جامعة دمشق

كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

القيمة الإنذارية لتركيز حمض البول في الدم عند مرضى السكتة الدماغية الإقفارية الحادة

Prognostic Significance of Uric Acid Serum Concentration in Patients With Acute Ischemic Stroke

بحث علمي أعد لنيل إجازة الماجستير
في الأمراض الباطنة

بإشراف
أ.د. ياسر أحمد صالح

برئاسة
أ.د. رائد أبو حرب

إعداد الدكتور
سامر بشير برغله

2017 م

الإهداء

الفهرس

المحتوى	الصفحة
القسم النظري	**4**
المقدمة	**5**
تعاريف	**5**
لمحة تشريحية	**6**
الوبائيات والانتشار	**10**
عوامل الخطورة للنشبة الدماغية والتصلب العصيدي	**11**
عوامل الخطورة غير القابلة للتعديل	**11**
عوامل الخطورة القابلة للتعديل	**11**
لمحة تشريحية مرضية عن التصلب العصيدي	**12**
الجريان الدموي الدماغي	**12**
الإمراضيةالإقفارية للدماغ	**13**
الآليات الخلوية للأذية العصبية الإقفارية	**14**
النخر الخلوي	**14**
الموت الخلوي المبرمج	**15**
منشأ ودور الجذور الحرة في إحداث الأذية الخلوية	**17**
دور حمض البول المضاد للأكسدة	**19**
تصنيف السكتات الدماغية	**26**
أولاً- اعتماداً على الآلية الإمراضية	**26**
ثانياً- التصنيف التشريحي	**27**
التشخيص والفحص السريري	**29**
الاستقصاءات والوسائل التشخيصية	**32**
التشخيص التفريقي للنشبات الدماغية	**34**
العلاج	**34**
المعالجة الدوائية	**35**
المعالجة الجراحية	**36**
الوقاية العصبية	**37**
مراكز السكتات وإعادة التأهيل	**37**
القسم العملي	**39**
1-الملخص	**40**
2-مخطط البحث	**40**
2-1-خلفية البحث وأهميته	**42**
2-2-المواد وطرق الدراسة	**44**
2-2-1-نمط الدراسة	**44**
2-2-2مكان الدراسة	**44**
2-2-3زمن الدراسة	**44**
2-2-4-حجم العينة	**44**
2-2-5مراحل العمل	**44**

2-3-معايير الاستبعاد	**45**
2-4-معايير الاشتمال	**45**
2-5-الدراسة الإحصائية	**46**
2-6-السؤال البحثي	**46**
2-7-الفرضية البحثية	**46**
2-8-الاستبيان	**47**
2-9-مقياس ماثيو	**49**
2-10-الموافقة المستنيرة	**51**
2-11-نتائج الدراسة	**52**
2-11-1-توزيع المرضى حسب مكان القبول	**52**
2-11-2-توزيع المرضى حسب الجنس	**52**
2-11-3-توزيع المرضى حسب متوسط العمر	**53**
2-11-4-شدة الإصابة عند التخريج حسب مقياس ماثيو	**54**
2-11-5-دراسة عوامل الخطورة	**54**
2-11-6-الرجفان الأذيني	**62**
2-11-7-القصور القلبي المزمن	**63**
2-11-8-قصور الكلوي المزمن	**64**
2-11-9-آفة رئوية مزمنة	**65**
2-11-10-العلاج بالأسبرين قبل السكتة	**66**
2-11-11-العلاقة بين النتائج المخبرية والحالة السريرية	**67**
2-12-علاقة تركيز حمض البول بعوامل الخطر	**68**
2-13-القيمة الإنذارية التنبؤية لحمض البول	**69**
2-14-المناقشة	**70**
2-15-المقارنة مع الدراسات العالمية	**73**
2-16-التوصيات	**75**
المراجع	**76**

الفصل الأول
القسم النظري

مـقـــــــدمـــــــة

تعتبر النشبات الدماغية بنوعيها وخاصة الإقفارية، من الأمراض شائعة المشاهدة، وتشكل نسبة عالية من حالات الاستشفاء في الشعب العصبية ووحدات العناية المشددة، فهي من أكبر التحديات التي تواجه السياسة الصحية في أي بلد مما يجعل الوقاية منها من أولويات هذه السياسات الصحية.
تشكل السبب الثالث للوفيات في العديد من البلدان، والسبب الأول للعجز الوظيفي عند البالغين.
سجل في المملكة البريطانية المتحدة على سبيل المثال حدوث الفالج الشقي بنسبة 1000/2 سنوياً أي أن 120 ألف شخص سوف يعانون من نقص تروية دماغية وهذا ما ينعكس على استخدام ما يعادل 10% من أسرة المستشفيات لمعالجة هذه الحالات، فالتشخيص السريع وتحديد نوع النشبات الدماغية يلعب دورًا هامًا في التدبير والتقليل من العجز والوفيات وخاصة مع تطور التقنيات التشخيصية والأدوية والتداخلات المستخدمة في العلاج (1-2).

تـعـــــــاريـف: (3)

- العمى العابرAmaurosisfugax:
هو فقدان الرؤية وحيد الجانب يستمر لمدة ثواني أودقائق لتعود الرؤية بعدها بشكل كامل وغالباً ما يعزى إلى صمات عصيدية من لويحة تحتوي على كريستال كوليسترولي تنتشر في الأوعية الشبكية.

- إقفار دماغي عكوس – عابر:
تبدي المظاهر السريرية اضطرابات في الوظيفة العصبية تنتج عن إصابة في الشريان السباتي الباطن وفروعه الرئيسية (المخي والمتوسط والأمامي) والتي يمكن أن تكون على شكل (8):

نشبه إقفارية عابرة (TIA) Transient Ischemic Attack:
تستمر الأعراض لمدة ثواني ولا تتعدي 24 ساعة مع تراجع كامل لها دون أن تسبب أي عجز عصبي أووظيفي.

عجز عصبي إقفاري عكوس(RIND) Reversible Ischemic Neurological Deficit:
تختفي الأعراض العصبية بعد 24 ساعة دون أن تتعدى 3 أسابيع مع تراجع كامل للأعراض .

نشبة إقفارية عابرة متكررة Recurrent TIA:
تتمثل بنشباتإقفارية عابرة متتالية في فترة زمنية قصيرة على شكل نوب ناتجة عن صمات متكررة من لويحة عصيدية متقرحة وفعالة مما يزيد خطورة حدوث عجز عصبي دائم.

- نشبة دماغية:
تطور لأعراض أوعلامات سريرية موضعة، أحياناً" شاملة لفقدان الوظيفة الدماغية بشكل مفاجئ مع دوام الأعراض أكثر من 24 ساعة أومؤدية للموت دون وجود سبب للوفاة غير الحادث الوعائي الدماغي.

- سكتة في حال التطور:
عجز عصبي دائم مع تدهور متطور نحو الأسوأ للحالة العصبية والحالة العامة للمريض.

- السكتة الصامتة:
وجود موجودات شعاعية عصبية أوبتشريح الجثة دون وجود أعراض سريرية.

ملاحظة:
الإصابات السباتية غير العرضية:

تترافق بوجود نفخة في العنق ويمكن أن تكون النفخة غائبة في حال الانسداد التام للسباتي أو التضيق ما قبل الانسداد مع بقاء لمعة بقطر أقل من 0.2 ملم يؤدي لحدوث جريان غير كافي لسماع النفخة.

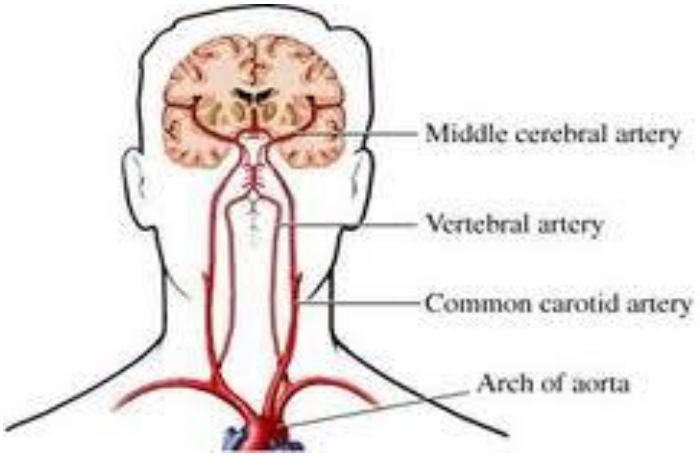
لمحة تشريحية:[4]

تتم تروية الدماغ من خلال أربعة شرايين :
من الأمام يتواجد الشريانيين السباتيين في حين يصعد الشريانيين الفقريين على طول العمود الفقري من الخلف.
عندما تدخل الشرايين الأربعة الجمجمة فإنها تتصل معًا بقاعدة الجمجمة عبر حلقة ويلس ويسمح هذا الاتصال بالتروية لنسيج الدماغ أن تستمر حتى إذا حصل انسداد أوتضيق أحد شرايين الدماغ الأساسية.

التشريح الوصفي للشرايين السباتية:

الشريان السباتي الأصلي:

ينشأ الشريان السباتي الأصلي الأيمن من الشريان العضدي الرأسي خلف المفصل القصي الترقوي الأيمن بينما ينشأ الشريان السباتي الأصلي الأيسر من قوس الأبهر في المنصف العلوي.
يسير الشريان السباتي الأصلي في العنق نحو الأعلى من منطقة المفصل القصي الترقوي حتى الحافة العلوية للغضروف الدرقي حيث ينقسم هنالك إلي شريانيين سباتيين ظاهر وباطن
في بداية الشريان السباتي الباطن توسع موضع يدعى الجيب السباتي يحتوي على نهايات عصبية كثيرة مشتقة من العصب اللساني البلعومي ويعمل كآلية انعكاسية مستقبلة للضغط حيث يسبب ارتفاع ضغط الدم تحريضًا لهذه النهايات يؤدي إلي تباطؤ في القلب وتوسع في الشرينات.
أما الجسم السباتي فهو عبارة عن بنية صغيرة تقع خلف نقطة تفرع الشريان السباتي الأصلي ومستمدًا تعصيبه من العصب اللساني البلعومي أيضًا، ويعتبر أيضًا مستقبلاً كميائيا حساسًا لارتفاع ضغط ثاني أكسيد الكربون وهبوط ضغط الأوكسجين بالدم وبالتالي يتنبه هذا الجسم السباتي انعكاسيًا مؤديًا إلى ارتفاع ضغط الدم وازدياد سرعة القلب والحركات التنفسية.



الشريان السباتي الظاهر:

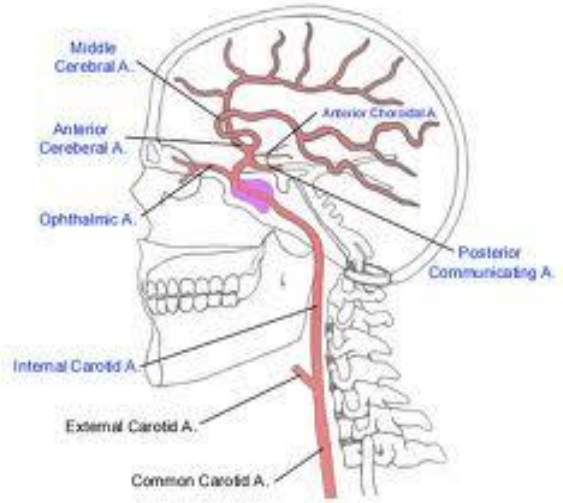
يبدأ عند الحافة العلوية للغضروف الدرقي ليدخل ضمن الغدة النكفية خلف زاوية الفك السفلي وينتهي متفرعًا إلي الشريان الصدغي السطحي والفكي العلوي.
يروي تراكيب تشريحية في العنق والوجه والفروة ويغذي كذلك اللسان والفك.

فروعه:
الشريان الدرقي العلوي
الشريان البلعومي الصاعد
الشريان اللساني
الشريان الوجهي
الشريان القذالي
الشريان الأذني الخلفي

الشريان السباتي الباطن :

يبدأ عند مستوى الحافة العلوية للغضروف الدرقي ثم يصعد في العنق ليصل حتى قاعدة الجمجمة حيث يدخل إلى القحف من خلال النفق السباتي الموجود في الجزء الصخري من العظم الصدغي مترافقا مع الوريد الوداجي الباطن والعصب المبهم ضمن الغمد السباتي.

فروعه :

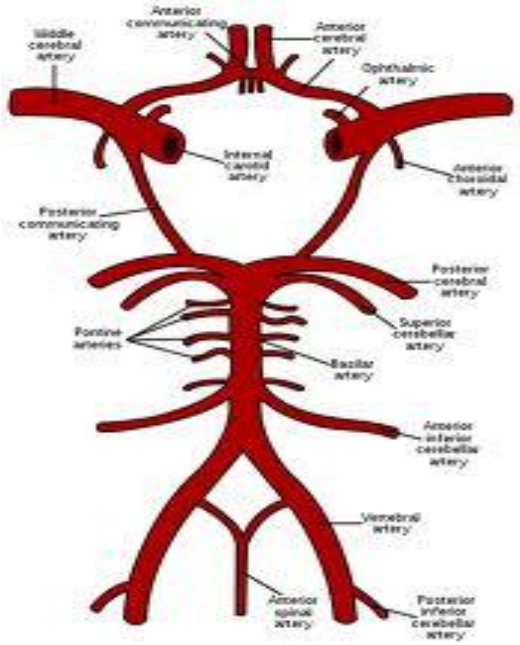


لا يعطي أي فروع شريانية ضمن العنق
بينما يعطي خلال مسيره في القحف
الشريان العيني،الذي يعتبر شريانًا"تفاغريا"
مهمًا مع السباتي الظاهر، ليتفرع ضمن
الدماغ إلي مخي أمامي ومخي متوسط.
يعطي فروع عديدة تروى المحتوي
الحجاجي والقحفي.
وهذه الفروع هي: الجذع السحائي النخامي
– الجذع السفلي الوحشي – الشريان العيني
– الشريان النخامي العلوي – الشريان
الاشتراكي الخلفي – الشريان المشيمي
الأمامي – الشريان المخي الأمامي –
الشريان المخي المتوسط.

دائرة ويلس أو مسبع ويلس:

تتوضع في الحفرة بين السويقتين عند قاعدة الدماغ.
تتشكل من التفاغر بين الشريانيين الباطنيين بعد تفرعهما والفقريين بعد تشكل القاعدي و الشرايين الوصالية الأمامية والخلفية.
تتكون من أجزاء من الأوعية الكبرى وما يدعى بالشرايين الوصالية تصل بين الواحد ولآخر.
نجد بالمرور من الأمام للخلف عبر حلقة ويلس:
الشريان الوصالي الأمامي – القطعة الدانية من الشريان المخي الأمامي – القطعة القاصية من الشريان السباتي الباطن – الشريان الوصالي الخلفي – القطعة الدانية من الشريان المخي الخلفي – حافة الشريان القاعدي.
تسمح دائرة ويلس للدم الداخل إلي أي من الشريانيين السباتيين الباطنيين أوالفقريين بالتوزع إلى أي جزء من نصفي الكرة المخية.
إن نقص جريان الدم بأحد الأوعية الكبرى بسبب تضيق مترق ببطء تحت حلقة ويلس يمكن أن يعاوض عنه بازدياد الجريان المعاوض حول حلقة ويلس وبذلك لن يحدث احتشاء هيموديناميكي

لكن هناك اختلافات تشريحية مألوفة الحدوث حيث أن واحد أوأكثر من الشرايين المكونة للحلقة قد تكون ناقصة التصنع أوغائبة.
يمنع التوافق سيء الحظ لتضيق وعاء كبير مع خلل تشريحي بحلقة ويلس حدوث دوران معاوض كافي يمكن أن يؤدي إلى احتشاء هيموديناميكي.
يصدر عن حلقة ويلس شرايين الدماغ الست الرئيسية:
الأمامي – المتوسط – الخلفي (واحد من كل جهة)
حيث يرون على الترتيب: الأجزاء الأمامية و المتوسطة و الخلفية من الدماغ.
يمكن أن ينسد أي من هذه الشرايين مسببا" النشبة وأشيع مكان هو الشريان الدماغي المتوسط.



مسبع ويلس

يتفاغرالدوران الأمامي والخلفي للدماغ عبر الشرايين الثفنية لذلك حين ينسد الشريان المخي الأمامي فإن الدم الآتي من الشريان المخي الخلفي قد يستمر ليغذي القطاع الأمامي.

تفاغرات السحايا Leptomeningeal Anastomoses:

تتفاغر فروع الشرايين المخية الأمامي والمتوسط والخلفي مع بعضها الآخر عبر شرايين الأم الحنون والعنكبوت.
تتصل تفاغراتأخرى عبر السحايا الرقيقة بفروع الشرايين المخية الكبرى.

تروية الدماغ:

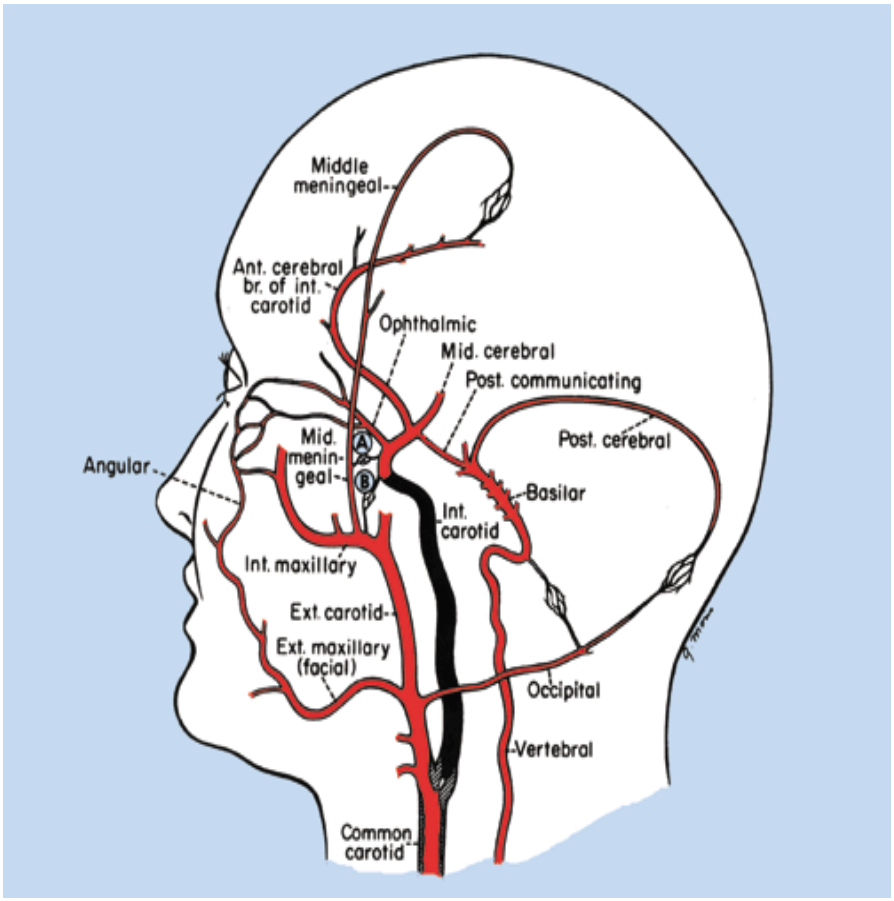
الدوران الأمامي:

يتألف من الشريان السباتي الباطن وفروعه.

الدوران الخلفي:

نظام الدوران الفقاري القاعدي:
ينشأ الشريان الفقاري من الشريان تحت الترقوة ويعطي الشريانيين الفقاريين الأمامي والخلفي والشريان المخيخي السفلي الخلفي والذي يغذي البصلة الجانبية.

يلتقي الشريانان الفقاريان ليشكلا الشريان القاعدي والذي يعطي بدوره الشريان المخيخي السفلي الأمامي والشرايين المخيخية العلوية والشريان السمعي الباطن وأخيرًا ينقسم إلى الشريانيين المخيين الخلفيين الأيمن والأيسر.



الدوران المشترك بين الشريانين السباتيين الظاهر والباطن

الوبائيات:

تشكل النشبة الدماغية العبء الأكبر على الصحة حول العالم وسببًا للإعاقة المزمنة عند البالغين ففي الولايات المتحدة الأمريكية تشكل السبب الثالث للوفاة بعد آفات القلب والسرطان (5-6-7)

تعتبر النشبة مرض شائع ذو أثر هام على الصحة ضمن جمهرة السكان في الدول المتقدمة والنامية على حد السواء.
نجد في الولايات المتحدة الأمريكية أن المعطيات من الدراسات الوبائية مثل دراسة:

The great Cincinnati/northern stroke study

أظهرت أن حدوث النشبة حوالي 700000 حالة من ضمن هؤلاء فإن حوالي 500000 حالة نشبة لأول مرة و 200000 حالة نشبة متكررة (6-7)

كانت نسبة الحدوث السنوية للنشبة لأول مرة 167 لكل 100000 للذكور البيض و 138 للإناث البيض في حين كانت بالنسبة للأمريكيين السود واليابانيين ذكور وإناث ضعف أولئك البيض (8-9)

قدمت دراسة مونيكا أهم المعطيات العالمية المعول عليها حول حدوث النشبة.

The world Health Organization (WHO) MONICA study

حيث سجل هذا المشروع معطيات عن 18 جمهرة سكانية في 10 بلدان (متضمنة بلدان أوروبا الشرقية والغربية وروسيا والصين) بين عامي 1985 و 1987 (3-10)
اختلف معدل حدوث النشبة تبعاً للفئات العمرية بشكل كبير من 101 إلى 285 عند الذكور و 47 حتى 198 عند الإناث (كل النسب لكل 100000) وكان المستوي الأعلى عند الروس و الفنلنديين وأقلها بإيطاليا.
يعتبر المعدل عموماً" في شرق وغرب أوروبا أعلى منه عند الرجال من النساء (نسبة الرجال للنساء: 1,2 – 2,4)، في حين إن النشبة المتكررة شكلت (18 – 22 %) من النشبة المسجلة3-10

الانتشار: (Prevalence)

قدرت الجمعية الأمريكية لأمراض القلب أن هناك حوالي 4,7 مليون شخص يعاني من سكتة دماغية والعديد من هؤلاء الأشخاص هم من المسنين والذين يحتاجون لمؤسسات رعاية طويلة الأمد.
أظهرت أيضًا أن عدد المصابين بالسكتة الدماغية للمرضى غير المقيمين في المستشفى حوالي 2,4 مليون مريض (11)

ملاحظة:

تنقسم النشبة الدماغية إلى إقفارية أونزفية كما إن النزفية يمكن أن تقسم إلى تحت أصناف:
نزف ضمن الدماغ ونزف تحت العنكبو ت.
النشبة الإقفارية تشكل حوالي 80 إلى 85 % من مجمل الحوادث الوعائية الدماغية بأوروبا و أمريكا الشمالية. (9)
تشكل النشبات النزفية حوالي 15 إلى 20 % من ضمن هذه النسبة 3 إلى 6 % سسببها نزف تحت العنكبوت و 8 إلى 10 % سسببها نزف ضمن الدماغ. (11)

عوامل الخطورة للنشبة الدماغية والتصلب العصيدي:

أ – عوامل الخطورة الغير قابلة للتعديل:

Age, Sex, Race or Ethnicity and Family History

– العمر المتقدم والجنس:

يعد العمر عامل خطورة هام للنشبة (الإقفارية والنزفية).
أظهرت البيانات من دراسة Framingham أن حدوث النشبة يتضاعف لكل عقد بعد عمر 55 سنة. (12)
تحدث النشبة بشكل أشيع عند الرجال، حيث تبلغ نسبة الحدوث للرجال إلى النساء بعد التعديل حسب الفئات العمرية بين 1,39 (فرامنجهام) إلى 2,4 (مونيكا).
تتضمن الاستثناءات الفئات العمرية من 35 إلي 40 وأكبر من 85 سنة حيث أن حدوث النشبة أعلى قليلاً عند النساء منه لدى الرجال. (13)

– العرق أوالسلالة:

تترافق أيضًا مع خطر حدوث النشبة الدماغية حيث إن الأمريكيين والأفارقة وشعوب أمريكا الجنوبية هم ذوي خطورة أعلى للنشبات الإقفارية والنزفية.
كان لدى المقيمين بمانهاتن الشمالية على سبيل المثال ازدياد خطر حدوث النشبة الإقفارية والنزفية مجتمعة 2,4 ضعف للأمريكيين الأفارقة والأمريكيين الإسبان 2,1 ضعف مقارنة مع البيض. (12)
سجل الأمريكيون الأفارقة والإسبان احتمالية أعلى لحدوث النشبة الناجمة عن التصلب العصيدي بالأوعية الكبيرة أوعن احتشاءات فجوية واحتمالية أقل للنشبات الناجمة عن صمات دماغية في حين كان النزف ضمن الدماغ حوالي 3 مرات أشيع عند الأمريكان الأسبان والإفريقيين و 6 مرات أشيع عند الأمريكيين اليابانيين مقارنة مع البيض.
يمكن تفسير هذه الاختلافات العرقية لحدوث النشبة جزئيًا بناء على الاختلافات بالوضع الاقتصادي والاجتماعي والانتشار الواسع لعوامل الخطورة المعروفة للنشبة مثل السكري و البدانة وارتفاع التوتر الشرياني والعوامل الوراثية قد تلعب دور أيضًا . (14)

- تم اقتراح دور العوامل الوراثية بالنشبة عبر عدة دراسات أظهرت حدوث متوافق بالنشبة بين التوائم وحيدة الزيغوت مقارنة بثنائية الزيغوت.
لم تميز معظم هذه الدراسات بين النشبة الإقفارية أوالنزفية.
وجدت دراسة الجمهرة السكانية على النزف ضمن الدماغ أن قصة نزف ضمن الدماغ عند قريب من الدرجة الأولى كان عامل مهم لحدوث النزوف الفصية وغير الفصية.

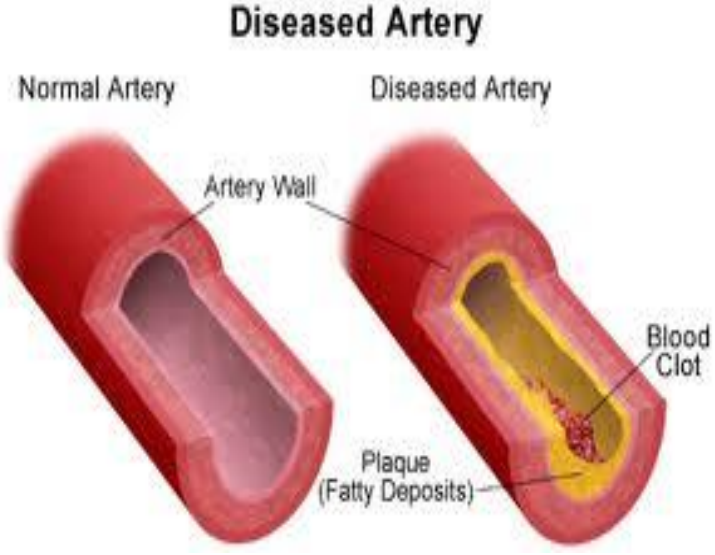
ب – عوامل الخطورة القابلة للتعديل:

نشرت الرابطة الأمريكية لأمراض القلب توصيات متفق عليها معتمدة على أفضل البراهين المتاحة لتدبير عوامل الخطورة القابلة للتعديل لحدوث النشبة.
صنفت عوامل الخطورة القابلة للتعديل المحتملة لحدوث النشبة الإقفارية تبعًا لمستوى قوة الدليل.
يشكل ارتفاع التوتر الشرياني الحصة الأكبر لحدوث النشبة بين المرضى الأصغر.
يشكل 40 % من النشبات عند الأشخاص بين 50 و 60 سنة.

