الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

علاقة الاستخدام السابق للستاتينات ومستوى الشحوم في المصل بإنذار النزوف الدماغية

Association of prestroke statin use and lipide levels With outcome of intracerebral hemorrhage

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في
الأمراض العصبية

بإشراف
الأستاذ الدكتور
غسان حمزة

برئاسة
الأستاذ الدكتور
رائد أبو حرب

إعداد طالبة الدراسات العليا
د.منال أكرم ندم

الفهرس :

الفصل الأول :

القسم النظري:

1-1 لمحة عن النزوف الدماغية.....8

2-1 تصنيف النزوف.....8

3-1 أبرز الأسباب المرضية 8

4-1 المناطق الدماغية الأكثر تعرضاً للنزوف.....9

5-1 التبدلات التشريحية المرضية المحدثة بارتفاع التوتر الشرياني.....9

1-2 التبدلات الفيزيولوجية التي تطرأ على الدم النازف 10

2-2 المظاهر الشعاعية للتبدلات الفيزيولوجية.....12

3-2 أحجام النزوف 12

3- المتلازمات السريرية للنزوف.....13

1-3 نزوف اللحاء (Putaminal Hemorrhage).....14

2-3 نزوف المهاد (Thalamic Hemorrhage).....16

3-3 نزوف الجسر (pontine hemorrhage).....17

4-3 نزوف المخيخ (cerebellar hemorrhage).....18

5-4 نزوف الدماغ المتوسط (Mesencephalic Hemorrhage).....19

6-4 نزوف البصلة (Medullary Hemorrhage).....20

7-4 النزوف ضمن البطينات (Intraventricular Hemorrhage).....21

8-4 النزوف الفصية (lobar hemorrhage).....23

5- آلية حدوث النزف.....24
5-1 ارتفاع الضغط الشرياني.....24
5-2 التشوهات الوعائية.....25
5-3 الأورام داخل القحف.....26
5-4 النزوف الناتجة عن الاضطرابات النزفية أو استخدام المميعات أو حالات الخثار 28
5-5 اعتلال الأوعية النشواني (Cerebral Amyloid Angiopathy).....30
5-6 رضوض الرأس.....32
5-7 الاحتشاءات النازفة (Hemorrhagic Infarction).....32
5-8 التهابات الأوعية الحبيبومية في الجهاز العصبي المركزي والتهابات الأوعية الأخرى (Granulomatous Angiitis of the Central Nervous System and Other Vasculitides).....32
5-9 المشابهات الودية (Sympathomimetic Agents).....33
6- تشخيص النزوف الدماغية.....34
7- آلية عمل الستاتينات 34
7-1 علاقة انخفاض الشحوم واستخدام الستاتينات بالنزوف الدماغية.....35
7-2 تذكرة بالكوليسترول وأنماطه.....36
7-3 أنواع الشحوم 37
7-4 آلية إحداث الكوليسترول للمرض القلبي.....38
7-5 أنواع الستاتينات.....40
8- إنذار النزوف الدماغية 42

1-8 عوامل الخطورة لسوء الإنذار.....42

2-8 لمحة عن مقياس غلاسكو (GCS).....42

3-8 لمحة عن مقياس رانكين المعدل 44

4-8 لمحة عن مقياس المعهد الوطني للسكتات (NIHSS) NIH Stroke Scale/Score...46

9- تكرر النزف.....47

القسم العملي :

1- مخطط البحث :

1-1 ملخص البحث.....49

2-1 المواد وطرائق الدراسة.....50

3-1 معايير الاشتمال.....51

4-1 معايير الاستبعاد.....51

5-1 مراحل العمل.....52

6-1 الدراسة الإحصائية.....52

7-1 الاعتبارات الأخلاقية.....53

8-1 الاستبيان.....54

2- نتائج الدراسة :

1-2 دراسة استطلاعية لمتغيرات الدراسة (التحليل الوصفي).....56

2-2 دراسة العلاقة بين متغيرات الدراسة (التحليل الاستدلالي).....74

3- المناقشة 85
4- التوصيات 93
5- المراجع 94

فهرس الأشكال :

