حدوث AFACS أعلى بشكلٍ هام إحصائياً في المرضى مع CRP أعلى قبل الجراحة (40%) بالمقارنة مع المرضى مع CRP أخفض قبل الجراحة (22.2%) (P=0.044).

ترافق CRP المرتفع قبل الجراحة بشكلٍ مستقلٍ مع الرجفان الأذيني بعد الجراحة بنسبة أرجحية 2.33، فاصل ثقة 95%: 1 – 5.4 (P = 0.047).

عند تحليل العوامل المؤثرة في حدوث AFACS، أظهر العمر المتقدم (> 65 سنة) أنّه يزيد من خطر حدوث AFACS بعد CABG بنسبة أرجحية 2.5، فاصل ثقة 95%: 1.1 – 5.6 مقارنةً بالمرضى بعمر ≥ 65 سنة بفارق هام من الناحية الإحصائية (P = 0.0269).

كان متوسّط عمر المرضى مع تركيز CRP مرتفع (≤ 3 مغ/ل) قبل الجراحة أكبر من متوسط عمر المرضى مع تركيز CRP منخفض (< 3مغ/ل) بفارق هام من الناحية الإحصائية (P <0.05).

التوصيات:

يرتبط CRP قبل الجراحة بشكلٍ مستقلٍ بحدوث الرجفان الأذيني بعد CABG. في الممارسة السريرية، يمكن تحديد مستويات CRP بسهولةٍ وقد تكونُ مفيدةً في التقسيم الطبقي للخطر غير الغازي لتوجيه العلاج الدوائي للمرضى المعرضين لخطر الإصابة بالرجفان الأذيني.

هنالك العديد من الأدلّة على أنّ الالتهاب والتليف يساهمان في التسبب في الرجفان الأذيني. ومع ذلك، لا توجد دراسات تجريبية تتناول العلاقة بين CRP قبل الجراحة والرجفان الأذيني بعد CABG على المستوى الجزيئي أو الخلوي، وهي موضوعٌ هامٌ لمعالجته في المستقبل.

من الضرورة إجراء المزيد من الدراسات في المستقبل تتناول نتائج وإنذار AFACS والبحث في استراتيجيات تحسين النتائج للمرضى المعرضين لخطر عالي الذين تم تحديدهم على أساس CRP قبل الجراحة.

References

1. Filardo G, Damiano RJ Jr, Ailawadi G, et al. Epidemiology of new-onset atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *Heart*. 2018;104:985-992.
2. Rostagno C, La Meir M, Gelsomino S, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: incidence, risk factors, and economic burden. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24:952-958.
3. Yadava M, Hughey AB, Crawford TC. Postoperative atrial fibrillation: incidence, mechanisms, and clinical correlates. Cardiol Clin. 2014;32:627–36.
4. Ferro CR, Oliveira DC, Nunes FP, Piegas LS. Postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. Arq Bras Cardiol. 2009;93:59–63.
5. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. J Am Coll Cardiol. 2008;51:793–801.
6. Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. Circulation. 2006;114:1455–61.
7. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. N Engl J Med. 1985;312:159–63.
8. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003;107:499 –511.
9. Lo B, Fijnheer R, Nierich AP, et al. C-reactive protein is a risk indicator for atrial fibrillation after myocardial revascularization. Ann Thorac Surg. 2005;79:1530–1535.
10. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol. 2010;105:186–191.
11. Kinoshita T, Asai T, Takashima N, et al. Preoperative Creactive protein and atrial fibrillation after off-pump coronary bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2011; 40:1298–1303.
12. Narducci ML, Pelargonio G, Rio T, et al. Predictors of postoperative atrial fibrillation in patients with coronary artery disease undergoing cardiopulmonary bypass: a possible role for myocardial ischemia and atrial inflammation. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2014;28:512–519.
13. Ali Kemal Gür, Mehmet Coşkun Aykaç, Emrah Şişli. The effects of serum CRP level on postoperative atrial fibrillation in patients who had coronary bypass surgery. *East J Med 23(4): 284-288, 2018*
14. Cerit L, Duygu H, Gulsen K, et al. Is SYNTAX score predictive of atrial fibrillation after on-pump coronary artery bypass graft surgery? Korean Circ J 2016; 46: 798-803.
15. Fontes ML, Amar D, Kulak A, et al. Increased preoperative white blood cell count predicts postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2009; 23: 484-487.
16. Chelazzi C, Villa G, De Gaudio AR. Postoperative atrial fibrillation. ISRN Cardiol. 2011;2011:203179.
17. Tong Li, Ze-Lin Sun, and Qi-Ying Xie. Meta-analysis Identifies Serum C-Reactive Protein as an Indicator of Atrial Fibrillation Risk After Coronary Artery Bypass Graft. American Journal of Therapeutics 0, 1–11 (2015).
18. Girerd N, Pibarot P, Fournier D, Daleau P, Voisine P, O'Hara G, Despres JP, Mathieu P. Middle-aged men with increased waist circumference and elevated C-reactive protein level are at higher risk for postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting surgery. Eur Heart J 2009;30:1270—8.
19. AnselmiA,PossatiG,GaudinoM:Postoperativeinflammatory reaction andatrial fibrillation: Simplecorrelationorcausation? Ann Thorac Surg 88:326-333,2009
20. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, Wildevuur CR, Eijsman L, Trouwborst A, Hack CE. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. Circulation 1997;96: 3542—8.