ينخفض الخطر المعزى لارتفاع التوتر الشرياني بازدياد العمر لأن زيادة انتشار ارتفاع التوتر الشرياني يتم الإعاضة عنه بالانخفاض المرافق للخطر النسبي (3-14)
فانخفض الخطر المعزى بأعمار 80 سنة إلي 20 %، وكلما زاد العمر فإن الرجفان الأذيني يعتبر ذو الدور الأبرز ويشكل 23,5 % من النشباتالإقفارية بأعمار 80 سنة. (3-12)
يلعب كل من: فرط شحوم الدم والداء السكري دورًا أساسيًا بالنشبات الإقفارية.
نذكر من عوامل الخطورة أيضا" البدانة وقلة الفعالية الفيزيائية.
يشكل فرط هوموسيستين الدم سببًا هاما" للنشبات الدماغية. (12)

لمحة تشريحية مرضية للتصلب العصيدي:

تؤدي الحمية الغنية بالكولسترول والحموض الدسمة المشبعة إضافة إلى الاضطرابات الإنزيمية المسؤولة عن ارتفاع الشحوم والكولسترول العائلي إلى تراكم هذه المواد خارج الخلية حيث ترتبط بمستقبلات موجودة على سطح الخلايا البطانية للأوعية الدموية بسهولة مما يعزز دخولها إلى جدران الأوعية وخزنها على شكل جزيئات بعد ارتباطها بالبروتينات الموجودة داخل الخلايا.
يتم بعد ذلك جذب ودخول الكريات البيض إلى جدران الشرايين حيث تتحول بعد خزن هذه المواد إلى خلايا رغوية بالعة، تتم هذه العملية بواسطة مجموعة من الغلوكوبروتينات.
يؤدي ذلك إلى ظهور طبقات من البالعات واللمفاويات التائية متناوبة مع طبقات من الخلايا العضلية الملساء محاطة بنسيج ضام أساسي من الكولاجين والألياف المرنة والبروتوغليكان ينتج عن ذلك ما يدعى الأذية الليفية الشحمة.
إن تطور هذه الأذية بالإضافة إلى التراكم المتزايد للشحوم والكولسترول وفي بعض الأحيان الكلس يؤدي إلى تشكل اللويحة العصيدية الكلاسية والتي تحتوي على لب من المواد الدسمة والبقايا المتنخرة يغطيها غطاء ليفي مؤلف من خلايا عضلية ملساء وخلايا بطانية في بعض الأحيان.



تشكل العصيدة الشريانية

الجريان الدموي الدماغي:

تتطلب الأنسجة الدماغية تروية دموية بحجم 25 إلى 50 مل /100 غ / دقيقة بما يعادل (واحد لتر /دقيقة) مما يشكل خمس الدورة الدموية، ويبقي هذا الجريان ثابتًا في مجال ضغط شرياني انقباضي يتراوح بين (60 و 160ملم/ز) وذلك بواسطة نظام تحكم ذاتي مؤلف من عدة عوامل عصبية و هرمونية. (15-16)

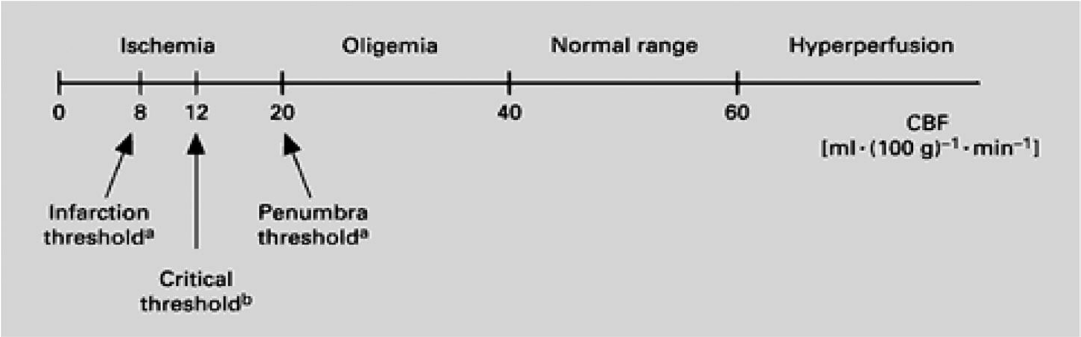
الإمراضية الإقفارية للدماغ:

تنتج الحوادث الوعائية الدماغية عن:

تحدث عصيدة عند التفرع الشرياني السباتي اضطرابًا للجريان الدموي الدماغي ما يسبب انسداد أوانخفاض هذا الجريان وبالتالي انخفاض كمية الدم اللازمة للخلايا الدماغية للقيام بدورها(17-18)

يحدث عند انخفاض الجريان الدموي الدماغي أقل من 16 / مل / 100 غ / دقيقة انخفاض في النشاط الدماغي الكهربائي مما يسبب خلل في إنتاج المواد البيوكيميائية لنقل السيالة العصبية لكن الخلايا العصبية تبقى حية (13-14).

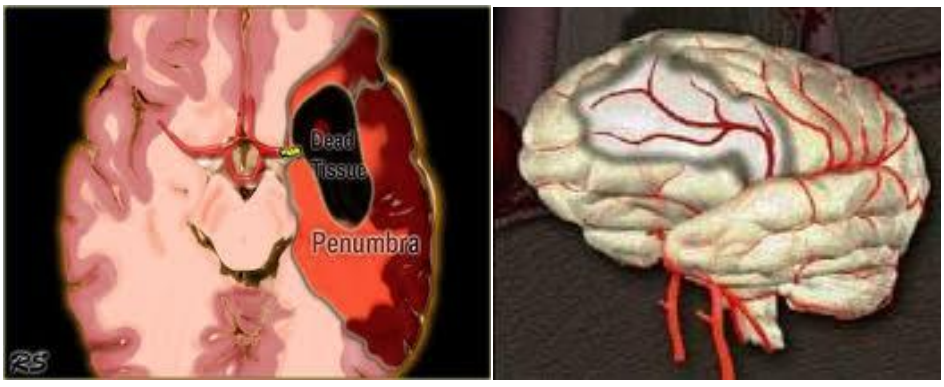
يؤدي انخفاض الجريان الدموي الدماغي إلى أقل من 10 مل / 100 غ / دقيقة إلى اضطراب في الاستقلاب واستقطاب غشاء الخلية وحدوث تنخر في الخلية العصبية ينتج عنه الاحتشاء مع تسطح في تخطيط الدماغ(16).



رسم تخطيطي لعتبات الجريان الدموي الدماغي

تحاط منطقة النخر المركزية بمنطقة سيئة الوظيفة لكن خلاياها حية يعتمد امتدادها على وجود التروية الدموية المعاوضة عبر شرايين تفاغرية وهذا ما يجعل خطورة السكتة معتمدًا ليس فقط على توضع الاحتشاء الدماغي ولكن أيضا" على الخلل المحدث في تلك المنطقة والتي تشفى باستعادة الجريان الدموي.

يمكن للاحتشاء الإقفاري أن يتحول إلى احتشاء نزفي عند 20 إلى 40 % في الأسبوع الأول من الإصابة وبداية الأعراض. (19)



يحدث الاحتشاء الدماغي عبر طريقتين:

1 – النخر الخلوي.
2 – الموت الخلوي المبرمج.

يتسبب نقص التروية في إحداث النخر من خلال حرمان العصبونات من السكر والذي يؤدي إلى فشل المتقدرات في إنتاج ATP.

تتوقف مضخة الغشاء الأيوني عن العمل مسببة زوال استقطاب العصبونات وزيادة الكالسيوم داخل الخلوي وتحرر الغلوتامات من النهايات المشبكية والتي تؤدي إلى إحداث السمية العصبية من خلال تفعيل مستقبلات الغلوتامات قبل المشبكية(13).

يتسبب كل من سوء وظيفة المتقدرات إضافة إلى تحطم الشحوم الغشائية في إنتاج الجذور الحرة والتي تساهم في إحداث أذيات بالوظائف الحيوية للخلية الدماغية.

الآليات الخلوية للأذية العصبية الإقفارية في الإحتشاء الحاد: (13)

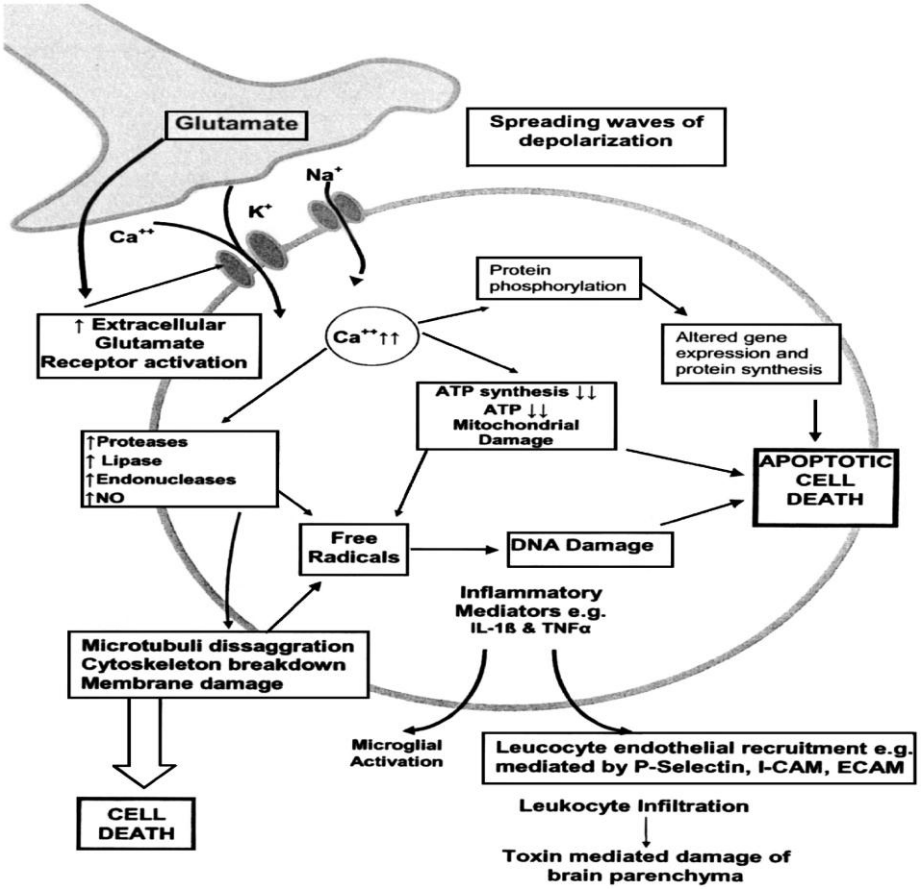
تختلف على المستوى الخلوي الآليات الكيميائية الحيوية والفيزيولوجية الكهربائية التي تساهم في الأذية الدماغية الإقفارية وفقا لمدى نقص التروية.

يحدث موت الخلايا العصبية عن طريق آليتين رئيسيتين:النخر الخلوي والموت الخلوي المبرمج.

النخر الخلوي:

يعتبر عملية غير مبرمجة وغير منظمة ويشكل الآلية الرئيسية التي تحدث عقب انسداد حاد دائم في الوعاء الدموي، ويعتبر النخر الآلية الرئيسية للأذية العصبية في النواة الإقفارية.

يحدث النخر بشكل رئيسي نتيجة اختلال التوازن الخلوي بسبب فقدان الطاقة ويترافق مع تورم الخلايا، وانحلال الغشاء الخلوي، والالتهابات، والأذية الوعائية، وتشكيل الوذمة.

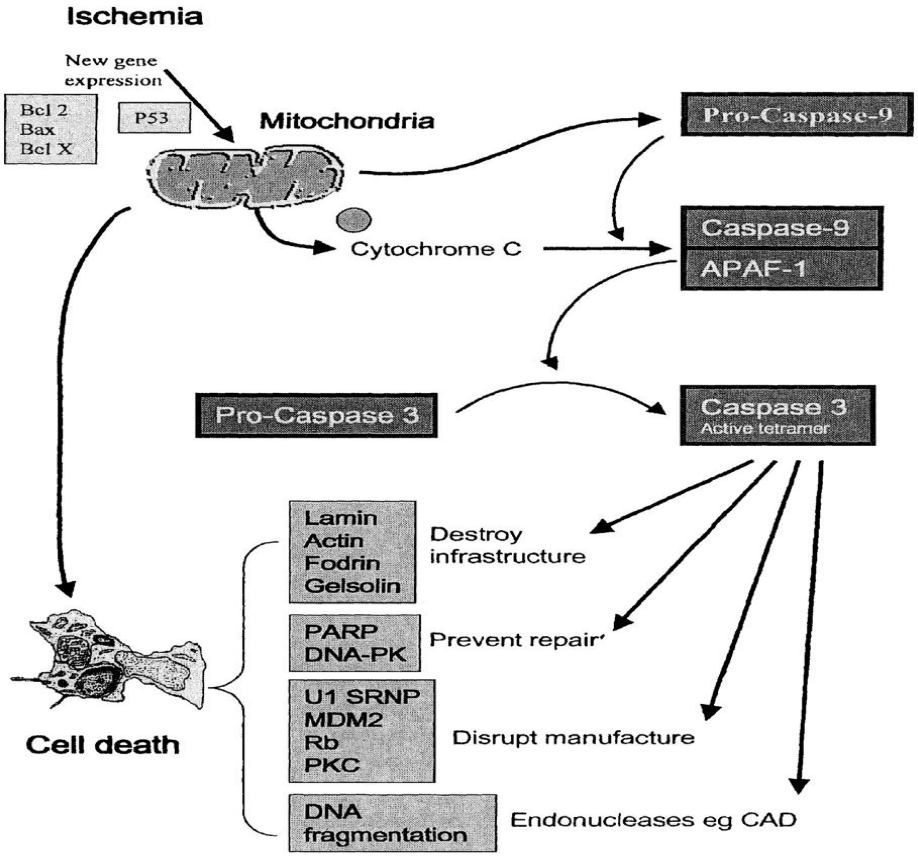


النخر الخلوي

يزيد الحماض الذي يظهر أثناء الإحتشاء من الأذية الدماغية عبر عدة آليات، مثل تشكل الوذمة، تجمع شوارد الهيدروجين في داخل الخلايا، تثبيط أكسدة اللاكتات، ومن ناحية أخرى فإن الحماض لديه خصائص مضادة للسمية الخلوية، وبالتالي فإن بعض المؤلفين يقولون أن دور الحماض في نقص التروية الدماغية الموضعي معقد وليس مفهوم بشكل واضح.
يفاقم الالتهاب بشكل أكبر الأذية بنقص التروية، بعد وقت قصير من بداية نقص التروية فإن الخلايا النجمية، الدبيقية، الخلايا البطانية والخلايا البيضاء يتم تفعيلها.
يحدث تجمع الخلايا الالتهابية في المنطقة ناقصة التروية بسبب تراكم الكالسيوم داخل الخلايا، زيادة في الجزيئات الحرة للأكسجين، وبسبب نقص الأكسجة بحد ذاتها.
يكون هذا التجمع بوساطة جزيئات الالتصاق مثل انتغرينس، سيلكتينس، والغلوبولينات المناعية.
ينتج عن تفعيل الخلايا الالتهابية في المنطقة ناقصة التروية إنتاج سيتوكينات، مثل العامل المنخر للورم ألفا، انترلوكين 6، وانترلوكين 1.
تفاقم العوامل السابقة الأذية الإقفارية عن طريق الحمى، إنتاج حمض الأراشيدونيك، زيادة السمية الخلوية المحرضة بالـ NMDA، وتفعيل إنتاج حمض النتريك، وتأثير ضار أخر للسيتوكينات زيادة تعبير الجزيئات الالتصاقية على سطح الخلايا البطانية، بما في ذلك جزيئة الالتصاق 1، Pسيلكتين، و Eسيلكتين، وكنتيجة لذلك فإن المزيد من المعتدلات، و لاحقا" المزيد من البالعات والوحيدات، تلتصق إلى البطانة وتعبر جدار الوعاء، وتدخل إلى النسيج الدماغي.
يمكن أن يفاقم الانسداد الوعائي الشعري بالمعتدلات درجة نقص التروية، وتتضمن الآثار الأخرى الضارة للالتهاب على النسيج ناقص التروية إنتاج وسائط سمية عن طريق تفعيل الخلايا الالتهابية وتفعيل الموت الخلوي المبرمج.

الموت الخلوي المبرمج:

يتميز بانكماش الخلايا، تجمع الكروماتين، وتبرعم السيتوبلاسما، وهوغير مترافق مع تفاعل التهابي أوإصابة ثانوية في الدماغ المحيط بالحدثية.



يعد الموت الخلوي المبرمج الآلية الرئيسة للأذية العصبية في المنطقة الحدية حيث أنه وبسبب الدرجة الأخف من الإقفار، فإنه يتم إنتاج كمية كافية من الطاقة للسماح بإنتاج بروتينات جديدة تتوسط الموت الخلوي المبرمج.
يتميز بتغيرات منظمة في التعبيرات الجينية وفعالية البروتينات التي تؤدي إلى موت الخلية.
يمكن أن ننسب الدور الرئيسي للآليات المتحكمة بالموت الخلوي المبرمج في الأذية الإقفارية إلى الجينات التي تثبط أوتفعل الموت الخلوي وإلى عائلة Caspases التي تم اكتشاف حوالي 14 إنزيم منها حتى الآن، وهذه الأنزيمات هي قاسمة للبروتينات وتؤدي في النهاية إلى تخريب البروتينات الأساسية داخل الخلوية مما يؤدي إلى تفكك الخلية وموتها.
الجينات التي تسيطر على الموت الخلوي المبرمج تتضمن الجينات التي تمنع الموت الخلوي، مثل BCL2، والتي تعزز الموت الخلوي مثل BAX أو P53.
يبدأ الموت الخلوي المبرمج في كل من المتقدرات، مستقبلات الغشاء الخلوي، والـ DNA الصبغي.
يمكن أن تؤدي أذية المتقدرات إلى تحرير السيتوكروم C مما يؤدي إلى تفعيل الموت الخلوي المبرمج عن طريق الآليات المعتمدة على الـ Caspase.
يمكن أن تطلق أذية الـ DNA الموت الخلوي المبرمج عن طريق تفعيل تعبير عامل التشفير P53، وهذا يؤدي إلى تغير في تشفير عدد من الجينات (من ضمنها الـ BAX) والبدء في عملية الموت الخلوي المبرمج.
يطلق الانسداد الشرياني الحاد مجموعة من التسلسلات والأحداث الفيزيولوجية المرضية التي تتطور في الزمان والمكان.
تشكل الآليات المرضية الرئيسية للشلال الإقفاري الذي يقود إلى الأذية العصبية الهدف الفعال لعدد من الآليات الحامية العصبية والتي تتضمن الإنسمام الخلوي، إزالة الاستقطاب حول الاحتشاء، الالتهاب، الحماض النسيجي، حمض النتريك، إنتاج الجسيمات الحرة، كما تتضمن أيضا" الموت الخلوي المبرمج.
يؤدي الانخفاض في الجريان الدموي الناحي إلى توصيل غير كافي لركائز الطاقة الأساسية في العصبونات (الأكسجين والسكر)، مما يؤدي إلى إنتاج غير كافي للطاقة التي تحتاجها العصبونات للمحافظة على تركيز الشوارد، وبما أن نقل الكالسيوم من داخل الخلية إلى الحيز خارج الخلوي هو عملية معتمدة على الطاقة، هذا يؤدي إلى تراكم الكالسيوم في داخل الخلايا، وبالتالي يزداد تدفق الكالسيوم إلى داخل الخلايا بسبب الخلل في آلية إعادة القبط المعتمدة على الطاقة للأحماض الأمينية المثيرة، خاصة الغلوتامات، وبإطلاق الأحماض الأمينية المثيرة إلى الحيز خارج الخلوي.
تؤدي الزيادة في تركيز الغلوتامات خارج الخلايا إلى زيادة في دخول الكالسيوم إلى الخلايا، وفي نفس الوقت فإن الصوديوم والكلور تدخل إلى داخل الخلايا عبر قنوات خاصة.
يتبع الماء التركيز التناضحي، مما يؤدي إلى وذمة سامة للخلايا وتؤدي إلى انخفاض أكثر في الإرواء الدموي للمناطق المحيطة بالنواة الإقفارية، مما يؤدي إلى تحول المنطقة الحدية إلى منطقة احتشائية.
يقود تجمع الكالسيوم ضمن الخلايا إلى سلسلة من الأحداث على مستوى السيتوبلاسما والنواة تؤدي إلى الموت الخلوي عن طريق عدة آليات، كتفعيل الأنزيمات التي تؤدي إلى تخريب بروتينات الجدار الخلوي، تفعيل أنزيم ليبوأوكسجيناز وسيكلوأوكسجيناز، وكزانثين أوكسيداز، وهذا يؤدي إلى تشكل جزيئات بروتين حرة ضمن الخلايا، هذه التفاعلات تحدث في كلا من السيتولاسما والمتقدرات، وتعتبر المتقدرات هي مصدر مهم لجزيئات الأكسجين الفعالة، وكنتيجة لأذية غشاء المتقدرات الداخلي المحرض بالجزيئات الحرة وأكسدة البروتينات التي تتوسط النقل الألكتروني، فإن غشاء المتقدرات يصبح أكثر نفوذية، وهذا يؤدي إلى انتفاخ المتقدرات، وتجمع الكالسيوم ضمن المتقدرات، وبالتالي الفشل في إنتاج الطاقة، وإنتاج زائد لجزئيات الأكسجين

الفعالة، وكنتيجة أخرى لزيادة نفوذية الغشاء المتقدري يحدث إطلاق لبروتينات الموت الخلوي مثل السيتوكروم سي وكاسبيس 9.
لا يمكن المحافظة على كمون الغشاء بعد الفشل في إنتاج الطاقة، مما يؤدي إلى زوال استقطاب العصبونات والخلايا الدبقية.
تكون إزالة الاستقطاب في منطقة النواة غالبا دائمة، في حين أن الخلايا في المنطقة الحدية يمكن أن تتعرض لزوال استقطاب متكرر، وهي عملة تتطلب طاقة.
يدعى هذا بزوال الاستقطاب حول الإحتشاء، وهو يساهم في زيادة المساحة الإحتشائية وذلك عن طريق زيادة الاستهلاك في الطاقة.

منشأ ودور الجذور الحرة في إحداث الأذية الخلوية: (20-21-22-23-24-25)

يعتبر الأكسجين عنصراً أساسياً ومهماً في إنتاج الطاقة عن طريق أكسدة الغذاء، ومع ذلك فإن اختزال هذا العنصر لا يكون كاملاً، حتى تحت الظروف الطبيعية، إذ غالباً ما تنشأ مجموعات وسطية من المواد الكيميائية النشطة الطبيعية من عمليات التحول الغذائي، وهي تلك التي يطلق عليها الجذور الحرة، وتعمل الجذور الحرة على مهاجمة وتدمير مكونات الخلايا لتحدث بها أضراراً بالغة في مادتها الوراثية ووظائفها الخلوية المختلفة، ومع زيادة تراكم الجذور الحرة تظهر أمراض عديدة مثل الأمراض الانحلالية وأمراض القلب والأوعية الدموية[20].

يتكون الجذر الحر من جزيء أوذرة تحتوي على إلكترون غير مزدوج في مداره الخارجي، وقد تكون تلك الشوارد عضوية أوغير عضوية، ويطلق بعض العلماء مصطلح العامل المؤكسد على الجذر الحر.

تبقى الإلكترونات في الأحوال العادية في الجزيئات مزدوجة، وحين يفقد الجزيء أحدها فإنه يصبح غير مستقر ومؤذ للجزيئات الأخرى المجاورة، إذ أن بقاء الإلكترون وحيداً في مداره الخارجي يجعله في حالة بحث دائم ونشط عن الإلكترون المفقود ليكون زوجاً من الإلكترونات المستقرة، وهذا ما يجعله ينتزع إلكتروناً من الجزيئات المجاورة مما يسبب إتلاف جزيئات الخلية الطبيعية في الجسم، وبالرغم من قصر فترة حياة الجذر الحر التي لا تتجاوز أجزاء من الثانية، إلا أن جذراً حراً واحداً قد ينشر حالة من الفوضى أوعدم التوازن وبالتالي نشوء الأمراض[21].

يعتبر نشاط حركة وانتقال الإلكترونات من الأمور الأساسية في صناعة الطاقة وفي التفاعلات الحيوية الأخرى في الجسم، لكن إذا تمت هذه السلسلة من التفاعلات بطريقة عشوائية وغير مسيطر عليها فإنها تتسبب في تمزيق الأغشية البلازمية للخلايا وتغيير وظائفها، كما قد تؤدي إلى طفرات جينية وربما إلى موت الخلايا. كما تؤدي الجذور الحرة إلى إتلاف الأغشية الحيوية الأخرى كأغشية الميتوكوندريا وتؤثر على الدهون غير المشبعة في الدهون الفوسفاتية وتؤدي إلى تصلب الأغشية ونقص نشاط الارتباط الإنزيمي بها كنقص نشاط مضخات الصوديوم[22].

يتم إنتاج العديد من المواد المؤكسدة القوية خلال عمليات الاستقلاب في كل من الخلايا الدموية الحمراء ومعظم خلايا الجسم الأخرى. وهذه المواد المؤكسدة تتضمن:

1- جذر فوق الأكسجين (Superoxide):

يتم تكوينه في خلايا الدم الحمراء عن طريق الأكسدة الذاتية للهيموجلوبين إلى ميثيموجلوبين، وفي الأنسجة الأخرى يتم تكوين هذا الجذر الحر عن طريق عمل إنزيمات السيتوكروم ريدوكتاز والكزانثين أكسيداز.

2- فوق أكسيد الهيدروجين (H_2O_2):

يكون هذا المركب عرضة لعدد من المصائر (Fates)، فإنزيم الكاتالاز الموجود في العديد من أنواع الخلايا يحوله إلى ماء H_2O وأكسجين O_2، كما أن الكريات الدموية البيضاء المعتدلة تمتلك إنزيم يسمى Myeloperoxidase يحول H_2O_2 والهاليدات إلى أحماض.

3- جذر الهيدروكسيل($OH^{\cdot}$):

يمكن أن يتكون من تفاعل غير إنزيمي يتم تحفيزه بشوارد الحديد ثنائية التكافؤ ويسمى هذا التفاعل بتفاعل فنتون.

إن جذر الهيدروكسيل هو جزيء نشط جداً ويمكن أن يتفاعل مع البروتينات والأحماض النووية والليبيدات وغيرها من الجزيئات ليغير من تركيبها ويسبب تلفاً للأنسجة.

عندما تنتج الخلايا للطاقة التي تحتاجها لعملياتها الحيوية المختلفة، فإن كل جزيء أكسجين يتقبل أربعة إلكترونات لينتج الماء، فإذا تمت إضافة هذه الإلكترونات واحداً تلو الآخر، وهذا ما يحدث عادة، فإن الأكسجين سوف يتحول إلى جذر حر يدعى فوق الأكسيد الذي يساهم في تشكيل مركب آخر يسمى فوق أكسيد الهيدروجين H_2O_2 المعروف بالماء الثقيل (المؤكسج). ولا يتوقف الأمر عند هذا الحد، بل يقوم هذا المركب بتكوين جزيئات أخرى ذات شحنة كهربائية ضعيفة هي الجذور الهيدروكسيلية $OH^{\cdot}$.

قد تحدث هذه العملية في جسم الإنسان خلال عمليات أخرى مثل نقص التروية الدموية للأنسجة.

لقد لوحظ أن الجذور الحرة لأنواع الأكسجين النشط Reactive oxygen species (ROS) تدخل في العديد من التفاعلات التي من أهمها تفاعلها مع الدنا وتكسيره وخاصة عند الجهد التأكسدي Oxidative stress حيث تصل عملية الأكسدة إلى ذروتها.

يتعرض الدنا أيضاً إلى أضرار ماسخة، ويعزى إلى هذه التفاعلات الأثر الأكبر في إحداث مظاهر الضرر والتسمم للجزيئات الحيوية في الخلية حتى حدوث النخر الخلوي، كما أن ROS تزيد من نفاذية غشاء الميتوكوندريا، مما ينتج عنه تحرير العوامل المحدثة للموت الخلوي المبرمج (AIF)، وبالتالي حدوث هذا النوع من موت الخلية[23].

تنشأ الجذور الحرة في جسم الإنسان من مصادر داخلية وخارجية وتزيد في حالات المرض والإرهاق النفسي والجسدي وبتقدم العمر، ويعتبر النشاط الاستقلابي داخل الخلايا مصدراً داخلياً للجذور الحرة، كما أن العديد من المركبات في الجسم مثل الأدرينالين والدوبامين وبعض مكونات الميتوكوندريا يمكن أن تتفاعل مع الأكسجين لإنتاج جذر فوق الأكسجين والذي يتم إنتاجه كذلك داخل الجسم من خلايا الدم البيضاء كآلية دفاعية ضد البكتيريا.

تنشأ الجذور الحرة في جسم الكائن الحي من عدة مصادر خارجية أيضا أهمها: الأشعة فوق البنفسجية والسجائر وكل أنواع المبيدات والمذيبات كالبنزين وبعض العقاقير والأشعة الكونية وأشعة إكس والقوى الكهرومغناطيسية المنبعثة من خطوط التوتر العالي والمولدات الكهربائية والهواتف الجوالة وشاشات التلفزيون والحاسب الآلي وبعض المركبات الموجودة ضمن الأطعمة المأكولة والغازات المنبعثة من العوادم، ولانستطيع إيقاف تكون الجذور الحرة، لأنها جزء من عملياتنا الاستقلابية وحياتنا اليومية في هذا العالم الصناعي.

يسيطر الجسم على سلسلة التفاعلات المنتجة للجذور الحرة من خلال مضادات الأكسدة التي تدور داخل الجسم وتقف حائلاً بين الجزيئات السليمة والجذورالحرة وتقدم لها إلكتروناتها للقضاء عليها وإبطال مفعولها قبل أن تؤثر على الجسم أوالقيام بتدمير الأكسجين المختزل لمنع تكون جذورالهيدروكسيل التي تهاجم الجزيئات الحيوية[24]

يشار إلى المركبات الكيميائية والتفاعلات القادرة على إنتاج أنواع الأكسجين شديدة السمية بالمؤكسدات الأولية Pro-oxidants، كما يطلق على المركبات والتفاعلات التي تحلل أو تدمر هذه الأنواع أوتصيدها أوتكبت تكوينها أوتعاكس تأثيراتها بالمواد المضادة للأكسدة Antioxidants والتي نذكر منها: حمض البول و(NADPH)و(GSH) والفيتامين ج، والفيتامين ـ هـ.

يوجد اتزان فاعل في الخلايا الطبيعية بين المؤكسدات الأولية ومضادات الأكسدة، إلا أن هذا الاتزان يمكن أن يتغير باتجاه المؤكسدات الأولية عندما يزيد إنتاج أنواع الأكسجين النشطة بدرجة كبيرة (بعد تناول مواد كيميائية أوعقاقير معينة) أوعندما يتم إضعاف أوإنقاص مستويات المواد المضادة للأكسدة (عندما تكبح الإنزيمات المسؤولة عن تدمير أنواع الأكسجين النشطة وبوساطة ظروف تتسبب في خفض مستويات هذه المواد)، وتسمى هذه الحالة (بالإجهاد أوالضرر التأكسدي).

تلعب الجذور الحرة من خلال الضرر التأكسدي الذي تحدثه دورا" هاما" في الآلية المرضية للسكتة الدماغية الإقفارية[93]حيث يعزز نقص التروية الدماغية تحويل نازعة هيدروجين الكزانثين (الكزانثيندهيدروجيناز) إلى الكزانثينأكسيداز وذلك كنتيجة محتملة لزياة الكالسيوم داخل الخلايا وتفعيل البروتياز[94-95].

يعتبر الكزانثين أكسيداز خلال الإصابة بنقص التروية الدماغية مصدرا" رئيسيا" للجذور الحرة والتي بدورها تؤدي إلى دمار شديد في الخلايا الدماغية من خلال إجراء عملية فوق أكسدة للدسم وتشكيل فوق أكسيد دهني يعمل على تعطيل الأنزيمات والمستقبلات وآليات النقل عبر الأغشية بشكل غير قابل للتراجع[25-96].

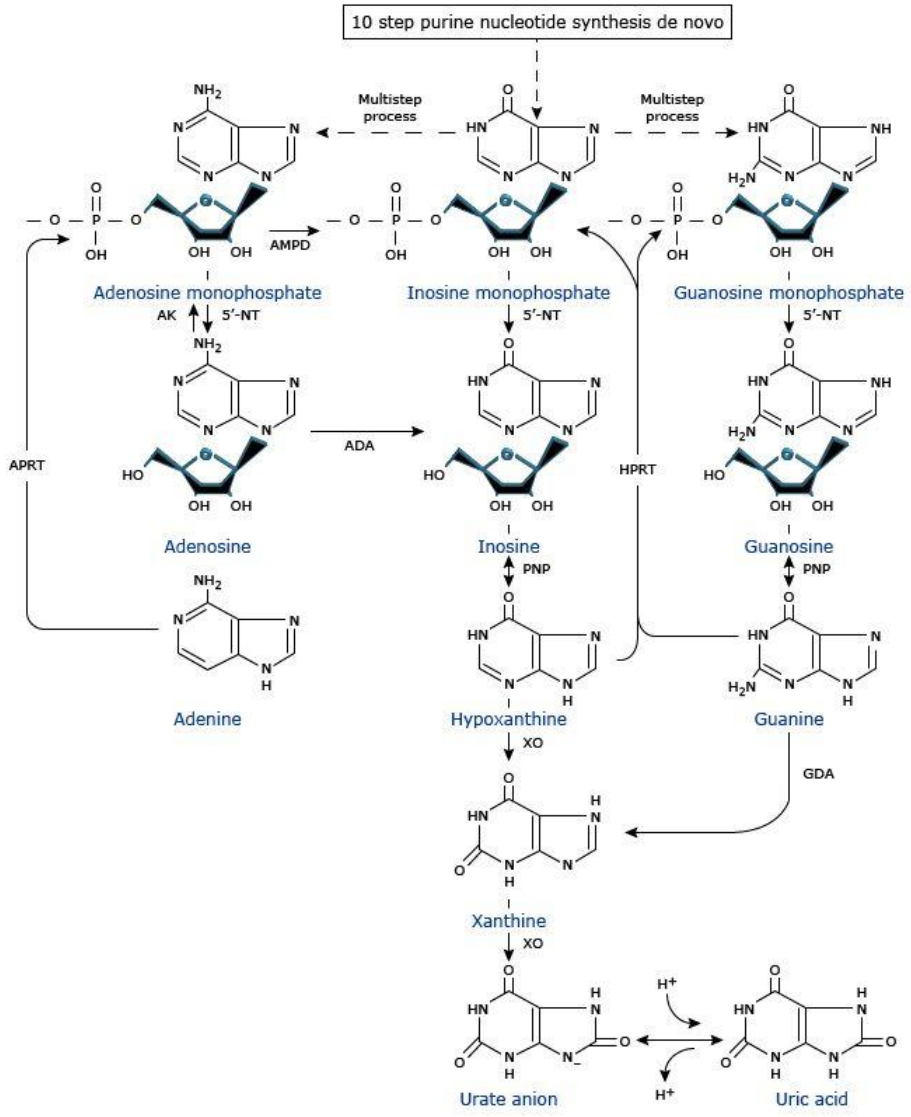
دور حمض البول المضاد للأكسدة:

يتشكل بثلاث طرق هي: **(26-27-28)**

- تقويض الحموض النووية الغذائية ضمن الكبد.
- عود الاصطناع.
- استقلاب الحموض النووية الريبية ثنائية الطاق والحموض النووية الريبية منقوصة الأكسجين داخلية المنشأ والجزيئات الأخرى المحتوية على البورين مثل الأدينوزين ثلاثي الفوسفات.

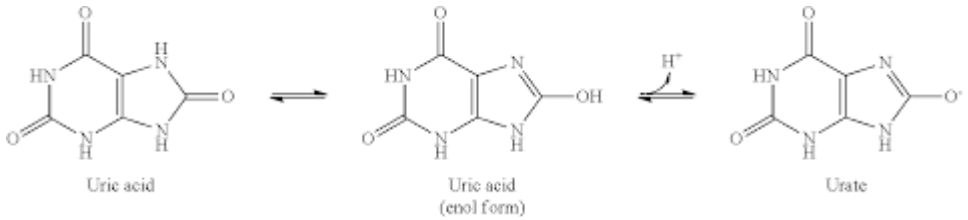
تتكون النوكليوتيدات وهي حجر الأساس لاصطناع الحموض النووية من:

نوعين من الأسس هما البورينات والبريميدينات، بالإضافة لجزيء سكري هو البنتوز (ريبوز أو ديسوكسي ريبوز)، وثلاثة جزيئات فوسفات.
يتم نزع الأمين من الأساسين (الهايبوكزانثين والغوانين) فينتج الكزانتين، ثم تجري أكسدته بواسطة أنزيم الكزانتين أكسيدازفيينتج حمض البول عبر تفاعل غير عكوس.



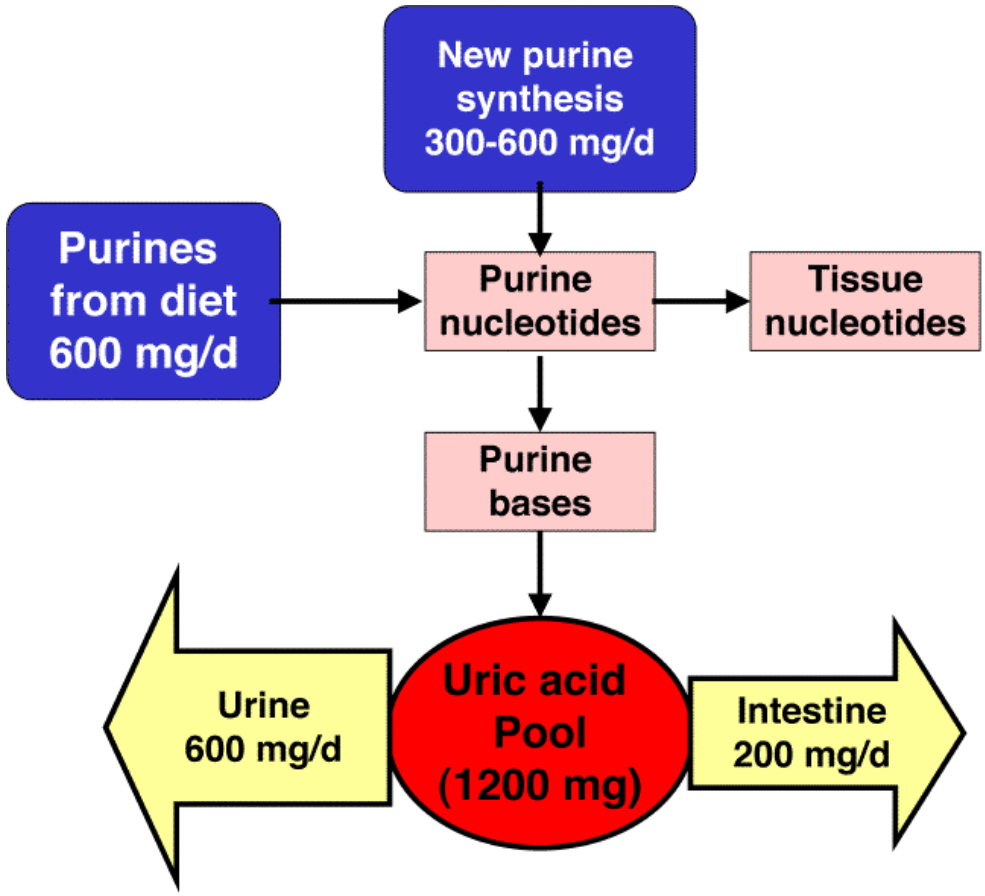
تشكل حمض البول

يتشرد حمض البول عند باهاء الدم الشرياني الطبيعي بشكل شبه تام ويظهر في المصورة على شكل بولات وحيدة الصوديوم بنسبة 98%[27].



حمض البول في المصل

إن حمض البول والبولات هي جزيئات غير ذوابة وتترسب بسهولة في المحاليل المائية مثل البول أو السائل الزليلي.
يملك الذكر البالغ الطبيعي معدل إجمالي من البولات يقدر وسطيا بـ 1200 ملغ (ضعف المرأة تقريبا").



كمية البولات الإجمالية

يكون تركيز البولات في المصل لدى الرجال أعلى منه لدى النساء حيث يبلغ تركيزه عند الرجال (2,5-8مغ/دل) بينما عند النساء (1,9-7,5مغ/دل)[28].
لا يمتص حمض البول بشكل نموذجي عادة بل يصطنع ضمن الكبد من إعادة تكوين الحموض النووية الغذائية والاصطناع الداخلي لمركبات البورين، ولا تمتلك الأنسجة البشرية القدرة على استقلاب البولات.
تطرح البولات عن طريق الأمعاء والكلية للحفاظ على التوازن الاستقلابي[29].

- **السبيل المعدي المعوي:** [30]

يتم دخول البولات للأمعاء غالبا"عبر عملية منفعلة تتعلق بتركيز البولات في المصل، وتقوم جراثيم السبيل المعوي بتحطيم حمض البول، وتدعى هذه العملية تحلل البولات، وهي مسؤولة عن التخلص من ثلث اليورات الإجمالي عن طريق البراز.

- **السبيل البولي:** [31]

يطرح حوالي ثلثي البولات الإجمالي عن طريق الكليتين، ويعتبر التعامل الكلوي مع البولات أمر معقد حيث يمر بأربع مراحل:

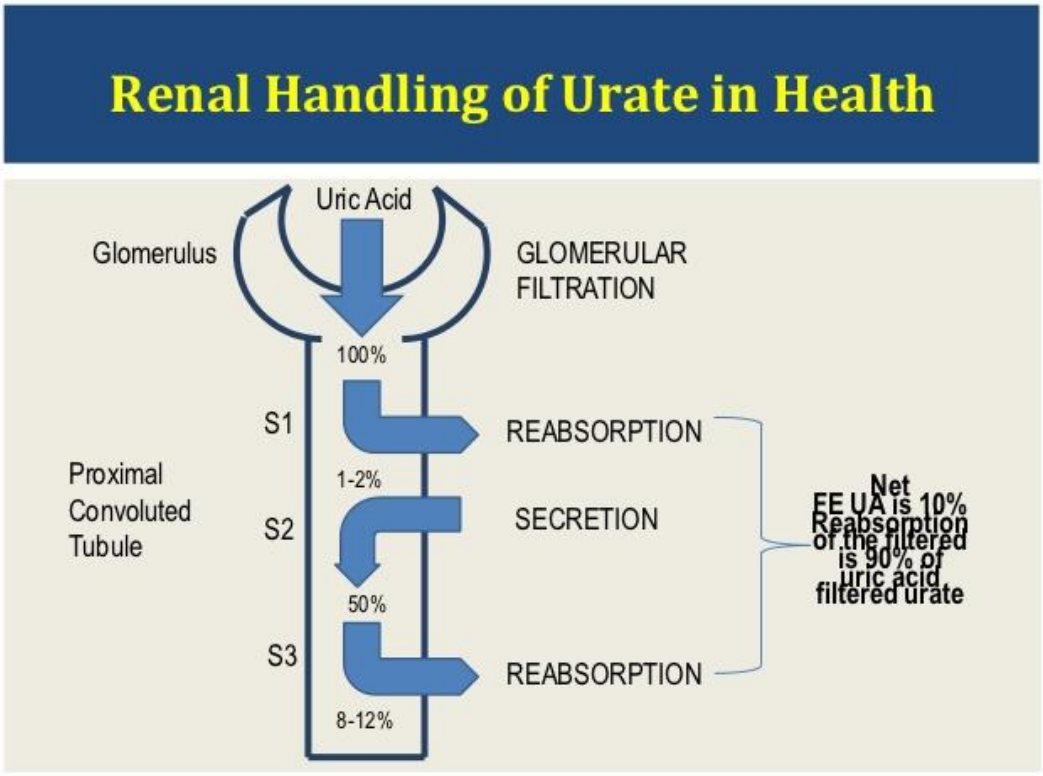
الرشح الكبي: يكون أقل من 5% من البولات في الدوران مرتبطا" ببروتينات البلازما لذلك ترشح البولات بحرية عبر الكبيبات في البول الأولي وتبلغ التصفية الكلوية لحمض البول 7-12%.

عود الامتصاص ما قبل الإفراز: يعاد امتصاص 90% من البولات الراشحة في الأنبوب الداني.

الإفراز: يتبع عود الامتصاص إفراز أنبوبي للبولات في القطعة (س2) من الأنبوب الداني بشكل فعال حيث يعود حوالي 50%من البولات الراشحة إلى لمعة الأنبوب وتعد عملية الإفراز هذه مصدر لمعظم حمض البول المطروح.

عود الامتصاص ما بعد الإفراز: يعاد امتصاص جزء كبير من البولات المفرزة عبر القطعة (س3) من الأنبوب الداني.

تبقى الآلية الجزيئية المؤثرة بهذه العمليات غير مفهومة" تماما" حتى الآن، ولكن تلعب نواقل البولات التأثير الأكبر على تركيز البولات في المصل، وتبلغ كمية البولات المطروحة مع البول في النهاية نحو 10% من البولات الراشحة عبر الكبيبات[32-33-34].



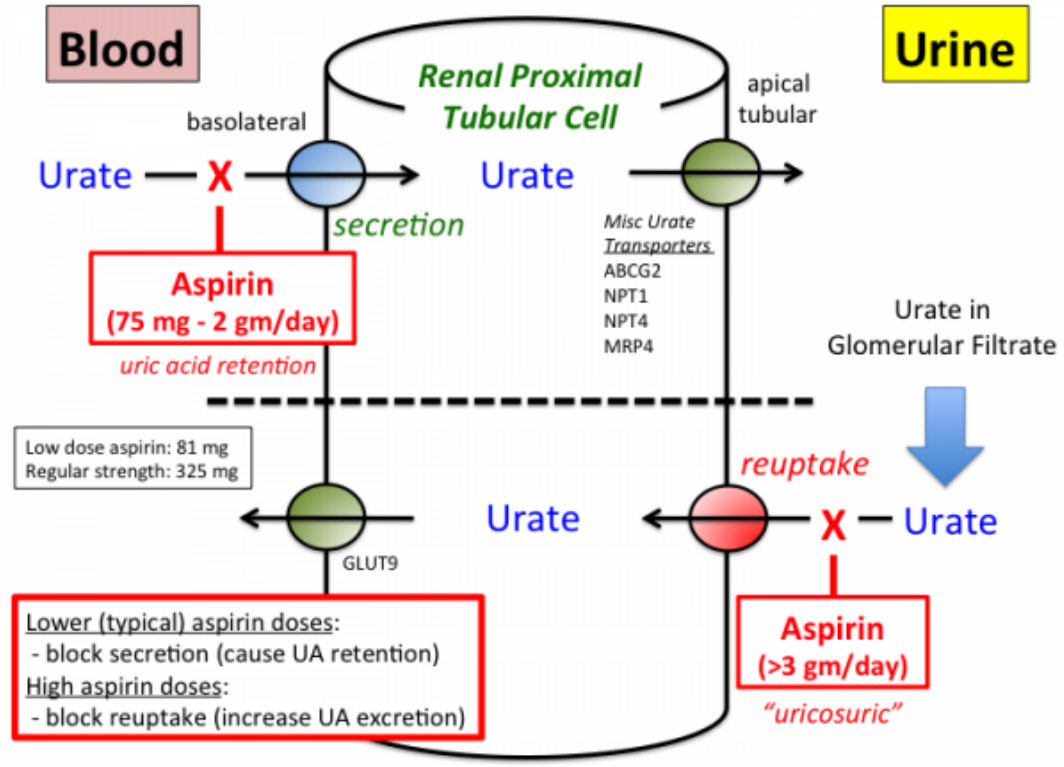
السبيل البولي لطرح حمض البول

تكون بولات المصل قرب حدود الذوبان في المحلول المائي ويساعد وجود البروتين على الحفاظ على الجزيء منحلا"، بينما يبقى حمض البول ذوابا" في البول بفضل التركيز العالي للفوسفات، وأي تحمضن للبول يؤدي لترسب حمض البول.

يعتبر نقص فعالية الإطراح الكلوي لحمض البول مسؤول عن (85-90%) من ارتفاع حمض البول البدئي والثانوي، حيث يحدث اضطراب نوعي في إعادة الامتصاص النبيبي له أو اضطراب في طرحه وغالبا" ما يكون هنالك اضطراب في الأمرين معا".

كما تؤدي بعض الاضطرابات مثل: (الحماض الكيتوني السكري والمخمصة وتناول الكحول بكثرة) إلى تراكم حمض اللبن والأجسام الكيتونية والتي تثبط بدورها إطراح حمض البول البولي من خلال التنافس مع حمض البول على الإطراح عبر النبيبات الكلوية.

تلعب بعض الأدوية دورا" في التأثير على إفراغ البولات بحسب تراكيزها، فتراكيز قليلة من الساليسيلات تثبط إفراز البولات في النبيبات الدانية مما يؤدي لارتفاع تركيزها في الدم، بينما التراكيز المرتفعة من الساليسيلات تثبط عود امتصاص البولات بعد الإفراز وبالتالي زيادة إفراغه في البول [34].



تأثير الأسبرين في طرح حمض البول

تعتبر زيادة الإنتاج مسؤولة عن (10-15%) من الحالات وتنجم زيادة الإنتاج عن اضطرابات مورثية في اصطناع نكليوتيد البورين، واضطراب استقلاب الأدينوزين ثلاثي الفوسفات، وزيادة الانحلال الخلوي.

يعتبرالإجهاد التأكسدي سببا" هاما" للضرر الخلوي الوظيفي، وهو حالة من زيادة إنتاج الجذور الحرة وأنواع الأكسجين التفاعلية بالإضافة لنقص فعالية النظام المضاد للأكسدة بسبب نقص الوارد من المواد المضادة للاكسدة أوالاستهلاك المفرطلها [35].
استخدم حمض البول لسنوات عديدة في الممارسة السريرية كمؤشر للعديد من الاضطرابات الاستقلابية ولم يتم النظر إلا مؤخرا" في خصائصه المضادة للأكسدة على الرغم من أن تركيزه في البلازما هو أعلى بـ 10 أضعاف من تراكيز مضادات الأكسدة الأخرى مثل الفيتامين ج والفيتامين ه [36]، وهو يشكل أكثر من نصف المواد المضادة للأكسدة في البلازما.
يمتلك حمض البول خصائص مضادة للأكسدة أكثر فعالية من غيره حيث يزيل حوالي ثلثي الجذور الحرة تقريبا"، ويمنع جذور الهيدروكسيل وفوق أكسيد النتريت من تشكيل البيروكسيد الدهني [37].

لقد أثبت حمض البول سواء في التجارب المخبرية، أوفي الدراسات المجراة أنه منظف قوي للجذور الحرة في البشر [38]، وبالرغم من اعتبار حمض البول من علامات الإجهاد التأكسدي، لكنه يعمل أيضا" كعامل وقائي من الضرر التأكسدي من خلال دوره المضاد للأكسدة [38-39].

يمكن توقع خصائص مضادة للأكسدة لحمض البول لتقديم عدد من الفوائد داخل الجهاز القلبي الوعائي أوغيرها من الاضطرابات ذات الصلة بالإجهاد التأكسدي، وبالتالي فإن دور ارتفاع مستويات حمض البول (الداعم أوالوقائي) في تطور أمراض القلب والأوعية الدموية لايزال غير واضح، وتتعدد التفسيرات في مقاربة مختلفة لكل من الدراسات التجريبية المختبرية، وكذلك في تصميم الدراسات السريرية [40].

لوحظ أن القدرة المضادة للأكسدة لحمض البول تتناقص بازدياد تركيزه فوق الحدود السوية حيث يصبح له تأثير مسرع للحدثية التصلبية ونقص مطاوعة البطين الأيسر [41-42].
يترافق ارتفاع حمض البول مع زيادة نسبة الوفيات عند مرضى قصور القلب حيث وجد أن المرضى الذين تجاوز لديهم تركيز حمض البول الحدود السوية كان لديهم معدل بقيا أقل بأربع سنوات مقارنة بالمرضى الذين لديهم قيم أقل[43].

وجدت دراسة أخرى أن العلاج بالألوبيرينول (وهو مثبط لأنزيم الكزانثين أكسيداز المسؤول عن تشكل حمض البول) عند المرضى الذين يعانون من ارتفاع تركيز حمض البول فوق الحدود السوية يؤدي لتحسين وظيفة الخلايا البطانية ويزيد من معدل الجريان الدموي الموضعي[44].

يمكن القول بأن زيادة حمض البول ليست مسؤولة مباشرة عن إصابة الأوعية الدموية، وزيادة خطر الإصابة بأمراض الأوعية الدماغية، لكنها ببساطة تمثل علامة لوجود مستويات عالية من الضرر التأكسدي ترتبط بزيادة نشاط الكزانثين أوكسيداز[45].

اقترحت العديد من الدراسات الأخرى وجود علاقة بين مستويات حمض البول الطبيعية المضادة للأكسدة وخطر الحوادث الإقفارية الإكليلية أوالدماغية [46-47-48-49-50-51-52-53].
قدمت العديد من النتائج المتضاربة حول الأهمية السريرية لارتفاع حمض البول عند المرضى الذين يعانون من مرض قلبي وعائي أودماغي وعائي [54-55-56-57-58].

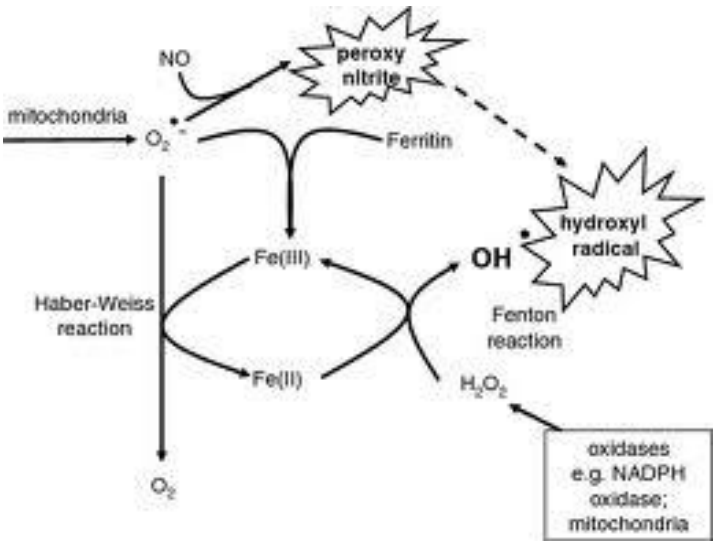
بناء" على ما سبق كان لابد من توضيح الصلة بين تركيز حمض البول عند ظهور أعراض السكتة الدماغية الإقفارية وتأثيره على شدتها على افتراض الصلة بين الضرر التأكسدي لديهم والقدرة المضادة للأكسدة لحمض البول.

قدمت بعض الدراسات دعما" قويا" للرأي القائل بأن القدرة المضادة للأكسدة لحمض البول هي عامل مستقل يحسن الإنذار السريري للمرضى الذين يعانون من السكتة الدماغية الإقفارية الحادة[59].

تدعم عدة بيانات تجريبية هذه النتائج من خلال زيادات ملحوظة في تراكيز حمض البول على نماذج الفئران المعرضة للإقفار البؤري وتعزى هذه الزيادات إلى تحويل الكزانثين ديهيدروجيناز إلى الكزانثين أكسيداز ضمن النسيج المصاب بالإقفار أوضمن الخلايا البطانية[60-62].
يقي حمض البول تجريبيا" عند الفئران الخلايا العصبية لمنطقة الحصين الموجودة على أوساط الزرع من الموت الناجم عن الغلوتامات[63].

تم في هذه الدراسات إيقاف تراكم الجذور الحرة، واستقر توازن الكالسيوم، وتم المحافظة على وظائف المتقدرات الحيوية في الخلايا العصبية المعالجة بحمض البول[63].

كان حمض البول في دراسات أخرى فعالا" في كبح تفاعل فنتون، وهو تفاعل بين الماء المؤكسج الثقيل مع شوارد الحديد ثنائية التكافؤ ينتج عنه جذور الهيدروكسيل وجذور فوق أكسيد النتريت، حيث قام حمض البول بإزالة الأثر السام لكل من جذور الهيدروكسيل وفوق أكسيد النتريت مما يوحي بدور هام له في كبح إجراء عملية فوق أكسدة للدسم الغشائية[64].



تفاعل فنتون

بما أن تقييم حمض البولمتاح على نطاق واسع وبتكلفة منخفضة - والتي تعتبر ميزة لاستخدام واسع النطاق لهذه العلامة – يفضل على المؤشرات الحيوية الأخرى لتقديم المعلومات وتقييم شدة المرض، والإنذار والعلاج [65].

تشجع دراستنا على البحث عن العلاجات المضادة للأكسدة عند المرضى الذين يعانون من السكتة الدماغية الإقفارية الحادة.

العوامل التي تزيد من الخطورة واستمرار الأعراض العصبية:

1 – تبدلات سطح اللويحة العصيدية يؤدي لحدوث خثار موضع أوانصمام دماغي مسببًا تموتا" في النسيج الدماغي.
2 – نزف ضمن العصيدة مما يزيد من حجم العصيدة ما قد يسبب صغر اللمعة المتبقية من الشريان وفي بعض الحالات انسداد اللمعة.
3 – عدم وجود دوران مرادف عبر مسبع ويلس.

تصنيف السكتات الدماغية:

يمكننا تصنيفها اعتمادًا على التوزع التشريحي للشرايين الدماغية أوبالاعتماد على الآلية الإمراضية للسكتة الدماغية وذلك وفق تصنيف (5)**TOAST**

أولاً . اعتمادا" على الآلية الإمراضية: **TOAST**(5)

1 . داء الشرايين الكبيرة (التصلب العصيدي):

نجد بالاستقصاءات الشعاعية وجود تضيق أكثر من 50 % أو انسداد في شريان رئيسي أو فرع رئيسي من المفترض أنه عصيدي الطبيعة مع وجود آفات احتشائية بتصوير الطبقي المحوري أوالرنين المغناطيسي تتوضع في منطقة القشر المخي أوالمخيخ أوجذع الدماغ أوآفات تحت قشرية كبيرة تدعم هذا التشخيص (6).

مسؤول عن 30 إلي 40 % من السكتات الدماغية الإقفارية.

يتضمن الأوعية خارج القحف (السباتي الأصلي والباطن والفقاريين) والأوعية ضمن القحف (حلقة ويلس وفروعها القريبة).

تحدث الأعراض إما بسبب التضيق وبالتالي نقص التروية خلف منطقة التضيق أوبتحول هذه العصائد إلى مصدر مطلق للصمات للفروع التي بعدها.

يلاحظ أن التصلب العصيدي هو السبب الأشيع للداء الموضع ضمن وخارج القحف حيث تتشكل الخثرات البيضاء أوالخثرات الحمراء مع الصفيحات فوق منطقة العصيدة مؤدية إلى انسداد في لمعة الوعاء وبالتالي حدوث الاحتشاء.

يمكن أن تحدث هذه الحدثية دون وجود تضيق عصيدي ملحوظ في حال وجود فرط خثارية لدى المريض أوتشنج وعائي (الشقيقة مثلا").

2 . داء الشرايين الصغيرة:

تكون الآفات صغيرة فجوية عميقة في نسيج الدماغ (النوى القاعدية، المحفظة الباطنة، المهاد، الجسر، غالبًا المادة البيضاء).

تكون مساحة بؤرة الاحتشاء أقل من 1,5 سم بالتصوير الدماغي (5)

الآلية المرضية:

تنكس في النسيج الشحمي الهيالييني في جدار الشرايين أووجود لويحة عصيدية تسد لمعة الشرايين أوبشكل نادر وجود صمات صغيرة (5-8).

3 . الداء الصمي القلبي:

الاضطرابات القلبية التي قد تسبب صمات دماغية تتضمن:

الأسباب الأكثر شيوعًا:

احتشاء العضلة القلبية.

الرجفان الأذيني.

آفات القلب الدساميةالرثوية.

الدسامات الصنعية.

الأسباب الأقل شيوعًا:

التهاب شغاف القلب.

انسدال الدسام التاجي.

اعتلال العضلة القلبية.

الورم المخاطي الأذيني.
قثطرة القلب وجراحة القلب.
أمراض القلب الخلقية.
أم الدم الحجابية.
التهاب الشغاف الخثاري اللاجرثومي.

4 . أسباب أخرى محددة:

أسباب نادرة منها:

- التسلخ الشرياني، هبوط الضغط الشرياني.
- الاضطرابات الدموية: مثل كثرة الحمر وكثرة الصفيحات وفرفرية نقص الصفيحات الخثارية والتخثر المنتشر ضمن الأوعية واعتلالات الخضاب.
- فرط الخثارية: أشيعها طفرة العامل الخامس وعوز الأنتي ثرومبين III وبروتين C و S ومتلازمة أضداد الفوسفوليبيد وشذوذات الفيبرينوجين والبلاسمينوجين وبيلة الهوموسيستين.
- التهابات الأوعية الجهازي والتهاب أوعية الجملة العصبية المعزول.
- أسباب خمجية (سفلس، التهاب السحايا المزمن، التدرن).

5 . السكتة الدماغية غير محددة السبب:

يمكن أن يكون أكثر من سبب للسكتة الدماغية دون إمكانية تحديد أيهما المسؤول المباشر عن حدوث السكتة أوقد لايوجد سبب معروف أولم يتم استكمال الاستقصاءات اللازمة للتشخيص.

ثانيًا . التصنيف التشريحي:[66]

يعتمد على التوعية الدموية للمنطقة المصابة ويقسم إلى:

الدوران الأمامي

الدوران الخلفي

Oxfordshire Community Stroke Project Classification [66]

يعتمد تصنيف OCSP والمعروف أيضًا بتصنيف بامفورد أوتصنيف أوكسفورد على الأعراض السريرية البدئية حيث يتم تصنيف المرضى إلى:

TACI (total anterior circulation infarct)

المرضى الذين لديهم خزل شقي مع أوبدون اضطرابات حسية في منطقتين من ثلاث مناطق (الوجه – الطرف العلوي– الطرف السفلي)
وعمى نصفي موافق
واضطرابات قشرية دماغية حديثة مثل الحبسة يتم تصنيفهم على أنه لديهم احتشاء أمامي تام.

PACI (partial anterior circulation infarct)

المرضى الذين لديهم اثنان من الثلاثة أعراض السابقة أو
اضطراب حديث بالوظيفة القشرية المخية معزول مثل الحبسة أو

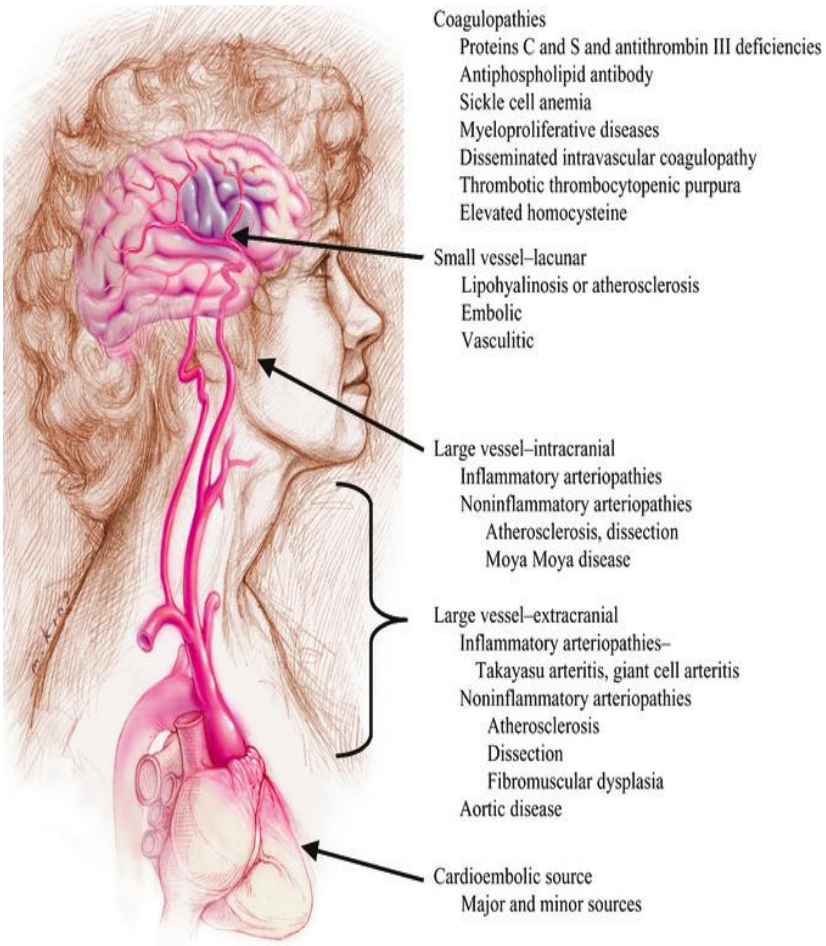
خزل شقي مع أوبدون اضطرابات حسية ولكن أقل من الموجود في الاحتشاء الأمامي التام كأن يكون في طرف واحد والوجه والكف على أنه لديهم احتشاء أمامي جزئي.

LACI (lacunars infarct)

المرضى الذين لديهم إصابة حركية معزولة: ضعف شقى تام أوجزئي يأخذ اثنين من الثلاث مناطق التالية (الوجه – الطرف العلوي – الطرف السفلي)
إصابة حسية معزولة
إصابة حسية حركية بما فيها الرتة والحبسة
ضعف شقي رنحي، خزل شقي مع رنح مخيخي بنفس الجانب على أنه لديهم احتشاء فجوي.

posterior circulation infarct(POCI)

يتم تصنيف المرضى الذين يعانون من أعراض مخيخية أوأعراض إصابة جذع الدماغ أوأعراض إصابة الفص القذالي على أنه احتشاء خلفي.



تصنيف السكتة الدماغية حسب الآلية الإمراضية

Oxfordshire Stroke Classification

1. **Total Anterior Circulation (TAC)**
   Combination of "3 of 3" of:
   - ❖ Weakness (+/- sensory deficit) of at least 2 of 3 body areas (face/arm/leg)
   - ❖ Homonymous hemianopia
   - ❖ Higher cerebral dysfunction (dysphasia, dyspraxia commonest)
     *If drowsy with unilateral weakness, last two factors are assumed
2. **Partial Anterior Circulation (PAC)**
   - ❖ 2 of 3 of TAC criteria or restricted motor/sensory deficit eg. one limb, face and hand or higher cerebral dysfunction alone
   - ❖ More restricted cortical infarcts - occlusion of branches of MCA (eg. upper division - usually no field defect; lower – motor/sensory defect negligible)
3. **Lacunar (LAC)**
   - ❖ Pure motor (most common)
     Complete or incomplete weakness of 1 side, involving the whole of 2 of 3 body areas (face/arm/leg)
     Sensory symptoms, dysarthria or dysphasia allowed
   - ❖ Pure sensory
     Sensory symptoms and/or signs, same distribution
   - ❖ Sensorimotor
     Combination of the above
   - ❖ Ataxic hemiparesis
     Hemiparesis and ipsilateral cerebellar ataxia
4. **Posterior Circulation (POC)**
   - ❖ Affecting brainstem, cerebellar or occipital lobes

تصنيف أوكسفورد للسكتة الدماغية

التشخيص:

يجب أخذ قصة سريرية مفصلة وإجراء فحص فيزيائي كامل مع التركيز على زمن البدء (وجود اضطراب عصبي بؤري مفاجئ)
التركيز على وجود سوابق مرضية كارتفاع التوتر الشرياني، الداء السكري، أمراض القلب الصمامية، مع الانتباه لوجود تشخيصات تفريقية أخرى (حالة ما بعد الاختلاج، نقص السكر ....)

الفحص السريري:

نستطيع من خلاله تحديد موقع الآفة ولكن الفحص العام يبدي عادة" أدلة على الإمراضية المسببة ويجب أن يولى الفحص القلبي الوعائي اهتمامًا خاصًا ويجب تسجيل الضغط الشرياني في كلا الذراعين وإصغاء القلب والانتباه إلى وجود نفخة أوقصة اضطراب في النظم.
لابد من إصغاء العنق والشريان تحت الترقوة، وفحص قعر العين لتحرى وجود التبدلات الناتجة بأوعية العين والشبكية بسب الداء السكري وارتفاع ضغط الدم وقد يلاحظ وجود قطع شفافة من بلورات كولسترولية تؤثر على أوعية الشبكية مسببة للاحتشاء الموضع بالشبكية.
والأخذ بعين الاعتبار وجود اضطرابات دموية.

الموجودات السريرية:

البدء يكون مفاجئ عادة مع وجود ترقي خفيف وقد يحدث تراجع بالأعراض.

انسداد الدوران الأمامي:

انسداد الشريان العيني:
يكون لا عرضيًا في كثير من الأحيان بسبب وجود مفاغرات عديدة داخل الحجاج لكن يمكن أن يتظاهر أحيانًا على شكل فقد مفاجئ للرؤية في عين واحدة (19).
(الشريان العيني يتفرع من الشريان السباتي الباطن قبل تكون حلقة ويلس)

انسداد الشريان المخي الأمامي بعد اتصاله بالشريان الوصالي الأمامي:
يتظاهر بضعف حركي ونقص حس قشري في الساق المعاكسة وأحيانًا ضعف بسيط في الذراع خاصة القسم الداني كما يمكن أن يتظاهر باضطرابات سلوكية وعدم استمساك بولي (19)

انسداد الشريان المخي المتوسط:
يؤدي إلى خزل حركي وحسي شقي معاكس، عمى شقي مماثل مع انحراف العينين إلى جهة الآفة مع حبسة كاملة (عدم القدرة على الكلام والكتابة والقراءة والحساب) إذا كانت الإصابة في نصف الكرة المسيطرة.
إن انسداد الفروع الجزئية للشريان يعطي أعراض جزئية حسب المنطقة المصابة.

انسداد الدوران الخلفي:

انسداد الشريان المخي الخلفي:

يسبب المتلازمة المهادية والتي نلاحظ فيها اضطراب حسي شقي معاكس يليه حدوث ألم عفوي وفرط استثارة ألمية، عمى شقي مماثل مقابل مع بقاء الرؤية المركزية (المسؤول عنها اللطخة الصفراء)
ونلاحظ وجود الحركات اللاإرادية واللاإقرائية.
ويعتمد العجز العصبي على موقع الآفة ووجود المفاغرات الجانبية.

انسداد الشريان الفقاري:

يكون في كثير من الأحيان صامت سريريًا بسبب وجود الشريان الفقاري المقابل، عند انسداد الفروع المجاورة الناصفة من الشريان الفقاري يحدث خزل شقي معاكس حسي وحركي مع إصابة الأعصاب القحفية في الطرف ذاته.

انسداد الشريان المخيخي السفلي الخلفي أوالشريان الفقاري قبل أن يتفرع:

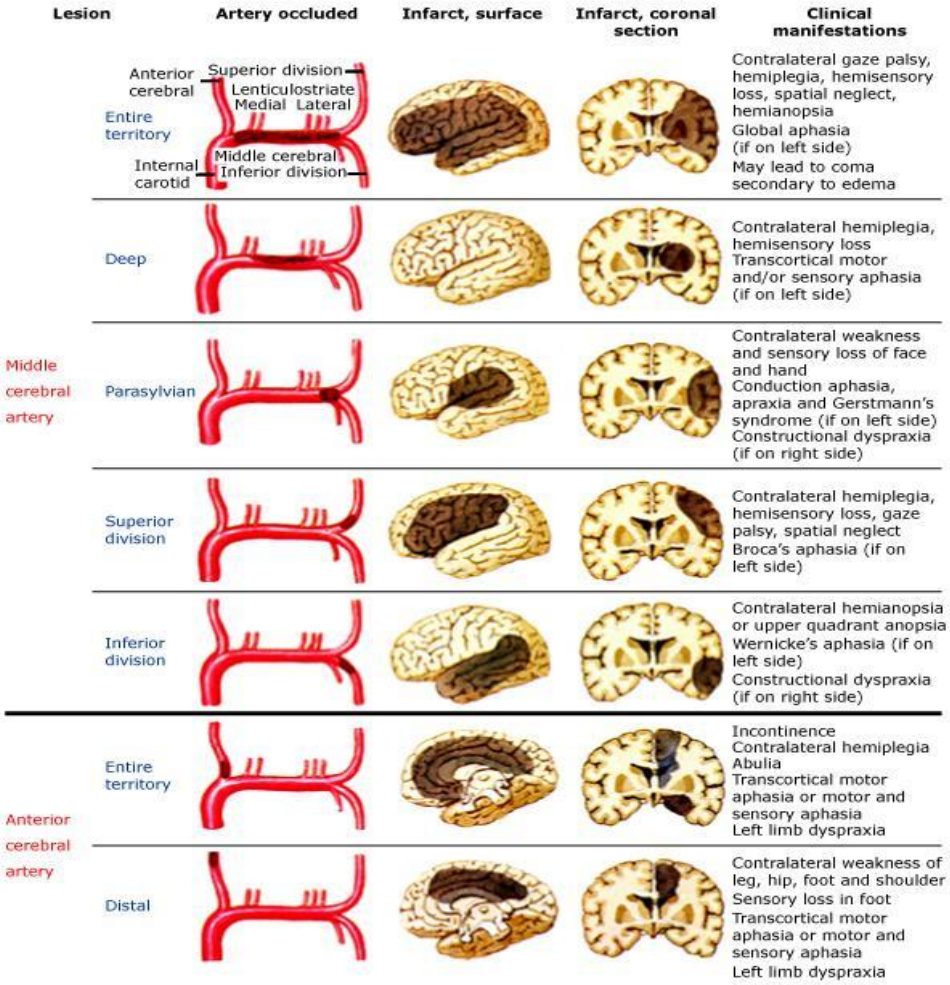
يسبب إصابة الأعصاب التاسع والخامس مع وجود رنح في الأطراف وخدر، متلازمة هورنر في نفس الجهة، إصابة الحس القشري المهادي في الطرف المعاكس.

انسداد كلا الشريانيين الفقاريين أوالشريان القاعدي:

يؤدي إلي غيبوبة مع حدقات دبوسية، شلل رباعي رخو مع فقد حسي مع إصابات في الأعصاب القحفية.
يحدث لدى المريض عند حدوث انسداد جزئي في الشريان القاعدي رؤية مزدوجة، دوار، رتة، رنح، اضطراب حسي أوحركيفي بعض أوكلا الأطراف الأربعة وشلول أعصاب قحفية متفرقة والعين في هذه الحالة تنظر إلي جهة الإصابة.

انسداد أي شريان مخيخي رئيسي:

يؤدي إلي دوار، غثيان، إقياء، رأرأة، رنح، اضطراب حسي في الطرف المعاكس وفي حال كان الشريان المخيخي العلوي هو المصاب فإن الاضطراب الحسي يشمل الوجه مع وجود خزل حركي في نفس الطرف من الوجه وصمم مرافق.
يؤدي حدوث احتشاء مخيخي كبير إلي إغماء وانفتاق اللوزتين والوفاة لذا يجب إجراء استشارة جراحية عاجلة لاستئصال المنطقة المحتشية لإنقاذ حياة المريض.



العلامات السريرية حسب منطقة الاحتشاء

الاستقصاءات والوسائل التشخيصية:

النفخة السباتية:

تعتبر علامة مهمة لتضيق الشريان السباتي يمكن أن تسمع فوق موقع التضيق عند وجود تضيق تتجاوز نسبته 30% على أي حال فإن نفخة السباتي لوحدها هي منبئ ضعيف لتضيق السباتي و لتطور النشبة لاحقا" عند المرضى اللاعرضيين.
تكون النفخات غائبة في أكثر من ثلث المرضى الذين لديهم انسداد في الشريان السباتي وعلى أي حال فإن 75 % من المرضى مع نفخة لديهم تضيق متوسط إلى شديد (أكثر من 60 % وأقل من 90%) (67).

الطبقي المحوري:

الوعائي:

يعطي صورة للمعة الشريان السباتي ويسمح بتصوير الأنسجة الرخوة المجاورة والبنى العظمية.
يسمح بإعادة تشكيل ثلاثي الأبعاد وبالتالي يعطي قياسات صحيحة نسبيًا لقطر اللمعة المتبقي.
يكون مفيد بشكل خاص عندما يكون الإيكو غير موثوق (مثل تعرج شديد أوتكلس شديد أوعنق قصير أوتفرع عالي) أوعندما يطلب منظر كامل للحقل الوعائي (68).
تبلغ حساسيته 97% ونوعيته 99 % في تشخيص تضيقات الشريان السباتي.
يحتاج لحقن مادة ظليلة.

الدماغي:

يعتبر الاستقصاء الأساسي عند المرضى الذين لديهم شك في حدوث النشبة، حيث يميز هذا الإجراء بين النزف الدماغي ونقص التروية الدماغية حيث أنه يعطي رؤية مباشرة لداخل القحف (70-69)
يمكن من خلاله معرفة توضع ونوع وعمر الاحتشاء موضحًا الصلة مع السريريات في حال كانت الأذية قشرية أو تحت قشرية (71).
كذلك له أهمية كبرى عند مرضى النشبات الدماغية العابرة للبحث عن الاحتشاءات الصامتة و التي تزيد من خطورة العمل الجراحي (73-72).
لكنه غير حساس لتغيرات نقص التروية في الساعات الأولى بعد الاحتشاء.

الرنين المغناطيسي:

الوعائي:

يستخدم لتقييم الشرايين خارج القحف، حيث يزودنا بصورة ثلاثية الأبعاد لتفرع السباتي مع حساسية جيدة لكشف التضيق العالي الدرجة.
تبلغ حساسيته 98% و نوعيته 100 %.
يعتبر أقل اعتمادًا على الشخص الذي يجري التصوير ولكنه أكثر كلفة وأقل توافر ولا يمكن إجراؤه للمريض المتعب جدًا والغير قادر على الاستلقاء والمرضى الذين لديهم رهاب للأماكن المغلقة والمرضى الذين لديهم ناظم خطى (74).
المرنان الوعائي المعزز بالحقن: يعطي صورة عالية الدقة وأقل إحداثًا للشذوذات الصنعية.

الدماغي:

يعتبر وسيلة هامة من أجل تقييم مرضى النشبة.
لكنه إجراء مكلف و يحتاج إلى وقت وغير متوفر في كل وحدات الإسعاف مقارنة مع الطبقي المحوري.

Diffusion _Weighted_MRI
يكون حساس للتغيرات الخلوية السمية الباكرة و يمكن أن يكشف الاحتشاء قبل عدة ساعات مقارنة بالطبقي المحوري والمرنان التقليدي.
Perfusion weighted _ MRI
يحدد التدفق الدماغي الدموي المنخفض بشكل ناحي.

تخطيط القلب الكهربائي:
يستخدم لتحري وجود اضطرابات بالنظم عند القبول.

إيكو القلب:
يستخدم لتحري سبب قلبي مطلق للصمات.

الدوبلكس الملون Color flow Duplex scan(75-76-77):
يعتبر آمن وغير مكلف وغير غازي وأصبح تقنية موثوقة لتقييم التغيرات المورفولوجية لجدار الشريان.
يعطي الصدى المجرى للجريان الدموي ضمن الوعاء معلومات حول تركيبة اللويحة العصيدية والنزف ضمنها.
يمكن أن يقدر تأثير التضيق على الجريان بقياس التسارع خلال فترة القمة الانقباضية و الانبساطية المرافقة والازدياد في التشويش لسرعة الطيف.
حساسيته 81 – 98 % ونوعيته 82 – 89 % في كشف تضيق هام في الشريان السباتي حيث تزداد الحساسية والنوعية بازدياد درجة التضيق.
معوقات استخدامه:
- صحة الإيكو تعتمد بشكل كبير على الخبرة واليد الخبيرة للفاحص.
- الإيكو هو أقل دقة في تحديد التضيق أقل من 50 % مقارنة بالتضيق بالدرجات العالية.
- يعطي فقط القسم الرقبي من الشريان السباتي.
- عدم القدرة على تحديد مكان الإصابة في حال كانت عند قاعدة العنق (منشأ الشريان السباتي الأصلي)
- عدم القدرة على تحديد الإصابات البعيدة عن المنشأ على الرغم من استعمال الدوبلر عبر القحف.
- عدم المقدرة في بعض الحالات على تمييز الانسداد التام و التضيق الشديد ما قبل الانسداد و ذلك لعدم القدرة على تسجيل سرعات منخفضة على الرغم من استخدام التباين السمعي (78).

الفحص بالدوبلر عبر القحف (TCD) :
يستخدم كوسيلة تشخيصية لتحديد التضيقات الشريانية الهامة ضمن الدماغ وتقييم واقعية انفتاح مسبع ويلس وربطه مع الدوبلكس الملون.
يعطي قيم عالية لفحص الشرايين ضمن القحف لدى مريض لديه إصابات في الشرايين السباتية.

التصوير الشرياني الظليل Arteriography :
يعد تصوير الشرايين الظليل المعيار الذهبي لكشف الأمراض الانسدادية للسباتي خارج وداخل القحف، وذلك بإظهار الشكل الداخلي لجدار الشريان مع الرؤية المباشرة للجريان الدموي ضمن لمعة الشريان وعلاقة الإصابة بلمعة الشريان المتبقية.

يمكن إجراء التصوير للشرايين الدماغية بطرق غير باضعة كالمرنان الوعائي أوحديثا" التصوير بالطبقي المحوري المتعدد الشرائح.

نلجأ للتصوير الباضع في استطبابات خاصة:
- كالبحث عن التسلخ الشرياني .
- عسرة التصنع الليفي العضلي .
- التهاب أوعية الدماغ المعزولة .
- التحضير للجراحة ووجود تضيق شديد أكثر من 70 %.
- وجود إصابات انسدادية متعددة بفحص الدوبلكس.
- الشك بوجود تضيق شديد على Siphon والذي يمكن معالجته بالتداخل عبر اللمعة.
أجريت أول حالة لتصوير الشريان السباتي عبر البزل المباشر للشريان السباتي الأصلي، بعدها تطورت تقنيات القثطرة الشريانية وأصبح بالإمكان إجراؤها عبر الشريان الفخذي الأصلي أو العضدي أوالكعبري مما خفض من نسب اختلاطات التصوير الشرياني الظليل إلي مادون 1% (15).
يسمح التصوير الوعائي الرقمي الحاذف باستخدام كميات قليلة من المادة الظليلة وبالتالي إنقاص نسبة الخطورة وخاصة بوجود وظيفة قلبية أوكلوية ضعيفة.
يمكن في الواقع للوليحة المتقرحة المكتشفة بواسطة تصوير الشريان الظليل أن تشكل عامل خطورة لحوادث دماغية مع تأثير تراكمي وذلك بالانسجام مع درجة التضيق (16).

التشخيص التفريقي للنشبات الدماغية الإقفارية:

1 . الكتل الدماغية: سواء كانت بدئية أوثانوية لانتقالات ورمية أوخراجات دماغية.

الفرق بين الاحتشاء والورم على الطبقي المحوري:

- الاحتشاء يأخذ توزع شريان معين بينما الورم لا يحصل بتوزع الشريان.
- الاحتشاء يصيب القشر وتحت القشر أحيانًا بينما الورم يكون بالمادة البيضاء.
- الاحتشاء نادرًا ما يسبب اندفاع الخط المتوسط بينما الورم غالبًا يسبب اندفاع الخط المتوسط.

2 . الشقيقة التقليدية أوالمختلطة.
3 . الاختلاجات (حالة ما بعد النوبة المعروفة بشلل تود قد يستمر 3 أيام).
4 . المتلازمة الدهليزية المحيطية.
5 . الغشي.
6 . اعتلالات الدماغ الاستقلابية (نوب نقص سكر الدم، اعتلال الدماغ اليوريميائي).
7 . النزوف الدماغية.

العـــــــــلاج:

بعد وضع تشخيص السكتة الإقفارية يجب قبول المريض فورًا في المستشفى ووضعه في وحدة متخصصة للمراقبة (8-79).

ضبط عوامل الخطورة الاستقلابية للتصلب العصيدي:

إيقاف التدخين.
تصحيح اضطراب الشحوم.
ضبط سكر الدم (يجب ضبطه في المرحلة الحادة ضمن مجال 90-140 ملغ/دل وإعطاء الأنسولين في حال تجاوزه 140 ملغ/دل) (80).

ضبط ارتفاع التوتر الشرياني (يشترط عدم تدبير ارتفاع التوتر الشرياني في المرحلة الحادة إلا في حال تجاوز الضغط الانقباضي 220 ملم زئبقي أوتجاوز الضغط الانبساطي 120 ملم زئبقي[81]).

الدعم الطبي للمريض:

يجب المحافظة على إرواء دماغي جيد، كما يجب الانتباه إلى تأمين الوقاية من الاختلاطات و التي تلعب دورًا مهما في المراضة والوفيات (ذات الرئة، الصمة الرئوية، التهاب المجاري البولية، قرحات الاضطجاع)

لا يزال تدبير ارتفاع التوتر الشرياني في الطور الحاد للسكتة مثارًا للجدل لكن معظم الدراسات الحالية والتوصيات تشير إلى عدم تخفيض أرقام الضغط في الفترة الحادة ما لم يتجاوز 220/120 ملمز، أوفي حال حدوث أذية مشاركة في أحد الأعضاء الانتهائية (الكلية، القلب) أو عند وضع استطباب لتطبيق حالات الخثرة حيث يجب عندها أن لا يتجاوز الضغط 185/110 ملمز[81].

يجب مراقبة أرقام السكر وضبطها عن طريق الأنسولين تسريبًا بحيث لا يتجاوز 140 ملغ/دل[80].

يجب الحفاظ على إشباع أكسجين الدم الشرياني فوق 94% والضغط الجزئي لغاز ثاني أكسيد الكربون في الدم الشرياني ضمن مجال 23-36 ملمز[82].

نلاحظ أن 5 – 10 % من المرضى يتطور لديهم وذمة دماغية تؤثر على وعي المريض و خاصة الاحتشاءات الدماغية الكبيرة وفي هذه الحالة نقوم عند هؤلاء المرضى بتحديد السوائل و بتطبيق المانيتول لزيادة حلولية البلازما لكن يجب الانتباه إلى أن نقص الحجم يمكن أن يسيء إلى الحالة.

يمكن للتداخل الجراحي عن طريق إزالة قطعة من عظم القحف أن تخفف الوفيات بنسبة ملحوظة

المعالجة الدوائية:

<u>الستاتينات:</u>

أظهرت الدراسات الحديثة مدى فعالية الستاتينات في خفض نسبة حدوث السكتة لأول مرة و كذلك تكرار حدوث النشبات الدماغية [79-83] وذلك بتثبيت اللويحة العصيدية[84] وخصوصًا عند المرضى السكريين من أجل خفض نسبة الحوادث الوعائية الدماغية والقلبية.

<u>العلاج المضاد للتخثر:</u>

تثبيط الصفيحات:

إن مضاد تراص الصفيحات الأكثر دراسة هو الأسبرين فهو يملك تأثيرًا مزدوجًا حيث أنه يثبط تشكل:

الثرومبوكسانA2 و تكدس الصفيحات والبروستغلاندين المقبض للأوعية.

الجرعة:

ينصح باستخدامه بجرعة بين 81 ملغم و325 ملغم حيث ينقص من خطر تكرار النشبة خلال الأسبوعين الأوليين ويحسن النتائج خلال 6 أشهر التالية للاحتشاء.

يعمل الديبريدامول عن طريق الفوسفودي استيراز الصفيحية لكن لم يثبت أنه لوحده يمنع السكتة الإقفارية، مشاركته مع الأسبرين أعطت نتائج أفضل من استخدام الأسبرين لوحده[85]، مشاركة الكلوبيدوغريل مع الأسبرين ليس أفضل من استخدام الأسبرين لوحده مع ملاحظة الزيادة في معدل النزف[86]، إن مشاركة الأسبرين مع الديبريدامول أعطى نتائج مقاربة لاستخدام

الكلوبيدوغريل لوحده من حيث خطر تكرار النشبة الدماغية مع ملاحظة النقص في معدل النزف في حال استخدام الكلوبيدوغريل لوحده[87].
مضادات الغليكوبروتين IIb/IIIa وتم إيقافها بسب زيادة النزف ضمن الدماغ.

مضادات التخثر:
لم تظهر الدراسات فائدة ملحوظة من العلاج بمضادات التخثر كالهيبارين والهيبارين منخفض الوزن الجزيئي لكنها يمكن أن تعطي بعض الفائدة في الوقاية من الخثار الوريدي العميق و الصمة الرئوية لكن مع زيادة في حدوث النزف ضمن القحف.
عندما يكون سبب السكتة وجود مصدر مطلق للصمات فإن العلاج بالهيبارين ثم بالوارفارين يعطي فائدة على المدى البعيد في الوقاية من تكرار السكتات على أن بعض الأخصائيين يفضلون حتى في هذه الحالة تأخير العلاج بين 2 – 5 أيام للتقليل من نسبة حدوث النزف ضمن القحف [88].

المعالجة الجراحية:

1. المرضى العرضيين:(نشبات عابرة أومتراجعة أواضطرابات في الرؤية)
شدة التضيق أكثر من 70 % ولديهم معدل بقيا 5 سنوات على الأقل المرضى العرضيين مع تكون المعالجة جراحية وذلك بإجراء تجريف لبطانة الشريان السباتي الأصلي والسباتي الباطن والظاهر خلال أول أسبوعين من الأعراض للوقاية من تكرار السكتة.
(Grade 1 A) . [73-83-89]
ينخفض معدل حدوث النشبة بالنسبة إلى المرضى مع تضيق بين 50- 70 %خلال 5 سنوات من 22 إلي 16 % بالجراحة والفائدة الأعظم تكون عند الرجال مع أعراض حديثة للنشبة كما تكون الفائدة أكبر عندما تجري استئصال البطانة خلال أول أسبوعين من حدوث النشبة.
(Grade 2 A). [83]
النساء مع أعراض حديثة وتضيق 50 – 70 % يقترح لهم المعالجة الدوائية عوضًا عن المعالجة الجراحية (Grade 2 B) .[33]
التضيقدون 50 % المعالجة دوائية (Grade 1 A)[83].
تتضمن المعالجة الدوائية تتضمن مضادات التصاق الصفيحات والستاتينات وتعديل عوامل الخطورة.
يستطب بشكل عام لدى المرضى الذين لديهم أعراض احتشاء دماغ حديث مع تضيق سباتي شديد ولديهم معدل مراضة ووفيات ما حول العمل الجراحي أقل من أويساوى 6 % المعالجة الجراحية.
2. المرضى اللاعرضيين:
تبين من خلال عدة دراسات أن النساء أكثر عرضة لاختلاطات ما حول العمل الجراحي من الذكور لذلك تقترح المعالجة الدوائية عوضًا عن المعالجة الجراحية عند النساء مع تضيق سباتي لاعرضي.
(Grade 2 B). [90]
يمكن أن يكون العلاج الجراحي بديلاً للمعالجة الدوائية في حال كان التضيق بين 70 و 90 % عند النساء اللاعرضيات مع معدل بقيا 5 سنوات على الأقل ومعدل حدوث نشبة دماغية أووفاة ما حول العمل الجراحي أقل من 3% بالنسبة للجراح والمركز الذي سيجري به العمل الجراحي.
[90]

الذكور اللاعرضيين مع تضيق سباتي بين 60 و 90 % ولديهم معدل بقى 5 سنوات على الأقل مع معدل حدوث نشبة دماغية أو وفاة ما حول العمل الجراحي أقل من 3% بالنسبة للجراح و المركز
فإنه يستطب لهم العمل الجراحي (Grade 2 A). (90)

عند المرضى الغير عرضيين مع إصابات شديدة في الشرايين الإكليلية:

أثبتت الدراسات أن إجراء تجريف لبطانة السباتي عند مرضى لديهم تضيقات على الشرايين السباتية قبل العمل الجراحي الإكليلي خفض معدل حدوث سكتة دماغية لدى المرضى بعد الجراحة الإكليلية من 16 % إلى 4 % (91).

عند المرضى مع سكتة مثبتة مع تراجع جزئي:

يستطب إجراء تجريف للبطانة رغم الخطورة العالية بالمقارنة عند مرضى النشبات الدماغية العابرة أوالسكتة العكوسة بسبب الخطورة العالية لتكرار الحوادث الدماغية العصبية وتزيد من الوفيات (92).

المعالجة ضمن اللمعة Endovascular Treatment :

شجعت النتائج الجيدة لمعالجة الإصابات المحيطية عبر اللمعة إضافة إلى التطور العلمي الذي حصل للمواد المستعملة والقثاطر شجع على استخدام هذه التقنيات لمعالجة الإصابات السباتية.
كانت أول محاولة لتوسيع الشريان السباتي عام 1981 لحقها محاولات عدة أدت إلي تطور هام لهذه التقنية على مستوى الشرايين السباتية مع التوسع باستخدامها وخاصة بعد وضع أنظمة حماية دماغية خفضت من الاختلاطات العصبية المحتملة حتى أصبح استخدام هذه التقنية كاستطباب أولي عند المرضى العرضيين مع تضيق أكثر من 70 % في حالات عود التضيق بعد الجراحة والتضيق الناتج عن تشعيع العنق أوفي حال كان من الصعوبة إجراء تداخل جراحي بسبب الوضع التشريحي للسباتي وعند المرضى ذوى الخطورة التخديرية العالية (83).

الوقاية العصبية Neuroprotection :

يعني مفهوم الوقاية العصبية إعطاء علاج يزيد من قدرة تحمل الدماغ لنقص التروية الدماغية إن الأدوية التي تعمل على حصر سبيل إثارة الحموض الأمينية أظهرت فائدة في وقاية العصبونات لدى الحيوانات لكنها لم تظهر نفس الفائدة المرجوة عند البشر.
أظهر إنقاص الحرارة فاعلية ملحوظة في إنقاص الأذية العصبية عند حصول توقف القلب وقد أظهرت تجارب على الحيوانات حصول وقاية عصبية في حال حدوث السكتات الدماغية لكن لا وجود لدراسات كافية عند البشر.

مراكز السكتات وإعادة التأهيل Stroke Centers and Rehabilitation :

قلل وجود مراكز متخصصة لتشخيص وعلاج السكتات الدماغية بشكل ملحوظ من نسبة المراضة والوفيات.
إعادة تأهيل المريض تتضمن:
- الشرح الحذر للمريض وأقاربه عن المرض.
- تقييم منظم للبلع لمنع الشردقة وذات الرئة الاستنشاقية مع فغر المعدة عبر الجلد إن اقتضت الحاجة.
- تحريك مبكر للمريض لمنع المشاكل الثانوية لذات الرئة مثل الخثار الوريدي العميق والصمة الرئوية وقرحات الاضطجاع والكتف المتجمدة والتقفعات العضلية.
- اندماج مبكر بالمجتمع لمنع الاكتئاب والمساعدة بتقبل أي إعاقة وعلاج الاكتئاب عند حدوثه.

- تدبير التوتر الشرياني وتجنب المعالجة الهجومية المفرطة لارتفاع التوتر الشرياني في أول أسبوعين تقريبا" (عندما تكون التروية الدموية للمنطقة المحتشية تعتمد على الضغط الدموي بسبب خلل التنظيم الذاتي) مما يحقق معالجة فعالة للوصول إلى ضغط دم طبيعي بعد ذلك.
- بدء مبكر بالعلاج الفيزيائي والمعالجة الكلامية والمهنية بواسطة فريق متعدد الاختصاصات
- الربط الجيد مع أماكن عمل المريض للاستمرار في إعادة التأهيل والاهتمام بالعواقب المادية والوظيفية للحادث الوعائي الدماغي.

الفصل الثاني

القسم العملي

1- الملخص:

الخلفية والغرض:

سعينا لتقييم الصلة بين الحالة السريرية وتطورها عند (124) مريضا ًبالسكتة الدماغية الإقفارية الحادة، وتركيز حمض البول المقاس عند دخول المشفى.

الطرائق:

تم قياس قيمة حمض البول في الدم (ملغ/دل) وفق الإجراءات المعيارية خلال (72) ساعة من الإصابة السريرية.
وتم تصنيف الإعاقة في الجهاز العصبي حسب مقياس ماثيوللسكتة الدماغية[93-94]عند التخريج من المستشفى بعد (5) يوم إلى معتدلة/شديدة (نتيجة ماثيو≥ 75 نقطة)، وخفيفة/غائبة(نتيجة ماثيو>75 نقطة).

تم تحليل كل من: عوامل الخطرلتصلب الشرايين، الحالة العصبية القاعدية، وظائف الكلى، واستخدام الأسبرين قبل السكتة الدماغية، وبعض القيم المخبرية بما في ذلك سرعة التثفل عند مجموعتي الدراسة المصنفة حسب مقياس ماثيو.

الاستنتاجات:

لوحظ زيادة قيمة حمض البول في الرجال، مرضى ارتفاع ضغط الدم، المرضى الكحوليين، والمرضى الذين يعانون من الأمراض الإكليلية، أوالكلوية.

كان لدى المرضى بـ (الداء السكري، الداء الرئوي المزمن، اضطراب شحوم الدم، المدخين) انخفاض في قيمة حمض البول عند القبول.

ترافق ارتفاع تركيز حمض البول مع ارتفاع الهيماتوكريت، وانخفاض مستويات سكر الدم غير الصيامي، الكرياتينين، الكوليسترول والشحوم الثلاثية، وتراجع الإعاقة العصبية عند القبول.

تبين أن لارتفاع تركيز حمض البول عند القبول قيمة إنذارية تنبؤية على تحسن الحالة السريرية لمرضى السكتة الإقفارية الحادة بعد حساب نسبة الأرجحية مع عامل ثقة (CI=95%) لحمض البول فكانت (1.42، 1.22 لـ 1.66).

الخلاصة:

يوجد زيادة 8% في احتمالات النتائج السريرية الجيدة لكل زيادة ملليغرام/ديسيلتر من حمض البول في الدم (ضمن المجال الطبيعي المحدد في الدراسة)عند المرضى الذين يعانون من السكتة الدماغية الإقفارية الحادة، ويعزز هذا الاستنتاج أهمية الضرر التأكسدي في السكتة الدماغية.

Abstract:

Background and Purpose: We sought to assess in 124 consecutive patients with acute ischemic stroke the clinical relevance in regard to functional outcome of the natural antioxidant uric acid measured at hospital admission.

Methods: Patients had serum uric acid (mg/dL) measured by standard procedures (72) hours from clinical onset.

At hospital discharge (5 days), neurological impairment was classified as moderate/severe (Mathew score $\leq$75;n=42) or mild/absent (Mathew score >75; n=79).

Atherosclerotic risk factors, baseline neurological score, renal function, aspirin use before stroke, and laboratory markers, including erythrocyte sedimentation rate, were analyzed in both outcome groups.

Results: Increased uric acid values were found in men, hypertensives, alcohol drinkers, and patients with coronary, or renal diseases. Diabetic patients, pulmonary diseases, smoking, and dyslipidemia had lower uric acid levels on admission.

Uric acid was directly associated with hematocrit and inversely related with creatinine and triglycerides and nonfasting glucose levels.

Neurological impairment on admission was also inversely associated with uric acid.

A logistic regression adjusted for confounders confirmed the following independent (odds ratio, 95% CI) good outcome predictor: uric acid (1.42, 1.22 to 1.66).

Conclusions: In patients with acute ischemic stroke, there is a 8% increase in the odds of good clinical outcome for each milligram per deciliter increase of serum uric acid. This finding reinforces the relevance of oxidative damage in ischemic Stroke.

2-1- أهمية البحث وخلفيته:

تشكل السكتة الدماغية السبب الثالث للوفيات في البلدان المتطورة، كما تعتبر الاضطراب العصبي الأشيع المهدد للحياة والمسبب للإعاقة في تلك البلدان [5-6-7].

تلعب الجذور الحرة دوراً هاماً في الآلية المرضية للسكتة الدماغية الإقفارية من خلال الضرر التأكسدي الذي تحدثه [93] حيث يعززنقص التروية الدماغية تحويل نازعة هيدروجين الكزانثين (XDH) للكزانثين أوكسيداز (XO) وذلك كنتيجة محتملة لزيادة الكالسيوم داخل الخلايا وتفعيل البروتياز[94-95] ويعتبر (XO) مصدر رئيسي للجذور الحرة خلال الإصابة بنقص التروية [96].

تتشكل الجذور الحرة من مجموعة من المصادر كالخلايا الالتهابية والمتقدرات الحيوية المختلة وظيفياً وهي تساهم في زيادة الغلوتامات والأسبارتات التي بدورها تؤدي لزيادة تشكل جذور الهيدروكسيل وفوق أكسيد النتريت وتساهم هذه الجذور من خلال إجراء عملية فوق أكسدة للدسم بتشكيل فوق أكسيد دهني يعمل على تعطيل الأنزيمات والمستقبلات وآليات النقل عبر الأغشية بشكل غير قابل للتراجع[22].

استخدم حمض البول لسنوات عديدة في الممارسة السريرية كمؤشر للعديدمن الاضطرابات الاستقلابية ولم يتم النظر إلاّ مؤخراً في خصائصه المضادة للأكسدة على الرغم من أن تركيزه في البلازما هو أعلى بـ 10 أضعاف من مضادات الأكسدة الأخرى مثل فيتامين C وفيتامين E[36].

كما يشكل أكثر من نصف المواد المضادة للأكسدة الموجودة في البلازما، وعلاوةً على ذلك فإن لحمض البول خصائص مضادة للأكسدة أكثر فعالية من غيره فهو يزيل ثلثي الجذور الحرة تقريباً كما يمنع جذور الهيدروكسيل وفوق أكسيد النتريت من تشكيل البيروكسيد الدهني[37].

تبين أن القدرة المضادة للأكسدة لحمض البول تتناقص بازدياد تركيزه حيث يصبح له تأثير على تسريع الحدثية التصلبية و نقص مطاوعة البطين الأيسر[41-42].

لقد اقترحت عدة دراسات وبائية علاقة مباشرة بين مستويات حمض البول الطبيعية المضادة للأكسدة وخطرالحوادث الإقفارية الإكليلية أوالدماغية[46-47-48-49-50-51-52-53].

قدمت العديد من النتائج المتضاربة حول الأهمية السريرية لارتفاع حمض البول عند المرضى الذين يعانون من مرض قلبي وعائي أو دماغي وعائي [54-55-56-57-58].

لذلك فإنه ليس من الواضح تماماً ما إذا كان هذا الارتباط يشير إلى أن حمض البول هو عامل خطر إقفاري مستقل.

يجب توضيح العلاقة بين تركيزحمض البول عند ظهور أعراض السكتة الدماغية الإقفارية وتأثيره على شدتها.

بناءً على ما سبق تم طرح هذا التساؤل عبر سلسلة من المرضى الذين يعانون من السكتة الدماغية الإقفارية الحادة على افتراض الصلة بين الضرر التأكسدي لديهم والقدرة المضادة للأكسدة لحمض البول.

تعطي النتائج التي تم التوصل إليها المزيد من الائتمان حول المفهوم الوقائي لحمض البول مما يوحي بأن زيادة تركيز حمض البول توفر قدرة مضادة للأكسدة تقلل من التداعيات السريرية لنقص التروية الدماغية وتقدم دعماً قوياً للرأي القائل بأن القدرة المضادة للأكسدة لحمض البول هي عامل مستقل يحسن الإنذارالسريري للمرضى الذين يعانون من السكتة الدماغية الإقفارية الحادة [59].

تدعم البيانات التجريبية هذه النتائج من خلال زيادات ملحوظة في تراكيز حمض البول على نماذج الفئران المعرضة للإقفار البؤري وتعزى هذه الزيادات إلى تحويل (XDH) إلى (XO) ضمن النسيج المصاب بالإقفار أو ضمن الخلايا البطانية[60-61-62].

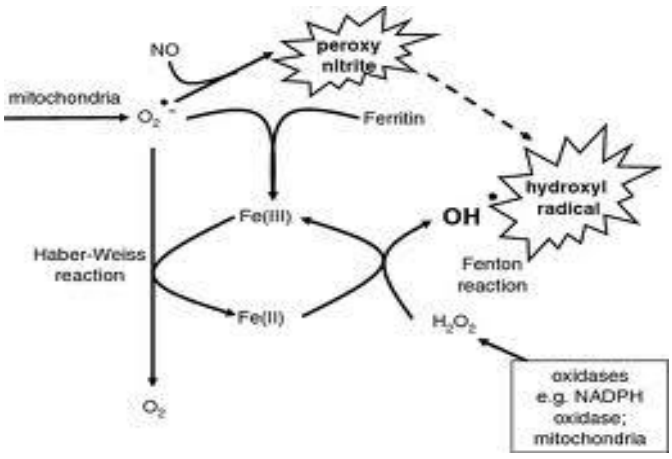
يقي حمض البول تجريبياً الخلايا العصبية لمنطقة الحصين الموجودة على أوساط الزرع من الموت الناجم عن الغلوتامات عند الفئران [63].

تم في هذه الدراسات إيقاف تراكم الجذور المؤكسجة، واستقر توازن الكالسيوم، وتم الحفاظ على وظائف المتقدرات الحيوية في الخلايا العصبية المعالجة بحمض البول [63]

كان حمض البول في دراسات أخرى فعالاً جداً في كبح تفاعل فنتون (Fenton reaction) وهو تفاعل بين الماء المؤكسج (الثقيل) H_2O_2 مع شوارد الحديد ثنائية التكافؤ (Fe^{+2}) ينتج عنه جذور الهيدروكسيل ($OH^{\cdot}$) وشواردالهيدروكسيل (OH^{-}) وجذور فوق أكسيد النتريت.

حيث قام حمض البول بإزالة الأثر السام لكل من جذور الهيدروكسيل وفوق أكسيد النتريت مما يوحي بوجود دور هام له في كبح إجراء عملية فوق أكسدة للدسم الغشائية [64].

تشجع دراستنا تشجع البحث عن العلاجات المضادة للأكسدة عند المرضى الذين يعانون من السكتة الدماغية الإقفارية الحادة.



Fenton reaction

2-2- مواد وطرق الدراسة:

2-2-1 - نمط الدراسة: دراسة مستقبلية حشدية.

2-2-2 - مكان الدراسة:

مستشفى المواساة الجامعي بدمشق (شعبة الإسعاف بالطابق الخامس وشعبة الأمراض العصبية وقسم العناية العصبية المشددة وقسم العناية الصدرية المشددة وقسم العناية الإسعافية المشددة) و مستشفى الأسد الجامعي بدمشق (شعبة الإسعاف الأول وشعبة الأمراض العصبية وقسم العناية الداخلية المشددة).

2-2-3 - زمن الدراسة: من شهر آب 2013 إلى شهر آب 2014 وتم تمديدها عام واحد.

2-2-4 - حجم العينة: مئة وأربعة وعشرون مريض ومريضة.

2-2-5 - مراحل العمل:

سيتم إدخال المرضى الذين يعانون من السكتة الدماغية في غضون 72 ساعة من ظهور الأعراض في كل من المستشفيين السابقين.

ستصنف الإصابة العصبية عند القبول وعند التخريج من المستشفى أوالوفاة مع استخدام مقياس ماثيو للسكتة الدماغية[97-98]ـ الملحق بالاستبيان ـ حيث أن (فحص سريري عادي=100 و الموت =0)

ستقسم إصابة الجهاز العصبي إلى متوسطة/شديدة (نتيجة ماثيو≥ 75 نقطة) وخفيفة/غائبة (نتيجة ماثيو>75 نقطة).

سيجرى لجميع المرضى لدى وصولهم للمستشفى اختبارات الدم الروتينية وتخطيط القلب الكهربائي والتصوير الطبقي المحوري للدماغ دون حقن.

سوف يتم قياس حمض البول مقدرا˝ بالـ (مغ/دل) عبرعينات دم مأخوذة في اليوم الأول من القبول لكل المرضى المشاركين في الدراسة قبل أن يضطرب تركيزه من شدة استبدال السوائل أومن تأثير التداخلات الدوائية بحيث يكون تركيزه ضمن المجال الطبيعي المعتمد في الدراسة (للذكور: 2.5- 8 ملغ/دل، للإناث: 1.9- 7.5 ملغ/دل).

سيتم إجراء التقيم لجميع المرضى خلال خمسة أيام.

حددنا عوامل الخطورة الرئيسية كما يلي:

- ارتفاع التوتر الشرياني: المريض مشخص سابقًا على أنه مريض بارتفاع التوتر الشرياني سواء" كان موضوع على علاج بخافضات الضغط أم لم يكن أوكان الضغط الشرياني الانقباضي أكبر أويساوي 140مم زئبقي أوالضغط الشرياني الانبساطي أكبر أويساوي90مم زئبقي [99].

- وجود الداء السكري: رقم السكر أكبر أويساوي 126 ملغ / دل بعد صيام 8 ساعات على الأقل أوأكبرأويساوي 200 ملغ/دل بعد الطعام بساعتين أوعينة عشوائية[100]، أووجود قصة سابقة للعلاج بالأنسولين أوبخافضات السكر الفموية.

- ارتفاع الكولسترول: أرقام الكولسترول الكلي أكثر من 200 مغ / دل أوعلاج بالأدوية الخافضة للشحوم أو (LDL>100 mg/dl)[101].

- ارتفاع الشحوم الثلاثية: الرقم المسجل أكثر من 160 مغ / دل أوعلاج بخافضات الشحوم[101]

- التدخين : مريض يدخن أكثر من سيجارتين يوميا"أومدخن سابق.

2-3- معايير الاستبعاد:

1- المرضى المصابين بالسكتة الدماغية التالية لوجود:

- نزف دماغي عفوي
- رضوض دماغية
- أورام دماغية
- اضطرابات تخثر الدم
- أمهات الدم والتشوهات الشريانية والوريدية

2- المرضى الذين تناولوا الفيتامينات المضادة للأكسدة أوالحديد بانتظام خلال الأسابيع الستة التي سبقت الإصابة بالسكتة.

3- المرضى الذين تلقوا علاج حال للخثرة أوعلاج وريدي خافض للضغط بعد الإصابة بالسكتة الدماغية.

4- المرضى المصابين بالأورام.

5- المرضى المعالجين بخافضات أومثبطات اصطناع حمض البول.

2-4- معايير الاشتمال:

المرضى الذين يعانون من أعراض السكتة الدماغية والمراجعين لمستشفى المواساة الجامعي و مستشفى الأسد الجامعي بدمشق وذلك في غضون 72 ساعة من ظهورها.

2-5- الدراسة الإحصائية:

تم جمع البيانات الإحصائية ثم تحليلها باستخدام برنامجي:

(Microsoft Access & Excel 2010).

بالنسبة للمتغيرات الكمية تم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، أما بالنسبة للمتغيرات الكيفية فتم حساب النسبة المئوية واستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square) و عامل ثقة (Confidence interval) 95%، ونسبة الأرجحية (Odds Ratio=2.5).

.

وذلك باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSS) الإصدار 20، وتم اعتبار جميع قيم (P) الأقل من (0.05) ذات أهمية إحصائية.

2-6- السؤال البحثي:

ما العلاقة بين تركيز حمض البول في الدم عند القبول وشدة الإصابة العصبية وبالتالي الإنذار عند مرضى السكتة الدماغية الإقفارية الحادة؟

2-7- الفرضية البحثية:

يفترض بأن هناك علاقة ارتباطية بين تركيز حمض البول في الدم عند القبول وشدة الإصابة العصبية عند مرضى السكتة الدماغية الإقفارية الحادة.

2-8- الاستبيان:

أولا˝: الهوية الشخصية:

اسم المريض: **العمر:** **الجنس:** □ ذكر □ أنثى

رقم الإضبارة:

العادات الشخصية: □مدخن (باكيت/سنة) □ غير مدخن، □ كحول (عدد السنوات=)

ثانيا˝: السوابق المرضية:

□ داء قلبي إقفاري

□ داء سكري (□ نمط أول □ نمط ثاني)

□ ارتفاع توتر شرياني

□ رجفان أذيني

□ حادث وعائي دماغي (□ نزفي □ احتشائي □ نشبة عابرة □ أم دم)

□ صمة رئوية

□ قصور قلب

□ آفة رئوية مزمنة

□ اضطراب شحوم الدم

□ قصور كلوي مزمن

ثالثا˝: السوابق الدوائية:

رابعا˝: الاختبارات والاستقصاءات المجراة عند القبول:

●تخطيط القلب الكهربائي:

●التصوير الطبقي المحوري للدماغ دون حقن:

●التصنيف السريري للإصابة العصبية حسب مقياس ماثيو للسكتة الدماغية:

ستنقسم إصابة الجهاز العصبي إلى:

1- فحص سريري طبيعي = 100 نقطة.
2- موت = 0 نقطة.

3- إصابة خفيفة/غائبة > 75 نقطة.

4- إصابة متوسطة/شديدة ≥ 75 نقطة.

	مقياس ماثيو معتدل /شديد (ن =)	***مقياس ماثيو خفيف / غائب (ن =)***
عند القبول		
عند التخريج		

- اختبارات الدم الروتينية:

التحاليل المجراة عند القبول	***النتائج***
تحليل السكر غير الصيامي (ملغ/دل)	
الهيماتوكريت (%)	
سرعة التثفل (مم الساعة الأولى)	
الكرياتينين (ملغ/دل)	
الكوليسترول (ملغ/دل)	
الشحوم الثلاثية (ملغ/دل)	
حمض البول (ملغ/دل)	

2-9- مقياس ماثيو للسكتة الدماغية

اسم المريض:

اسم المقيم:

التاريخ: / / 201

الفعالية **النقاط**

●التفكير

مستوى الوعي:

واعي تماما˝ = 8

خامل ولكن سليم عقلياً =6

ساكن =4

ذهول = 2

سبات = 0

التوجه (الزمان، المكان، والأشخاص):

متوجه للكل = 6

متوجه لاثنين = 4

متوجه لواحد = 2

غير متوجه = 0

الكلام:

0-23، وفقا˝ لاختبار رايتان

●الأعصاب القحفية:

عمى نصفي متوافق:

سليمة = 3

خفيف = 2

معتدل = 1

شديد = 0

الانحراف المقترن للعينين:

سليمة = 3

خفيف = 2

معتدل = 1

شديد = 0

إصابة العصب الوجهي :

سليم = 3

خفيف = 2

معتدل = 1

شديد = 0

●القوة المحركة:

الذراع اليمنى

الساق اليمنى

الذراع اليسرى

الساق اليسرى

قوة عادية = 5

تقلص ضد المقاومة = 4

رفع ضد الجاذبية = 3

إلغاء الجاذبية = 2

الرجفة = 1

لا حركات = 0

الأداء، أومقياس حالة الإعاقة:

عادي = 28

ضعف بسيط = 21

ضعف معتدل = 14

ضعف شديد = 7

الموت = 0

المنعكسات:

عادي = 3

منعكسات غير متناظرة أو مرضية = 2

رمع = 1

لا استجابة = 0

●الحس:

عادي = 3

معتدل = 2

اضطراب حسي شديد = 1

لا استجابة للألم = 0

المجموع =

10-2- الموافقة المستنيرة:

سيتم أخذ الموافقة من المريض في حال كان واعياً أوممن ينوب عنه في حال وجود تغيم وعي.

- **عنوان البحث:** القيمة الإنذارية لتركيز حمض البول في الدم عند مرضى السكتة الدماغية الإقفارية الحادة.

- **تفسير الإجراءات:** لا وجود لأية إجراءات إضافية حيث أن الاختبارات الروتينية والمتضمنة معايرة حمض البول هي اختبارات تجرى لكل المرضى سلفاً.

- **المخاطر:** لا وجود لأية مخاطر أو محاذير للمرضى الداخلين بالبحث.

- **الانسحاب من البحث:** إن المشاركة في البحث طوعية مع إمكانية رفض المشاركة أو الانسحاب من الدراسة دون أن يترتب على ذلك أية عقوبات.

- **السرية:** كل المعلومات التي ستجمع من الدراسة سرية ولن يطلع عليها إلا القائمون على البحث.

- **الكلفة:** لا توجد أية تكاليف مادية مطلوبة من المشاركين بالبحث كما أنه لا توجد مكافئات مادية للمشاركين أو ذويهم.

- **الموافقة:** بعد الاطلاع على ما سبق، التوقيع أدناه هو إقرار بالموافقة على المشاركة في البحث.

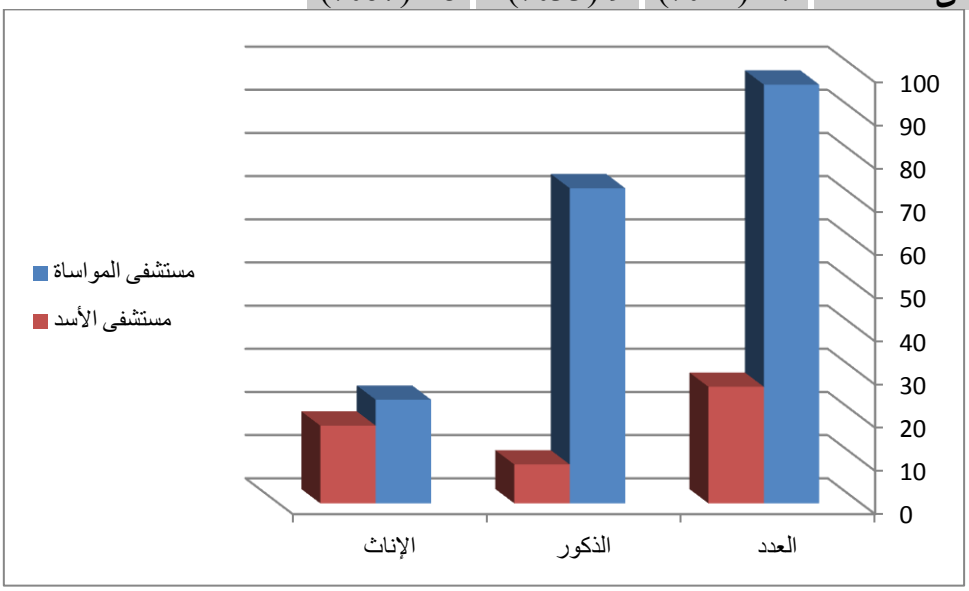
اسم المشارك أو من ينوب عنه توقيع المشارك أو من ينوب عنه توقيع الباحث التاريخ

2-11- نتائج الدراسة:

بلغ عدد المرضى الذين شملتهم الدراسة 124 مريضًا ممن يحققون معايير الاشتمال والمقبولين في مستشفى المواساة الجامعي بدمشق (شعبة الإسعاف بالطابق الخامس وشعبة الأمراض العصبية وقسم العناية العصبية المشددة وقسم العناية الصدرية المشددة وقسم العناية الإسعافية المشددة) ومستشفى الأسد الجامعي بدمشق (شعبة الإسعاف الأول وشعبة الأمراض العصبية و قسم العناية الداخلية المشددة).

1- توزيع المرضى حسب مكان القبول:

مكان القبول	العدد	الذكور	الإناث
مستشفى المواساة	(%78) 97	(%75) 73	(%25) 24
مستشفى الأسد	(%22) 27	(%33) 9	(%67) 18



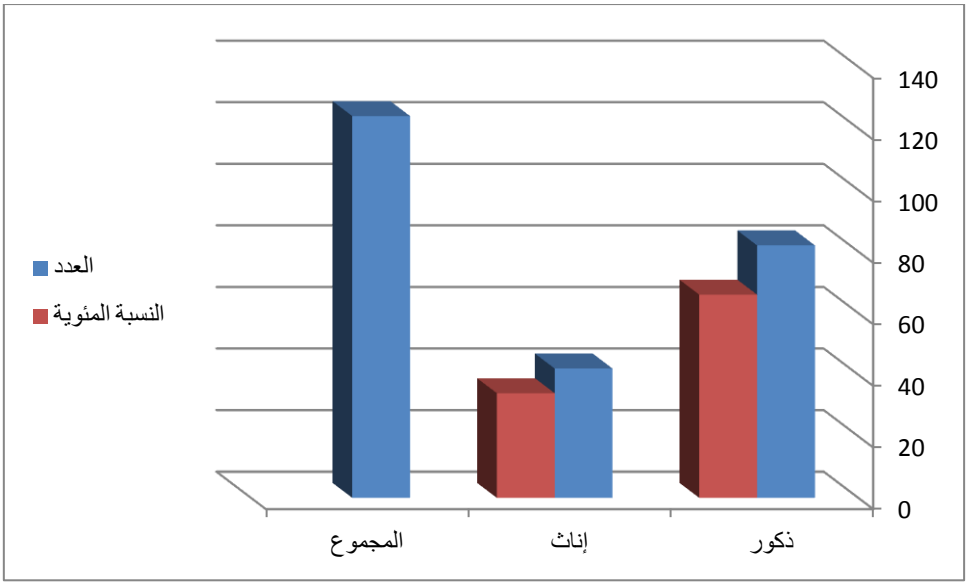
المخطط (1) توزيع المرضى حسب مكان القبول

2- توزيع المرضى حسب الجنس:

عدد الذكور 82 مريض (%66)

عدد الإناث 42 مريضة (%34)

الجنس	العدد	النسبة
ذكور	82	%66
إناث	42	%34
المجموع	124	



المخطط (2) توزيع المرضى حسب الجنس

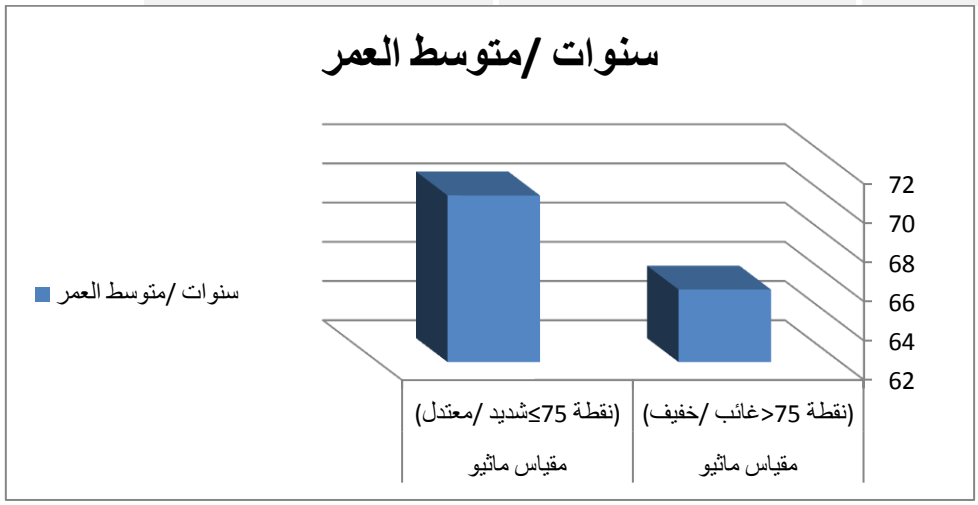
3- متوسط أعمار المرضى:

يقدر متوسط أعمار المرضى (8±68.6 سنة).

حيث بلغ متوسط أعمار المرضى الذين تمتعوا بحالة سريرية جيدة عند التخرج حسب مقياس ماثيو (خفيف/غائب >75 نقطة) 65.7 سنة.

وبلغ متوسط أعمار المرضى الذين تمتعوا بحالة سريرية سيئة عند التخرج حسب مقياس ماثيو (معتدل/شديد ≥75 نقطة) 70.5 سنة.

	مقياس ماثيو (خفيف/غائب >75 نقطة)	مقياس ماثيو (معتدل/شديد ≥75 نقطة)
متوسط العمر	8.5±65.7 سنة	9±70.5 سنة



المخطط (3) متوسط أعمار المرضى

4- شدة الإصابة العصبية عند التخريج حسب مقياس ماثيو:

بلغ عدد المرضى الذين تمتعوا بحالة سريرية جيدة عند التخرج حسب مقياس ماثيو (خفيف/غائب <75 نقطة) 73 مريض (59%).

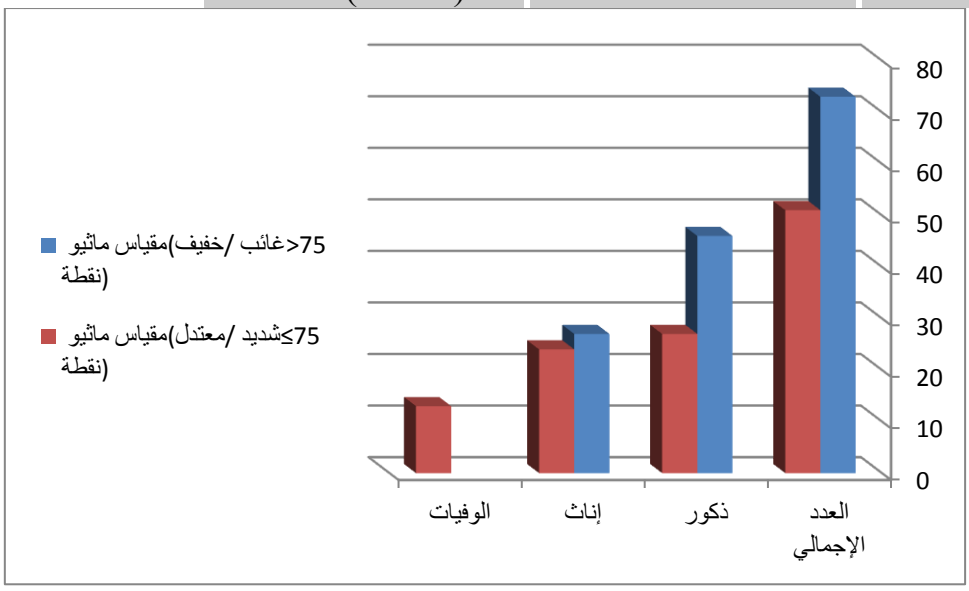
موزعين حسب الجنس كالتالي: 51 ذكر (70%)، و 22 أنثى (30%).

بلغ عدد المرضى الذين تمتعوا بحالة سريرية سيئة عند التخرج حسب مقياس ماثيو (معتدل/شديد ≥75 نقطة) 51 مريض (41%) .

موزعين حسب الجنس كالتالي: 31 ذكر (61%)، و 20 أنثى (39%).

وتطور 13 حالة وفاة من بينهم خلال فترة الاستشفاء (10.5% من المرضى المشمولين بالدراسة).

العدد والجنس	مقياس ماثيو (خفيف/غائب <75 نقطة)	مقياس ماثيو (معتدل/شديد ≥75 نقطة)
العدد الإجمالي	73 (59%)	51 (41%)
ذكور	51 (70%)	31 (61%)
إناث	22 (30%)	20 (39%)
الوفيات		13 (10.5%)



المخطط (4) شدة الإصابة العصبية عند التخريج حسب مقياس ماثيو

5- دراسة عوامل الخطورة:

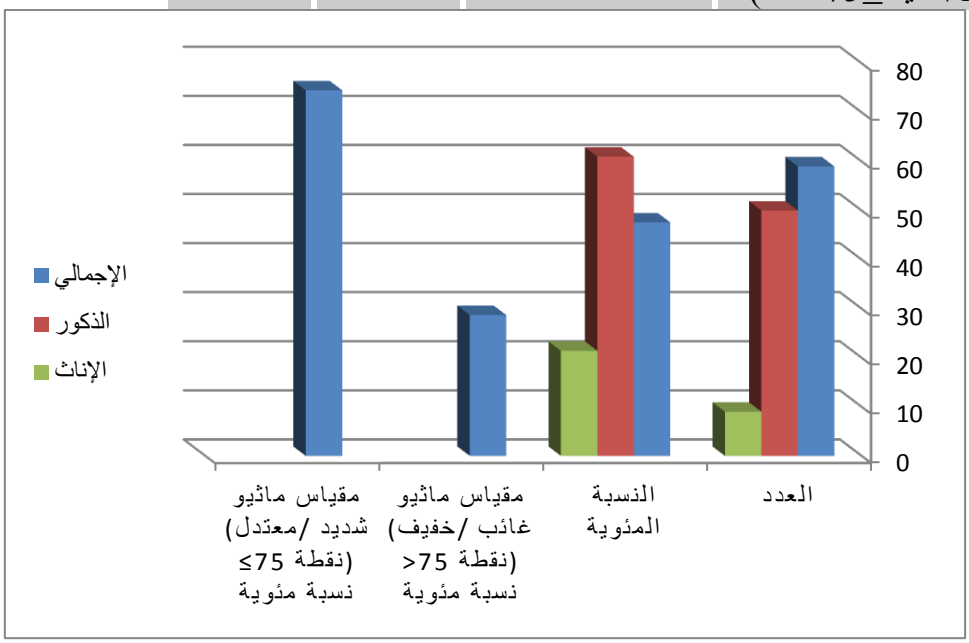
<u>التدخين</u>:

عدد المدخنين الكلي كان 59 مريض (47.58 %)

توزيعهم حسب الجنس والحالة السريرية عند التخريج:

الذكور 50 / 82 الإناث 9 / 42

التدخين	الإجمالي	الذكور	الإناث
العدد	124/59	82/50	42/9
النسبة	%47.58	%60.97	%21.42
مقياس ماثيو (خفيف/غائب <75 نقطة)	73/21 (%28.7)		
مقياس ماثيو (معتدل/شديد ≥75 نقطة)	51/38 (%74.5)		



المخطط (5) التدخين

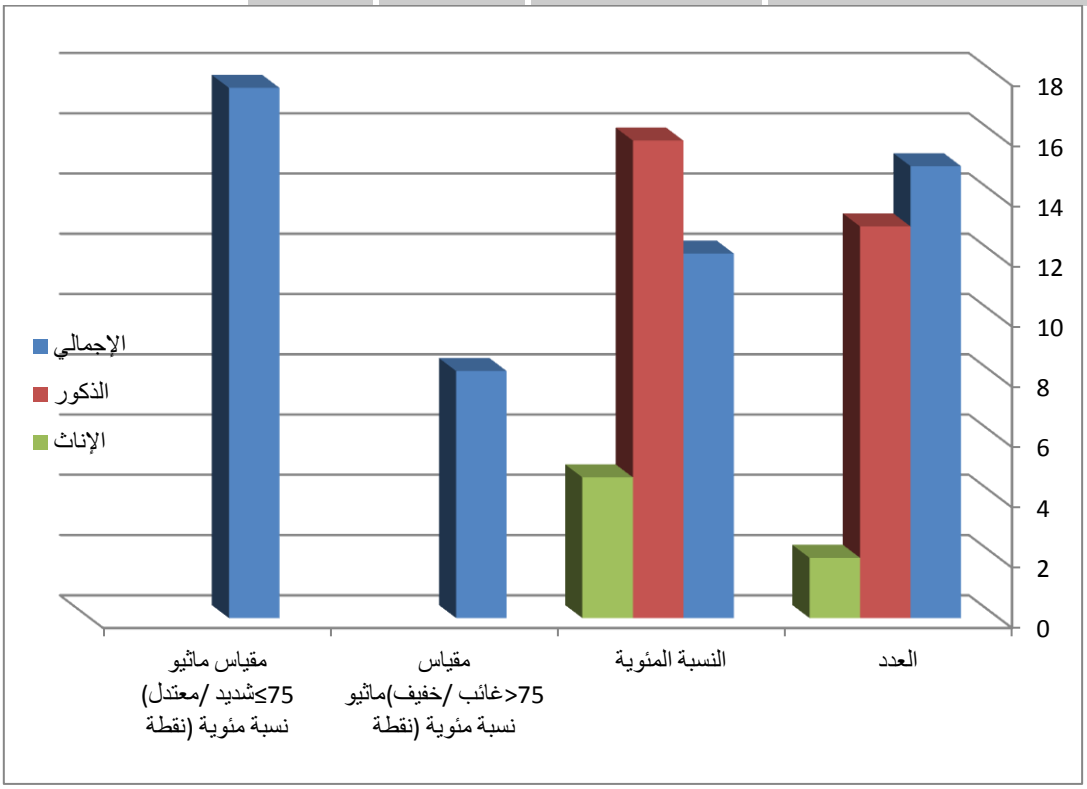
الكحول:

عدد المرضى الكحوليين 15 مريض بنسبة مئوية بلغت 12.1%

توزيعهم حسب الجنس والحالة السريرية عند التخريج:

الذكور 13 / 82 الإناث 2 /42

الكحول	الإجمالي	الذكور	الإناث
العدد	124/15	82/13	42/2
النسبة	%12.1	%15.85	%4.67
مقياس ماثيو (خفيف/غائب <75 نقطة)	73/6 (%8.2)		
مقياس ماثيو (معتدل/شديد ≥75 نقطة)	51/9 (%17.6)		



المخطط (6)الكحول

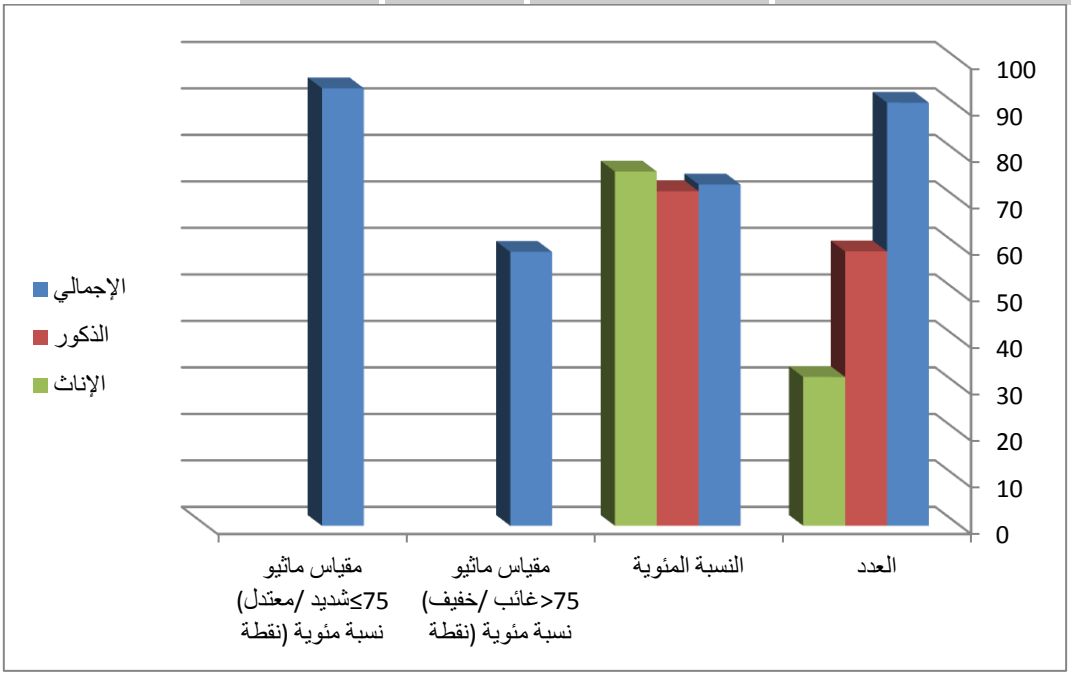
ارتفاع التوتر الشرياني:

عدد المرضى الذين لديهم ارتفاع توتر شرياني 91 مريض بنسبة بلغت 73.4 %

توزيع المرضى حسب الجنس والحالة السريرية عند التخريج:

الذكور 59 / 82 الإناث 32 / 42

ارتفاع التوتر الشرياني	الإجمالي	الذكور	الإناث
العدد	124/91	82/59	42/32
النسبة	%73.4	%71.95	%76.19
مقياس ماثيو (خفيف/غائب <75 نقطة)	73/43 (%58.9)		
مقياس ماثيو (معتدل/شديد ≥75 نقطة)	51/48 (%94.1)		



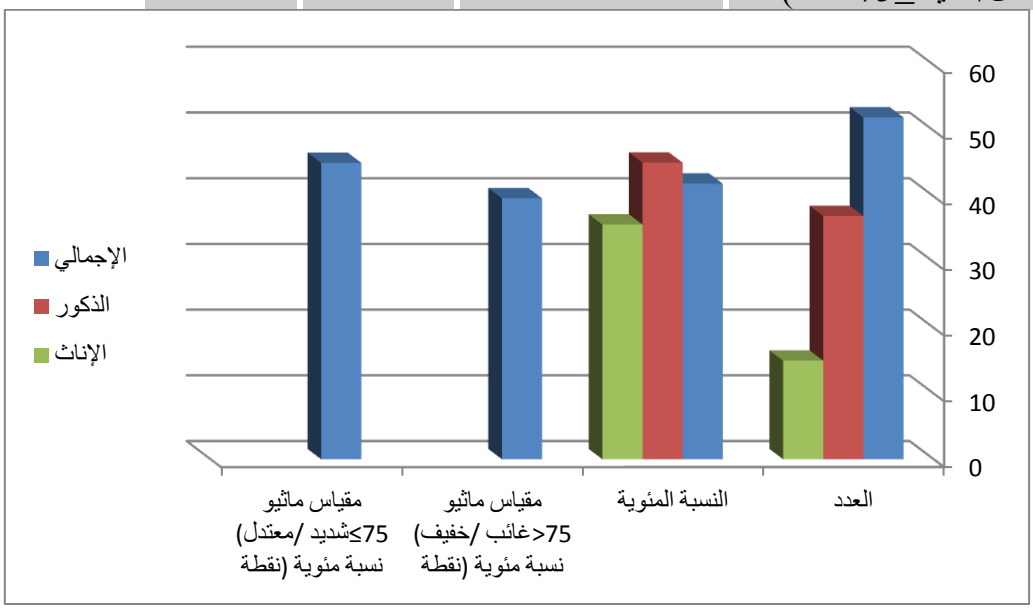
المخطط (7) ارتفاع التوتر الشرياني

الكولسترول:

كان عدد المرضى الكلي الذين كان لديهم ارتفاع في أرقام الكولسترول الكلي 52 مريض من أصل 124 مريض تم معايرة الكولسترول لديهم وبنسبة بلغت 41.93 % .

توزيعهم حسب الجنس والحالة السريرية عند التخريج:

ارتفاع الكولسترول	الإجمالي	الذكور	الإناث
العدد	124/52	82/37	42/15
النسبة	%41.93	%45.12	%35.71
مقياس ماثيو (خفيف/غائب <75 نقطة)	73/29 (%39.7)		
مقياس ماثيو (معتدل/شديد ≥75 نقطة)	51/23 (%45.1)		



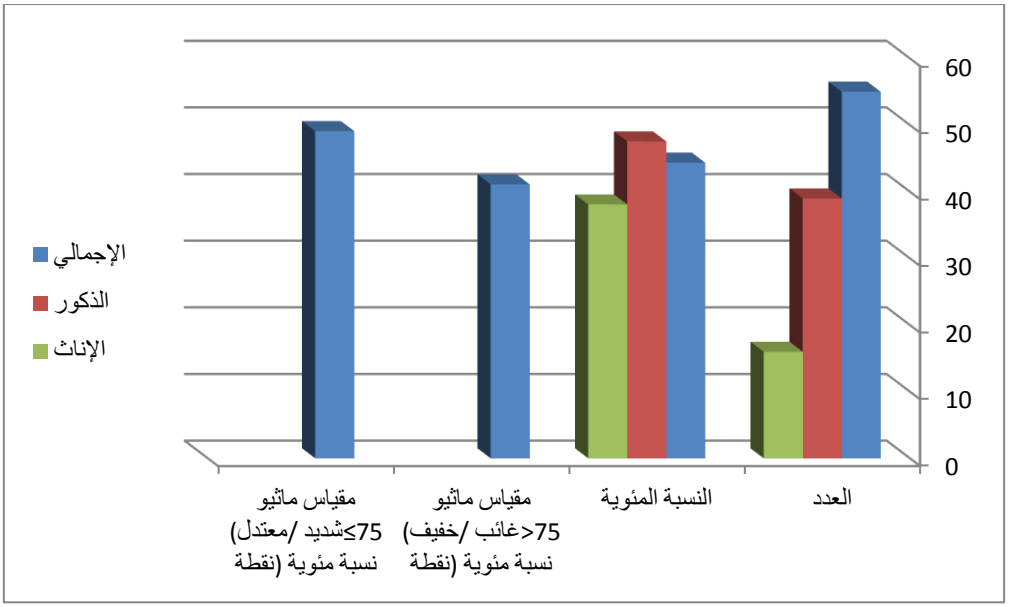
المخطط (8) الكولسترول

الشحوم الثلاثية:

كان عدد المرضى الكلي الذين لديهم ارتفاع في الشحوم الثلاثية 55 مريض من أصل 124 مريض تم عيار الشحوم الثلاثية لديهم و بنسبة بلغت 44.35 %

توزيعهم حسب الجنس والحالة السريرية عند التخريج:

ارتفاع الشحوم الثلاثية	الإجمالي	الذكور	الإناث
العدد	124/55	82/39	42/16
النسبة	%44.35	%47.56	%38.1
مقياس ماثيو (خفيف/غائب <75 نقطة)	73/30 (%41.1)		
مقياس ماثيو (معتدل/شديد ≥75 نقطة)	51/25 (%49.1)		



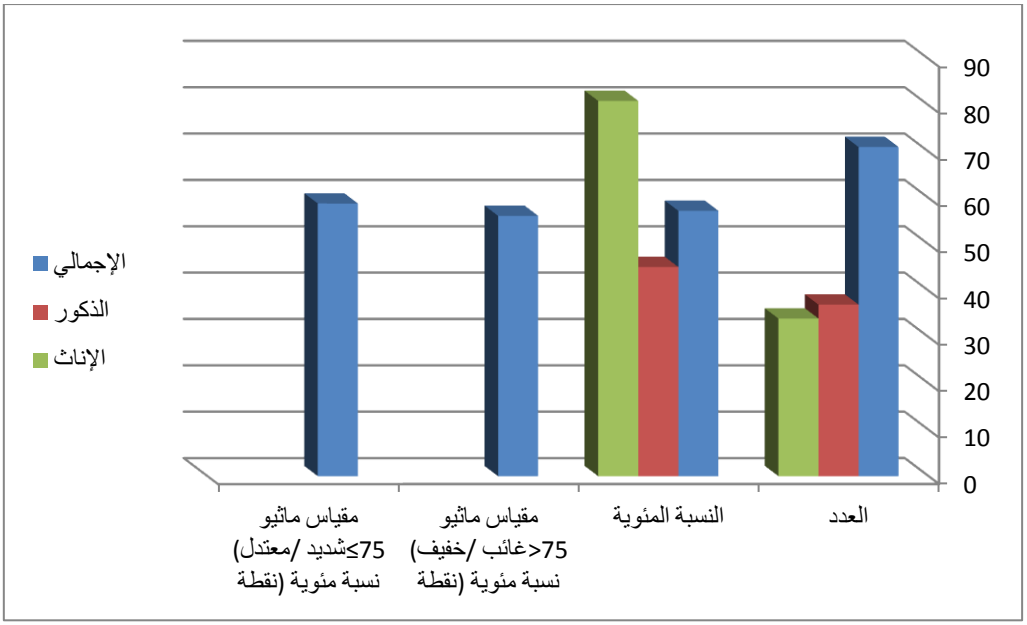
المخطط (9) الشحوم الثلاثية

الداء السكري:

كان عدد المرضى الذين لديهم داء سكري 71 مريض من أصل عدد المرضى الكلي و بنسبة بلغت 57.25 %

توزيعهم حسب الجنس والحالة السريرية عند التخريج:

الداء السكري	الإجمالي	الذكور	الإناث
العدد	124/71	82/37	42/34
النسبة	%57.25	%45.12	%80.95
مقياس ماثيو (خفيف/غائب <75 نقطة)	73/41 (%56.16)		
مقياس ماثيو (معتدل/شديد ≥75 نقطة)	51/30 (%58.82)		



المخطط (10) الداء السكري

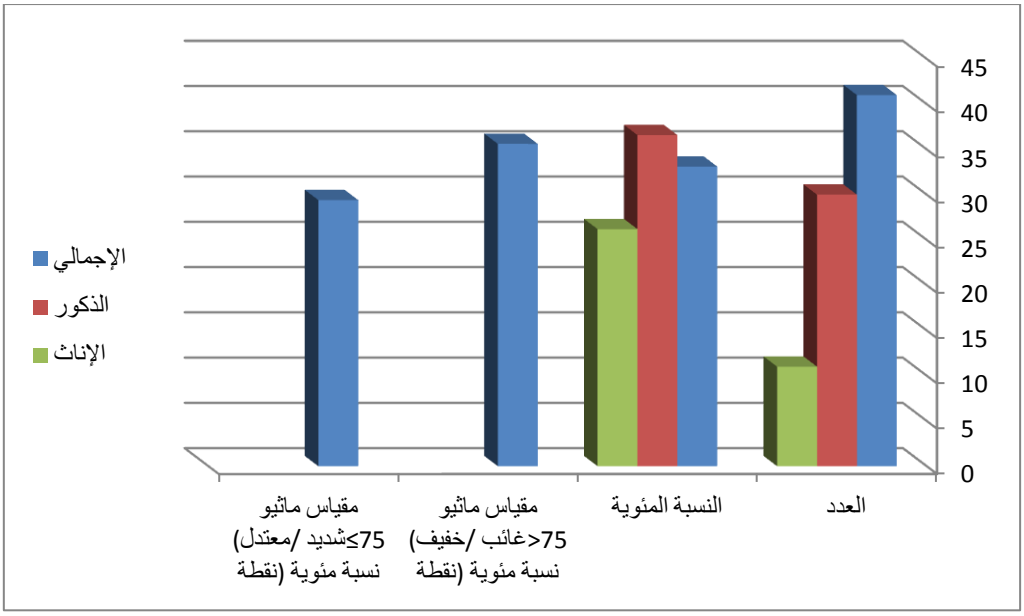
<u>وجود قصة سابقة لدى المريض:</u> (نشبة أونقص تروية عابر)

لا يوجد قصة سابقة 83 مريض بنسبة 66.93 % .

يوجد عند 41 مريض بنسبة 33.1 %

توزيعهم حسب الجنس والحالة السريرية عند التخريج:

وجود قصة سكتة سابقة	الإجمالي	الذكور	الإناث
العدد	124/41	82/30	42/11
النسبة	%33.1	%36.58	%26.19
مقياس ماثيو (خفيف/غائب <75 نقطة)	73/26 (%35.61)		
مقياس ماثيو (معتدل/شديد ≥75 نقطة)	51/15 (%29.4)		



المخطط (11) وجود قصة سابقة لدى المريض

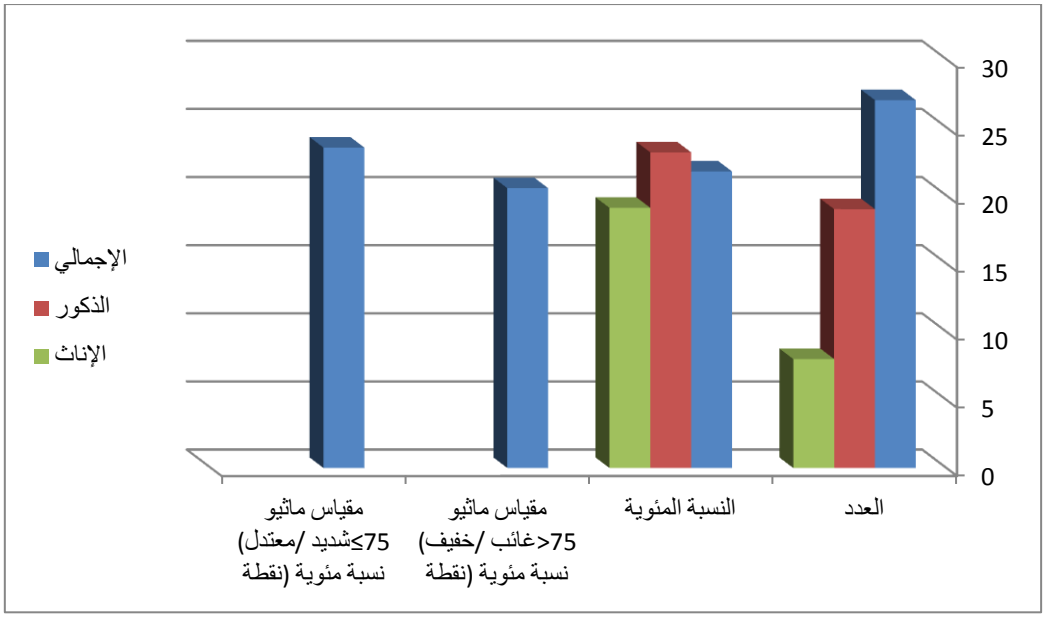
<u>وجود قصة نقص تروية قلبية:</u>

لا يوجد قصة سابقة 97 مريض بنسبة 78.22 % .

يوجد عند 27 مريض بنسبة 21.77%

توزيعهم حسب الجنس والحالة السريرية عند التخريج:

وجود قصة نقص تروية قلبية	الإجمالي	الذكور	الإناث
العدد	124/27	82/19	42/8
النسبة	%21.77	%23.17	%19.1
مقياس ماثيو (خفيف/غائب <75 نقطة)	73/15 (%20.54)		
مقياس ماثيو (معتدل/شديد ≥75 نقطة)	51/12 (%23.52)		



المخطط (12) وجود قصة نقص تروية قلبية

ترتيب عوامل الخطورة حسب نسبة انتشارها:

نسبة ارتفاع التوتر الشرياني: 73.4 % %(الإناث 76.19%)

نسبة الداء السكري: 57.25 % (الإناث 80.95%)

نسبة المدخنين: 47.58 % (الذكور 60.97%)

نسبة ارتفاع الشحوم الثلاثية: 44.35% (الذكور47.56%)

نسبة ارتفاع الكولسترول: 41.93% (الذكور 45.12%)

نسبةوجود قصة حادث وعائي دماغي إقفاري سابق: 33.1 % (الذكور 36.58%)

نسبة وجود قصة نقص تروية قلبية: 21.77% (الذكور 23.17%)

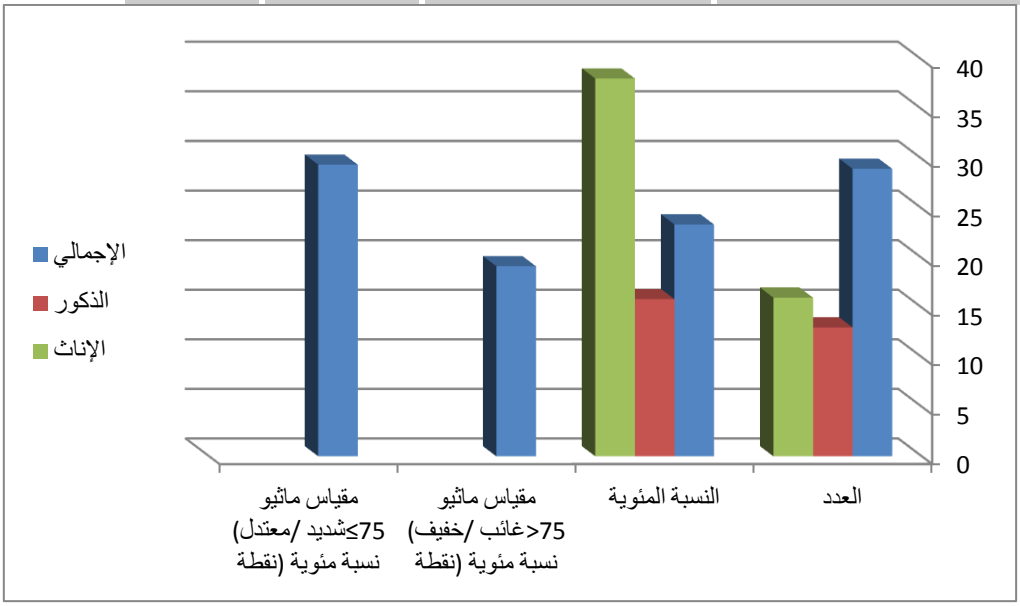
نسبة الكحوليين: 12.1% (الذكور 15.85%)

6-الرجفان أذيني:

كان عدد المرضى الذين لديهم رجفان أذيني 29 مريض من أصل عدد المرضى الكلي و بنسبة بلغت 23.38 %

توزيعهم حسب الجنس والحالة السريرية عند التخريج:

رجفان أذيني	الإجمالي	الذكور	الإناث
العدد	124/29	82/13	42/16
النسبة	%23.38	%15.85	%38.1
مقياس ماثيو (خفيف/غائب <75 نقطة)	73/14 (%19.17)		
مقياس ماثيو (معتدل/شديد ≥75 نقطة)	51/15 (%29.41)		



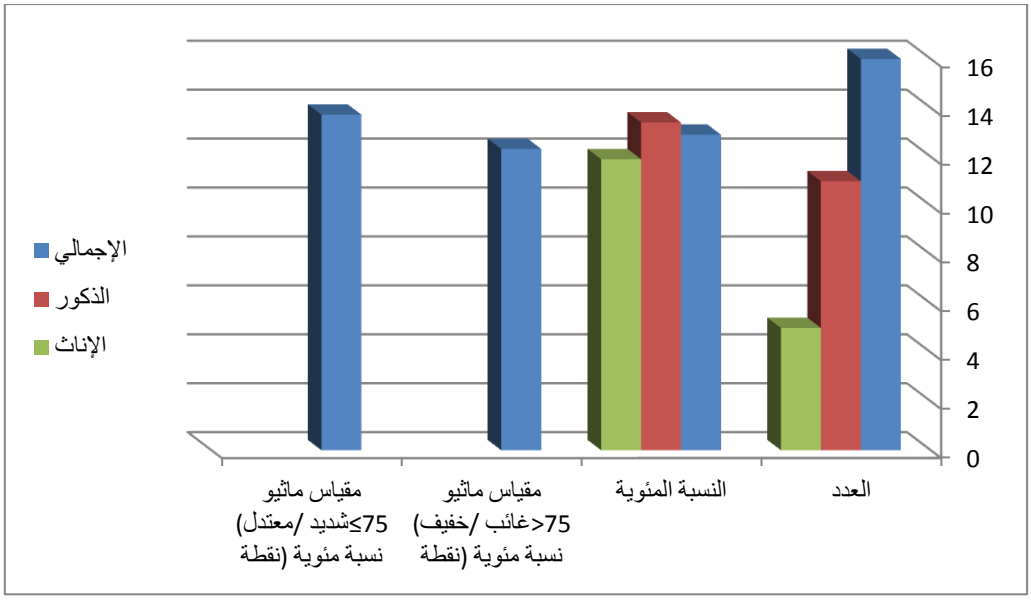
المخطط (13) الرجفان أذيني

7-قصور قلب مزمن:

كان عدد المرضى الذين لديهم قصور قلب مزمن 16 مريض من أصل عدد المرضى الكلي و بنسبة بلغت 12.90 %

توزيعهم حسب الجنس والحالة السريرية عند التخريج:

قصور قلب مزمن	الإجمالي	الذكور	الإناث
العدد	124/16	82/11	42/5
النسبة	%12.9	%13.4	%11.9
مقياس ماثيو (خفيف/غائب <75 نقطة)	73/9 (%12.32)		
مقياس ماثيو (معتدل/شديد ≥75 نقطة)	51/7 (%13.72)		



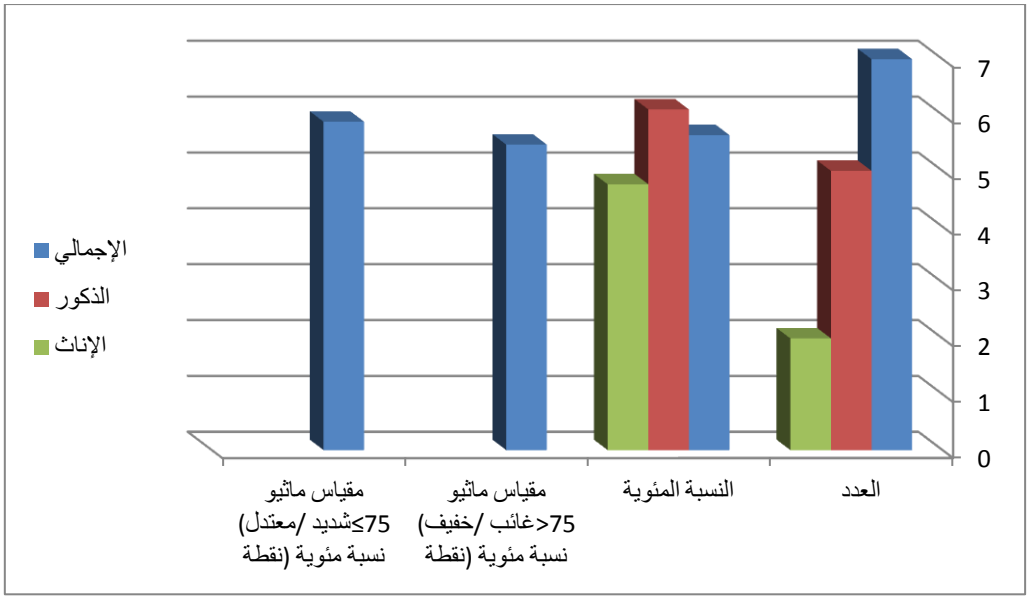
المخطط (14) قصور القلب المزمن

8-قصور كلوي مزمن:

كان عدد المرضى الذين لديهم قصور كلوي مزمن 7 مريض من أصل عدد المرضى الكلي و بنسبة بلغت 5.64%

توزيعهم حسب الجنس والحالة السريرية عند التخريج:

قصور كلوي مزمن	الإجمالي	الذكور	الإناث
العدد	124/7	82/5	42/2
النسبة	%5.64	%6.1	%4.76
مقياس ماثيو (خفيف/غائب >75 نقطة)	73/4 (%5.47)		
مقياس ماثيو (معتدل/شديد ≤75 نقطة)	51/3 (%5.88)		



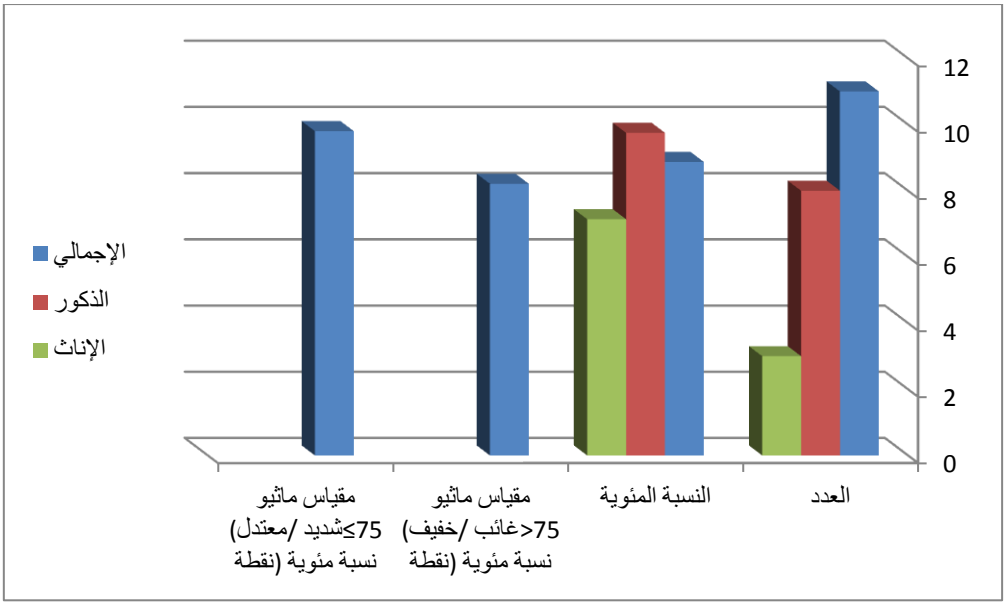
المخطط (15) القصور الكلوي المزمن

9-آفة رئوية مزمنة:

كان عدد المرضى الذين لديهم آفة رئوية مزمنة 11 مريض من أصل عدد المرضى الكلي و بنسبة بلغت 8.87%

توزيعهم حسب الجنس والحالة السريرية عند التخريج:

آفة رئوية مزمنة	الإجمالي	الذكور	الإناث
العدد	124/11	82/8	42/3
النسبة	%8.87	%9.75	%7.14
مقياس ماثيو (خفيف/غائب <75 نقطة)	73/6 (%8.21)		
مقياس ماثيو (معتدل/شديد ≥75 نقطة)	51/5 (%9.8)		



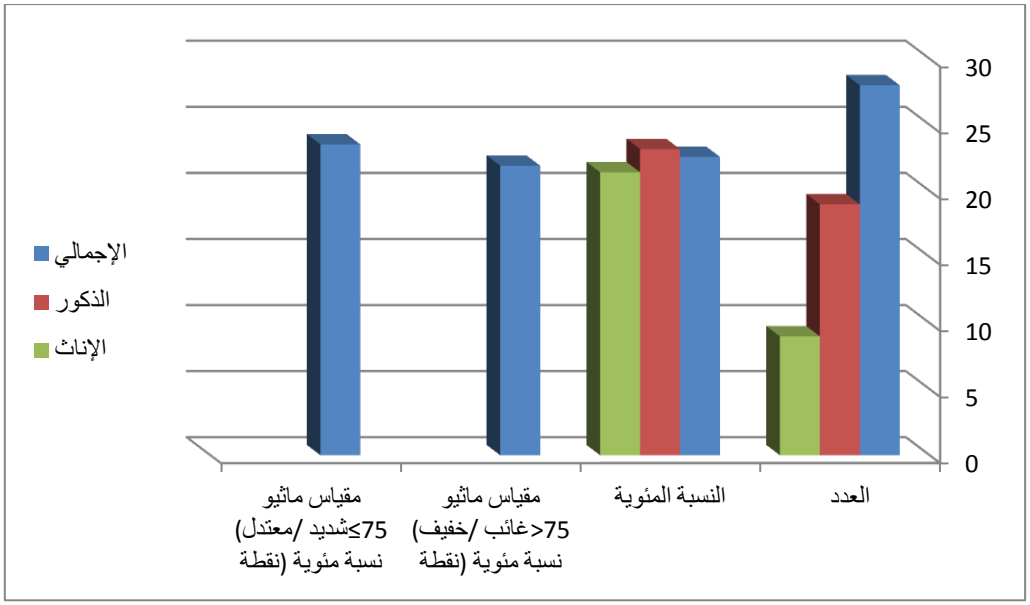
المخطط (16) آفة رئوية مزمنة

10-العلاج بالأسبرين قبل السكتة:

كان عدد المرضى المعالجين بالأسبرين قبل السكتة 25 مريض من أصل عدد المرضى الكلي و بنسبة بلغت 20.16%

توزيعهم حسب الجنس والحالة السريرية عند التخريج:

العلاج بالأسبرين قبل السكتة	الإجمالي	الذكور	الإناث
العدد	124/28	82/19	42/9
النسبة	%22.58	%23.17	%21.42
مقياس ماثيو (خفيف/غائب >75 نقطة)	73/16 (%21.91)		
مقياس ماثيو (معتدل/شديد ≤75 نقطة)	51/12 (%23.52)		



المخطط (17) العلاج بالأسبرين قبل السكتة

11-العلاقة بين النتائج المخبرية والحالة السريرية عند التخريج:

أجري لجميع المرضى لدى وصولهم للمستشفى اختبارات الدم الروتينية التالية: (سكر دم غير صيامي، هيماتوكريت، سرعة تثفل، كرياتينين، كولسترول كلي، شحوم ثلاثية، بالإضافة لحمض البول)، وتم مقارنة النتائج (القيم الوسطية)عند مجموعتي الدراسة حسب الحالة السريرية عند التخريج بالجدول التالي:

التحاليل المخبرية	***مقياس ماثيو*** ***معتدل / حاد*** ***(العدد = 51)***	***مقياس ماثيو*** ***خفيف / غائب*** ***(العدد = 73)***	***P***
تحليل السكر غير الصيامي (ملغ/دل)	55.4±158.37 (مغ/دل)	59.6±149.24(مغ/دل)	(0.002)
الهيماتوكريت (%)	%4.2±41.5	%4.1±43.3	(0.003)
سرعة التثفل (مم الساعة الأولى)	20.1±29.4 (مم)	18.9±20.5(مم)	(0.002)
الكرياتينين (ملغ/دل)	0.76±1.12 (مغ/دل)	0.82±1.09(مغ/دل)	(0.022)
الكوليسترول (ملغ/دل)	56.6±208.7 (مغ/دل)	57.2±189.9(مغ/دل)	(0.004)
الشحوم الثلاثية (ملغ/دل)	48.7±155.6 (مغ/دل)	67.8±138.4(مغ/دل)	(0.48)
حمض البول (ملغ/دل)	1.92±4.7 (مغ/دل)	1.86±5.84(مغ/دل)	(0.002)
القيم هي القيمة الوسطية ± الانحراف المعياري			

حيث لوحظ ترافق الحالة السريرية الجيدة عند التخريج مع قيم مخبرية أعلى لكل من حمض البول (P=0,002) والهيماتوكريت (P=0,003) المقاسة عند القبول.

12- علاقة تركيز حمض البول عند القبول بعوامل الخطر:

تم دراسة العلاقة بين تركيز حمض البول عند القبول وعوامل الخطر عند مرضى الدراسة ولخصت العلاقة بالجدول التالي:

المتغير	نعم	لا	قيمة P
الجنس: ذكر	1.84±6.06	1.92±5.64	0.002
ارتفاع التوتر الشرياني	1.76±5.86	1.66±5.27	0.001
الداء الإكليلي	1.92±6.04	1.65±5.92	0.05
قصور القلب المزمن	1.89±6.12	1.67±5.46	0.003
الداء الرئوي المزمن	1.76±5.35	1.81±6.02	0.002
التدخين	1.68±5.12	1.58±5.34	0.18
شرب الكحول	1.62±5.72	1.82±5.08	0.03
القصور الكلوي المزمن	2.10±6.42	1.75±5.72	0.004
السكري	1.64±4.84	1.66±5.03	0.02
اضطراب شحوم الدم	1.58±5.26	1.83±5.48	0.04
الأسبرين قبل حدوث السكتة	2.12±5.78	1.88±5.64	0.27
سكتة دماغية أو نشبة عابرة سابقة	1.71±5.16	1.85±5.12	0.46
الرجفان الأذيني	1.38±5.96	156±5.67	0.62

القيم هي القيمة الوسطية± الانحراف المعياري معبر عنها بالـ (ملغ/دل)

حيث لوحظ ترافق قيم مخبرية أعلى لحمض البول المقاس عند القبول مع كل من المتغيرات التالية :

الجنس (ذكر- P=0.002)، ارتفاع التوتر الشرياني (P=0.001)، القصور الكلوي المزمن (P=0.004)، قصور القلب المزمن (P=0.003)، شرب الكحول (P=0.03)، الداء الإكليلي

(P=0.05)، العلاج بالأسبرين قبل حدوث السكتة (P=0.27)، وجود سكتة أونشبة عابرة سابقة (P=0.46)، الرجفان الأذيني (P=0.62).

مقارنة مع قيم أقل مرافقة للمتغيرات التالية:

الداء السكري (P=0.02)، الداء الرئوي المزمن (P=0.002)، اضطراب شحوم الدم (P=0.04)، التدخين (P=0.18).

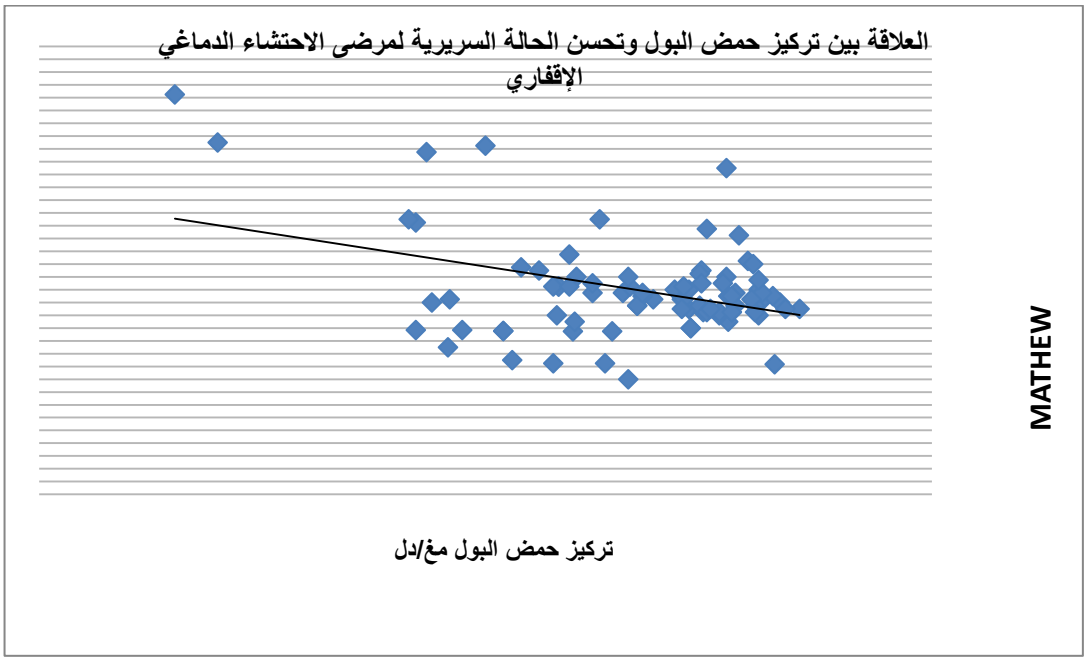
13-القيمة الإنذارية التنبؤية لارتفاع حمض البول عند مرضى السكتة الإقفارية:

تم حساب نسبة الأرجحية (Odds Ratio=1.42)، مع عامل ثقة (CI=95%)، وقيمة (P<0.05).

وباعتبار نسبة الأرجحية >1 فهذا يدل على ارتباط إيجابي بين التعرض والنتيجة أي بين ارتفاع تركيز حمض البول عند القبول، وتحسن الحالة السريرية عند مرضى السكتة الدماغية الإقفارية الحادة عند التخريج، وبالتالي وجود قيمة إنذارية تنبؤية لارتفاع تركيز حمض البول كعامل مستقل على تحسن الحالة السريرية عند مرضى السكتة الدماغية الإقفارية الحادة عند التخريج من المستشفى.

كما تم حساب ***معامل الارتباط R Coefficient Correlation*** بين تركيز حمض البول عند القبول وتحسن الحالة السريرية عند مرضى الاحتشاء الدماغي (وذلك بالاعتماد على مقياس ماثيو للسكتة الدماغية الحادة)، فكانت قيمة R : 0.396 عند الرجال و 0.386 عند النساء مما يدل على وجود علاقة ارتباط طردية متوسطة القوة بين مستوى حمض البول و تحسن الحالة السريرية عند مرضى الاحتشاء الدماغي (P=0.003).

كذلك تم إيجاد **معادلة خط الانكفاء Regression Line** التي تظهرالعلاقة بين مستوى حمض البول وتحسن الحالة السريرية لمرضى الاحتشاء الدماغي المقيمة باستخدام مقياس ماثيو عند القبول والتخريج من المستشفى (P=0.004).



تبين باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSS) الإصدار 20، وبعد إدخال تراكيز حمض البول عند القبول مقدرة بـ (مغ/ دل) لدى مرضى مجموعتي الدراسة المصنفين حسب مقياس ماثيو للسكتة الدماغية الإقفارية الحادة عند القبول وعند التخريج من المستشفى وجود:

زيادة أرجحية تحسن الحالة السريرية لمرضى السكتة الدماغية الإقفارية الحادة عند التخريج من المستشفى بنسبة (8%) لكل زيادة (1ملغ/ دل) بتركيز حمض البول بالمصل عند القبول (P=0.004).

14- المناقشة:

بلغ عدد مرضى الدراسة الاجمالي 124 مريضاً ومريضة بسيطرة للجنس المذكر بعدد 82 مريض وبنسبة 66% بينما بلغ عدد الإناث 42 مريضة بنسبة 34%، وترافق الجنس ذكر مع قيم مخبرية أعلى بتركيز حمض البول المقاسة عند القبول (6.06±1.84) (P=0.002)

تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين 45 سنة إلى 92 سنة بمتوسط حسابي 68.6 سنة مع انحراف معياري 8 سنة ولم يختلف التوزع العمري لمرضى الدراسة بين الجنسين، وبلغ متوسط أعمار المرضى الذين تمتعوا بحالة جيدة عند التخريج حسب مقياس ماثيو 65.7 ±8.5 سنة وبلغ متوسط أعمار المرضى الذين تمتعوا بحالة سريرية سيئة عند التخريج حسب مقياس ماثيو 70.5 ±9 سنة، وبالمقارنة بين المتوسط الحسابي لمجموعتين مستقلتين بلغت P=0.004 أي أن العمر هو عامل إنذاري للحالة السريرية عند التخريج.

بلغ عدد المرضى الذين لديهم سوابق ارتفاع توتر شرياني 91 مريض بنسبة 73.4% مع أرجحية للإناث بنسبة 76.19% وترافق مع قيم مخبرية أعلى لحمض البول المقاس عند القبول (5.68 ±1.76)(P=0.001)

بلغ عدد المرضى الذين لديهم سوابق داء سكري 71 مريض بنسبة 73.4% مع أرجحية للإناث بنسبة 80.95% و ترافق مع قيم مخبرية أقل لحمض البول المقاس عند القبول (4.84 ±1.64) P =0.02

بلغ عدد المرضى المدخنين 59 مريض بنسبة 47.58% مع أرجحية للذكور بنسبة 60.97% وترافق مع قيم مخبرية أقل لحمض البول المقاس عند القبول (5.12 ±1.68) مع P =0.18 (غير هامة إحصائياً).

بلغ المتوسط الحسابي لقيم سرعة التثفل عند القبول عند مجموعة النتائج السريرية الجيدة (20.5 ±18.9) وبلغ المتوسط الحسابي عند مجموعة النتائج السريرية السيئة (29.4 ±20.1) وبمقارنة المتوسطات الحسابية عند المجموعتين يلاحظ أن زيادة سرعة التثفل عند القبول هي عامل إنذار سيئ مع (P=0.002).

بلغ المتوسط الحسابي لقيم الكرياتينين عند القبول عند مجموعة النتائج السريرية الجيدة (1.09 ±0.82) وبلغ المتوسط الحسابي عند مجموعة النتائج السريرية السيئة (1.12 ±0.76)

وبمقارنة المتوسطات الحسابية عند المجموعتين يلاحظ أن زيادة تركيز الكرياتينين عند القبول هي عامل إنذار سيئ مع (P=0.022).

بلغ المتوسط الحسابي لقيم الكوليسترول عند القبول عند مجموعة النتائج السريرية الجيدة (189.9 ±57.2) وبلغ المتوسط الحسابي عند مجموعة النتائج السريرية السيئة (208.7 ±56.6) وبمقارنة المتوسطات الحسابية عند المجموعتين يلاحظ أن زيادة تركيز الكوليسترول عند القبول هي عامل إنذار سيئ مع (P=0.004).

بلغ المتوسط الحسابي لقيم الشحوم الثلاثية عند القبول عند مجموعة النتائج السريرية الجيدة (138.4 ±67.8) وبلغ المتوسط الحسابي عند مجموعة النتائج السريرية السيئة (155.6 ±48.7) وبمقارنة المتوسطات الحسابية عند المجموعتين يلاحظ أن زيادة تركيز الشحوم الثلاثية عند القبول هي عامل إنذار سيئ مع (P=0.48) غير هامة إحصائياً.

بلغ المتوسط الحسابي لقيم سكر الدم عند القبول عند مجموعة النتائج السريرية الجيدة (149.24 ±59.6) وبلغ المتوسط الحسابي عند مجموعة النتائج السريرية السيئة (158.37 ±55.4) وبمقارنة المتوسطات الحسابية عند المجموعتين يلاحظ أن زيادة سكر الدم عند القبول هي عامل إنذار سيئ مع (P=0.002).

بلغ المتوسط الحسابي لقيم الهيماتوكريت عند القبول عند مجموعة النتائج السريرية الجيدة (43.3% ±4.1) وبلغ عند مجموعة النتائج السريرية السيئة (41.5% ±4.2) وبمقارنة المتوسطات الحسابية للمجموعتين تبين أن زيادة الهيماتوكريت هو عامل إنذار جيد مع (P=0.003).

بلغ المتوسط الحسابي لقيم حمض البول عند القبول عند مجموعة النتائج السريرية الجيدة (5.84±1.86) وبلغ عند مجموعة النتائج السريرية السيئة (4.7±1.92) وبمقارنة المتوسطات الحسابية للمجموعتين تبين أن زيادة حمض البول هو عامل إنذار جيد للنتائج السريرية الجيدة مع (P=0.002).

تم استخدام برنامج (SPSS) الإصدار 20 لدراسة العلاقة بين تركيز حمض البول عند القبول ومقياس ماثيو للسكتة الدماغية حيث تبين بحساب نسبة الأرجحية (Odds Ratio=1.42 1<)مع عامل ثقة (CI=95%) وجود ارتباط إيجابي بين التعرض (ارتفاع تركيز حمض البول عند القبول) والنتيجة (تحسن الحالة السريرية حسب مقياس ماثيو عند التخريج) مما يدل على وجود قيمة إنذارية تنبؤية لارتفاع تركيز حمض البول كعامل مستقل على تحسن الحالة السريرية عند مرضى السكتة (P=0.001).

وتم حساب معامل الارتباط (R) تبين وجود علاقة ارتباط طردية متوسطة القوة بين مستوى حمض البول وتحسن الحالة السريرية (حسب مقياس ماثيو) مع (P=0.003).

وتم إيجاد معادلة خط الانكفاء التي أظهرت العلاقة بين تركيز حمض البول عند القبول مقدرا بـ (ملغ/ دل) ومقياس ماثيو للسكتة الدماغية وجود زيادة تحسن الحالة السريرية لمرضى السكتة الدماغية الإقفارية الحادة عند التخريج من المستشفى بنسبة 8% لكل زيادة (1ملغ / دل) بتركيز

حمض البول بالمصل عند القبول (P=0.004)، مما يدعم المفهوم الوقائي لحمض البول عبر قدرته المضادة للأكسدة وإزالته للجذور الحرة المسؤولة عن الضرر الخلوي الناجم عن الإجهاد التأكسدي في سياق نقص التروية الحاصل بالسكتة الدماغية وهذا ما دعمته البيانات التجريبية على نماذج الفئران المعرضة للإقفار البؤري.

15-مقارنة نتائج الدراسة مع الدراسات العالمية:

تم مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة (Angel Chamorro) التي نشرت في المجلة الأمريكية لأمراض القلب والسكتة الدماغية بتاريخ 18 كانون الأول 2002 (وهي الدراسة الوحيدة عالمياً).

تم تلخيص المقارنة بالجدول التالي:

المتغير	الدراسة الحالية		Angel Chamorro	
مكان الدراسة	سورية - دمشق		إسبانيا – برشلونة	
زمن الدراسة	2015-2013		1997-1992	
عدد المرضى	124		881	
الجنس (ذكر)	82		508	
الجنس (أنثى)	42		373	
الوفيات	13		45	
عوامل الخطر/ المتغيرات	*مقياس ماثيو معتدل / حاد*	*مقياس ماثيو خفيف / غائب*	*مقياس ماثيو معتدل / حاد*	*مقياس ماثيو خفيف / غائب*
عدد المرضى	51	73	304	577
العمر	9±70.5	8.5±65.7	10.5±72.7	11±67.7
الجنس (أنثى)	20 (%39)	22 (%30)	163 (%54)	210 (36%)
الجنس (ذكر)	31 (%61)	51 (%70)	141 (46)	367 (64%)
ارتفاع التوتر الشرياني	48 (%**94.1**)	43 (%58.9)	193 (%**63**)	330 (57%)
الداء الإكليلي	12 (%23.52)	15 (20.54%)	60 (%20)	92 (%16)
قصور القلب	7 (%13.72)	9 (%12.32)	51 (%17)	46 (%8)
الداء الرئوي المزمن	5 (%9.8)	6 (%8.21)	34 (%11)	48 (%8)
التدخين	38 (%**74.5**)	21 (28.7%)	62 (%**20**)	164 (28%)
شرب الكحول	9 (%17.6)	6 (%8.2)	32 (%11)	67 (12%)

القصور الكلوي المزمن	3 (5.88%)	4 (5.47%)	18 (6%)	35 (6%)
الداء السكري	30 (**58.82**%)	41 (**56.21**%)	89 (**29**%)	151 (**26**%)
اضطراب شحوم الدم	23 (45.1%)	29 (39.7%)	73 (24%)	167 (28%)
الأسبرين قبل حدوث السكتة	12 (23.52%)	16 (21.19%)	59 (19%)	86 (15%)
سكتة دماغية أو نشبة عابرة سابقة	15 (29.4%)	26 (35.61%)	87 (29%)	174 (30%)
الرجفان الأذيني	15 (29.4%)	14 (19.17%)	112 (37%)	112 (19%)
تركيز حمض البول	1.92±4.7	1.86±5.84	1.98±4.84	1.64±5.30
النتيجة	**زيادة أرجحية تحسن الحالة السريرية بنسبة 8% لكل 1 مع/دل**		**زيادة أرجحية تحسن الحالة السريرية بنسبة 12% لكل 1 مع/دل**	

16-التوصيات:

- التشجيع على استخدام حمض البول في تشخيص وتحديد الإنذار والعلاج في الأمراض القلبية الوعائية والدماغية الوعائية، حيث يعبر تركيزه بالمصل عن شدة الإجهاد التأكسدي الحاصل وبالتالي الضرر الخلوي الناتج عنه، بالإضافة لكون معايرته متاحة بشكل واسع وكلفة قليلة.
- البحث عن دور العلاجات المضادة للأكسدة عند مرضى السكتة الدماغية الإقفارية الحادة.
- العمل الحثيث على ضبط الداء السكري وارتفاع التوتر الشرياني ونشر الثقافة والوعي بين المرضى وطرق علاجهم وضبطهم.
- العمل الحثيث على ضبط عوامل الخطورةوذلك نظرًا لدورها الكبير في التصلب العصيدي وحدوث السكتات الدماغية وما يرافقها من مراضة ووفيات.
- محاربة التدخين.
- إنشاء مراكز متخصصة للسكتات الدماغية في بلدنا.

المراجع

1. Kolominsky-RabasPL,Weber M, gefeller O, et al . Epidemiology of ischemic stroke Subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence and long-term survival in ischemic stroke subtypes, a population-based study. *Stroke*.2001; 32:2735-2740.

2. Petty GW , Brown RD Jr , Whisnant JP, et al . Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke*.1999; 30:2513-2516.

3. WHO. The world health report 2000: Health systems improving performance. Geneva: *WHO*, 2000.

4. Reproduced with permission from Kistler, JP, et al, Cerebrovascular Diseases, Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. McGraw-Hill, New York 1994. Copyright 1994 McGraw-Hill Companies, Inc.

5. Schulz UG, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke*.2003; 34:2050-2059.

6. Feigin V, Carter K, Hackett M, et al. Ethnic disparties in incidence of stroke subtypes: Auckland Ragional Community Stroke Study, 2002-2003. *Lancet Neurol*.2006; 5:130-139.

7. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acut ischemic stroke.Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acut Stroke Treatment.*Stroke*.1993; 24:35-41.

8. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al. Risk factors and outcome of subtypes of ischemic stroke .Data from a multicenter multinational hospital-based registry.The European Community Stroke Project. *J NeurolSci*.2006; 244:143-150.

9. Grau AJ, Weimar C, Buggle, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank.*Stroke*.2001; 32:2559-2566.

10. Sudlow CL, Warlow CP, Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? *Stroke*.1996; 27:550-558.

11. BenatruI,Rouaud O, Durier J, et al. Stable stroke incidence rates but improved casefatality in Dijon, France, frome 1985 to 2004.*Stroke*.2006; 37:1674-1679.

12. Giroud M, Lemesle M, Quantin C, et al. A hospital based and a population-based stroke registry yield different results: the experience in Dijon, France. *Neuroepidemiology*.1997; 16:15-21.

13. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, et al. Change in stroke incidence, mortality, casefatality, severity, and risk factors in Oxfordshir, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study).*LANCET Neurol*.2003;2:43-53.

14. Ahmad OB, Roschi-Pinto, Murray CJL, et al. Age standardization of rates: a new WHO world standard. Nov 31, 2002.

15. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischaemia . The ischaemic penumbra .*Stroke* .1981; 12:723-725.

16. Garcia, Ye Z, Liu K. Mechanisms of neuronal cell death after ischemic injury to the brain. In:Fisher M. Bogousslavsky J(eds)Cerebrovascular disease.3rdend.Current Medicine1999. Philadelphia. Chapter 2 .

17. Dearden NM. Ischemic brain.*Lancet*.1985; 2:255-259.

18 . Fernandes e Fernandes J(2003) Extracrianial carotid disease . University of Lisbon . Lisbon. 1985.

19. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neuro*.2003; 12:177-188.

20. Soobratteeet al., 2005; Dawidowiczet al., 2006; Sarkar and Das, 2006)

21. Savitha and Panneerselvam, 2006

22 . Kumaran and Karunakaran, 2006; Lu *et al.*, 2006; Magalhaes and Church, 2006; . Sarkar and Das, 2006; Valkoet al., 2006).

23. Bagchiet al., 1995; Robert *et al.*, 2003; Anbarasiet al., 2005; Soobratteeet al., .2005; Lu *et al.*, 2006; Savith and Panneerselvam, 2006; Valkoet al., 2006)

24. Sarkar and Das, 2006; Swiglo, 2006; Valkoet al., 2006)

25. Ferguson LD, Walters MR. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of stroke disease: a novel therapeutic approach Expert Rev CardiovascTher 2011;9:399-401.

26. Anton Fm, Garcia Puig J, Ramos T , et al. Sex differences in uric acid metabolism in adult: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate. Metabolism 1986;35:343.

27. Gomellal, Haists. Laboratory Diagnosis:Chemistry, Immunology, SEROLOGY.In:Clinicians Pocket Reference: The scutmonkey. 11thed. Newyork,NY:McGraw-Hill;2007.

28. Williamson MA,Snyder LM, Wallch JB. Wallachs Interpretation of Diagnostic Tests. 9thed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williamson & Wilkins Health;2011.

29. Griebsch A, ZOLLNER N. Effect of ribomononucleotides given orally on uric acid production in man. AdvExp Med Biol 1974;41:443.

30. Sorensen LB. The elimination of uric acid in man. Scand J Clin Lab Invest 1960;12(supplement 54):1.

31.RochRamel F, Diezi J. Renal transport of organic ions and uric acid. In: Diseases of the kidney, 6th, Schrier RW, Gottschalk CE (Ed_s), Little, Brown, Boston 1996.p.231.

32. Enomoto A, Kimura H,Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. Nature 2002; 417:447.

33. Caulfield MJ, Munroe PB, ONeil D, et al. SLCA9 is a high capacity urate transporter in humans. PLoS Med 2008; 5:e197.

34. Doring A, Gieger C, Metha D, et al. SLCA9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. Nat Genet 2008; 40:430.

35. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. Nat Rev Cancer 2003;3:276-85.
36. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free RadicBiol Med*. 1993;14:615–631.
37. Buettner GR. The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, _-tocopherol, and ascorbate. *Arch BiochemBiophys*. 1993; 300:535–543.

38. Waring WS. Uric acid: an important antioxidant in acute ischaemic stroke. Q J Med 2002;95:691-3.
39. Nabipour I, Sambrook PN, Blyth FM, Janu MR, Waite LM, Naganathan V, et al. Serum uric acid is associated with bone health in older men: A cross-sectional population-based study. J Bone Miner Res 2011;26:955-64.
40. Reunanen A, Takkunen H, Knekt P, Aromaa A. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular mortality. Acta Med ScandSuppl 1982;668:49-59.
41. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992: National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2000;283:2404-10.
42. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, Dabbous O. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis - data from a prospective observational cohort study. Arthritis Res Ther 2011;13:R66.
43. Anker SD, Doehnerw, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. Circulation 2003; 107: 1991.
44. Doehner w, Schoene N, Rauchhaus M, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with CHF: results from z placebo-controlled studies. Circulation 2002; 105: 2619.
45. Ferguson LD, Walters MR. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of stroke disease: a novel therapeutic approach Expert Rev CardiovascTher 2011;9:399-401.
46. Lehto S, Niskanen L, Ronnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol*. 1996;6:331–340.

47. Wang JG, Staessen JA, Fagard RH, Birkenhager WH, Gong L, Liu L. Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Stroke*. 1998;29:635–639.

48. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi GP, Santeusanio F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: the PIUMA Study. *Stroke*. 1991;22: 1548–1553.

49. Mark SD, Wang W, Fraumeni JF Jr, Taylor PR, Wang GQ, Dawsey SM, Li B, Blot WJ. Do nutritional supplements lower the risk of stroke or hypertension? *Epidemiology*. 1998;9:9–15.

50. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med*. 1994;330:1029–1035.

51. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. *Am J Epidemiol*.1995;141:637–644.

52. Bengtsson C, Lapidus L, Stendahl C, Waldenstrom J. Hyperuricemia and risk of cardiovascular disease and overall death: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Asathenburg, Sweden. *Acta Med Scand*. 1988;224:549–555.

53. Langford HA, Blaufox MD, Borhani NO, Curb JD, Molteni A, Schneider KA, Pressel S. Is thiazide-produced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *ArchIntern Med*. 1987;147:645–649.

54. Breckenridge A. Hypertension and hyperuricemia. *Lancet*. 1966;1:15–18.

55. Iribarren C, Folsom AR, Eckfeldt JH, McGovern PG, Nieto FJ. Correlates of uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC Study: Atherosclerosis Risk in Communities. *Stroke*. 1999;29:635–639.

56. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, Castelli WP. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J ClinEpidemiol*. 1988;41:237–242.

57. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk of cardiovascular disease and mortality: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999;131:7–13.

58. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2000;148:131–139.

59. Cherubini A, Polidori MC, Bregnocchi M, Pezzuto S, Cecchetti R, Ingegni T, di Iorio A, Senin U, Mecocci P. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke*. 2000;31:2295–2300.

60. Kanemitsu H, Tamara A, Kirini J, Karasawa S, Sano K, Iwamoto T, Yoshiura M, Iriyama K. Xanthine and uric acid levels in the rat brain following focal ischemia. *J Neurochem*. 1988;51:1882–1885.

61. Kinuta Y, Kimura M, Itokawa M, Kikuchi H. Changes in xanthine

oxidase in ischemic rat brain. *J Neurosurg*. 1989;71:417–420.

62. Jarasch ED, Bruder G, Heid HW. Significance of xanthine oxidase in

capillary endothelial cells. *ActaPhysiol Scand*. 1986;548(suppl):39–46.

63. Yu ZF, Bruce-Keller AJ, Goodman Y, Mattson MP. Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo. *J Neurosci Res*. 1998;53: 613–625.

64. Davies KJ, Sevanian A, Muakkassah-Kelly SF, Hochstein P. Uric acid-iron complexes: a new aspect of the antioxidant functions of uric acid. *Biochem J*. 1986;235:747–754.

65. Gruson D, Ahn SA, Rousseau MF. Biomarkers of inflammation and cardiac remodeling: the quest of relevant companions for the risk stratification of heart failure patients is still ongoing. Biochem Med 2011;21:254-63.

66. GILLIAN E. MEAD, HELEN SHINGLER1, ANNE FARRELL1, PAUL A. O'NEILL, CHARLES N. MCCOLLUM1. Carotid disease in acute stroke .*Age and Ageing.*1998; 27: 677-682.

67. Meissner I, Wiebers DO, Whistnant JP, Fallon WM .The nature history of asymptomatic carotid artery occlusive lesions. *Stroke*.1987; 258:2704.

68. Carti R, Ferrari C, Roberti M, Alerci M, Pedrazzi PL, Gallino A. Spiral computed tomography. *Circulation*.1998; 98:984-9.

69. Bentsson JR. Computed tomography in stroke in: Moore Ws(ed) Surgery for cerebrovascular disease. Churchill Livingstone, New York, 1996; pp: 201-216.

70. Sandercock P, Molyneux A, WariowC.Value of computed tomography in patients with stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. Br Med.1985; 290:193-196.

71. De Witt LD, Buonanno FS, KistlerJP,etal.Nuclear magnetic resonance imaging in evaluation of clinical stroke syndromes .*Ann Neurol*.1984; 16:535-545.

72. Davies PH, Clarke WR, Bendixen BH, et al. Silent cerebral infarction in patients enrolled in the TOAST study. *Neurology*.1996; 46:942-948.

73. HougakuH, Matsumoto M, Hashikawa K, Hori M .The role of brain imaging in the preoperative evaluation of carotid surgical patients. Im:Loftus CM, Kresowik TF (ed) Carotid artery surgery. Thiamine York, 2000; pp: 81-96.

74. Bowen BC, Quencer RM, Margosian P, Pattany PM. MR amiography of occulusive disease of the arteries in the head and neck.*AJR AM J Roentgenol*.1994; 162:9-18.

75. Department of Radiology, Duke University Medical center, carotid sonography. *Radilolgy*.1991; 178:303-13.

76. Zwiebel. Duplex sonography of the cerebral arteries: efficacy, limitation and indications. *AJR AM J Roentgenol*.1992; 158:29-36.

77. Ammar AD, Mullins JR. Incidence of bilateral interaplaque hemorrhage in carotid artery disease. *Cardiovasc sarg*.1993; 1:717-9.

78. Martin RP, Lerakis S. Contrast for vascular imaging.*Cardiol Clin*.2004; 22:313-320.

79. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*.2002; 360:7-22.

80. Adams HP dr,delZoppoG, AlbertsMJ,BhattDL,Bruss L, FurlanA,et al. Guidelines for the early management of adult with ischemic stroke: a guideline from the AHA/ASA stroke council.stroke May 2007;38(s):1655-711.

81. Krieger D,Hacke W. The intensive care of the stroke patient. In :stroke: patho physiology, Diagnosis and management. 3rd ed. NewYork, NY: Churchill livingstone;1998.

82. Milhaud D,Popp J, ThouventotE,Herounn C, Bonafe A. Mechanical ventilation in ischemic stroke. J Stroke cerebrovascular dis. Jul-Aug 2004;13(4):183-8.

83. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2011; 42:227.

84. Crisby M, Nordin-Fredriksson ,Shah PK, Yano I. Pravastaintreatmet increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaque: implication for plaque stabilization. *Crculation*.2001; 103:926-933.

85. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial.*Lancet*. 2006 May 20;367(9523):1665-73.

86. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Jul 24-30;364(9431):331-7.

87. Ralph L. Sacco, M.D., Hans-ChristophDiener, M.D., Ph.D., Salim Yusuf, M.B., B.S., D.Phil., Daniel Cotton, M.S , et al . Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke . *N Engl J Med* 2008; 359:1238-1251.

88. Murray CJ, Lauer JA, Hutubessy RC, et al. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk.*Lancet* .2003; 361:717-725.

89. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study .Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis.*J Am Med Assoc*.1995; 273:1421-1428.

90. James P Greelish,Emile R Mohler, Ronald M Fairman.(2011) Management of symptomatic and asymptomatic carotid atherosclerotic disease[website]Availalablefrom:www.UpToDate 19.1.com.

91. Salasidis GC, Latter DA, Steinmetz OK, et al. Carotid artery duplex scanning in preoperative assessment for coronary artery revascularization: the association between peripheral vascular disease, carotid artery stenosis and stroke. *J Vase Surg*.1995; 21:154-160.

92. Moore WS, Barnett HI, Beebe HG, et al. Guidelines for carotid endarterectomy .A multidisciplinary consensus statement from the hoc committee. AHA *Circulation*.1995; 91:566-579.

93. Love S. Oxidative stress in brain ischaemia. Brain Pathol1999; 9:119–31.

94. Engerson TD, McKelvey G, Rhyne DB, Boggio EB, Synder SJ, Jones HP. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat tissues. *J Clin Invest*. 1987;79:1564–1570.

95. Uemura Y, Miller JM, Matson WR, Beal MF. Neurochemical analysis of focal ischemia in rats. *Stroke*. 1991;22:1548–1553.

96. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med*. 1985;312:159–163.

97. Mathew NT, Meyer JS, Rivera JM, Charney JZ, Hartman A. Double-blind evaluation of glycerol therapy in acute cerebral infarction. *Lancet*. 1972;2:1327–1329.

98. Hantson L, De Keyser J. Neurological scales in the assessment of cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis*. 1994;4(suppl 2):7–14.

99. Roger VL, GO AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: are port from the American Heart Association. Circulation. Jan 3 2012;125(l): e2-e220.

100. Diagnosis and classification of dibetes mellitus. Diabetes care. Jan 2010;33 supp 11:S62-9.

101. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert paned on detection, evaluation and treatment of high blood cholesrol in adults (Adult treatment panel 3). JAMA.2001;283:2486-97.