الشكل (1) طبقي محوري للدماغ يوضح نزف لحائي أيمن 15
الشكل (2) طبقي محوري للدماغ يوضح نزف مهادي أيمن مفتوح على البطينات.....16
الشكل (3) طبقي محوري للدماغ يوضح نزف ضمن الجسر.....17
الشكل (4) طبقي محوري للدماغ يوضح نزف كبير الحجم يشمل الخط الناصف
والجزء الأيسر من المخيخ.....19
الشكل (5) طبقي محوري للدماغ يوضح نزف ضمن الدماغ المتوسط.....20
الشكل (6) طبقي محوري للدماغ يوضح نزف بالناحية الظهرية الوحشية للبصلة.....21
الشكل (7) طبقي محوري للدماغ يوضح نزف بدئي ضمن البطينات.....23
الشكل (8) طبقي محوري للدماغ يوضح نزف فصي جداري قفوي أيمن 24
الشكل (9) طبقي محوري للدماغ يوضح نزف لنقيلة ضمن المخيخ مع وذمة محيطة لمريض
مشخص سابقا ورم رئة.....28
الشكل (10) رنين مغناطيسي للدماغ يوضح نزوف مجهرية لمريض اعتلال أوعية
نشواني.....31
الشكل (11) شكل ترسيمي يوضح كيفية تشكيل الكوليسترول.....36

الشكل (12) يوضح مظهر الوعاء السليم والوعاء المتصلب.....39

الشكل (13) يظهر كيفية تأثير الستاتينات في تثبيط تشكل الكوليسترول.....41

الشكل (14) يمثل المدرج التكراري للتوزع النسبي للمرضى حسب العمر.....55

الشكل (15) يمثل الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى حسب الجنس.....56

الشكل (16) يمثل الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى حسب وجود الداء السكري..57

الشكل (17) يمثل الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى المصابين بارتفاع التوتر الشرياني 58

الشكل (18) يمثل الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى حسب وجود مرض قلبي سابق.....59

الشكل (19) يمثل الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى من حيث إصابتهم بنزف دماغي سابق 60

الشكل (20) يمثل الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى حسب وجود إقفار دماغي سابق.....61

الشكل (21) يمثل الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى الذين يستخدمون الستاتين....62

الشكل (22) يمثل الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى حسب موقع النزف.....63

الشكل (23) يمثل الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى حسب مقياس الLDL.....64

الشكل (24) يمثل الرسم البياني بالفطيرة لتوزع المرضى حسب ارتفاع وانخفاض الLDL....65

الشكل (25) يمثل الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى حسب عيار الكوليسترول.....66

الشكل (26) يمثل الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى حسب انخفاض

وارتفاع مقياس الكوليسترول.....67

الشكل (27) يمثل الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى حسب عيار ال TG.....68

الشكل (28) يمثل الرسم البياني بالفطيرة التوزع النسبي للمرضى حسب عيار ال HDL.....69

الشكل (29) يمثل الرسم البياني بالأعمدة التوزع النسبي للمرضى حسب سلم غلاسكو 70

الشكل (30) يمثل الرسم البياني بالفطيرة التوزع النسبي للمرضى حسب مشعر رانكين المعدل...71

الشكل (31) يمثل الرسم البياني بالفطيرة التوزع النسبي للوفيات 73

الشكل (32) التمثيل البياني بالأعمدة لمتوسطي أعمار مجموعتي المرضى
(الموضوعين وغير الموضوعين على الستاتين).....74

الشكل (33) التمثيل البياني بالأعمدة لمتوسط الكولسترول لمجموعتي المرضى (الموضوعين وغير الموضوعين على الستاتين).....76

الشكل (34) التمثيل البياني بالأعمدة لمتوسط ال LDL لمجموعتي المرضى (الموضوعين وغير الموضوعين على الستاتين).....76

الشكل (35) التمثيل البياني بالأعمدة لمتوسط ال TG لمجموعتي المرضى (الموضوعين وغير الموضوعين على الستاتين).....77

الشكل (36) التمثيل البياني بالأعمدة لمتوسط ال HDL لمجموعتي المرضى(الموضوعين وغير الموضوعين على الستاتين).....77

1- لمحة عن النزوف الدماغية :

النزف الدماغي يعد ثاني الأسباب شيوعاً للسكتات الدماغية, فمعدل الإصابة يقارب حوالي 16 إلى 33 لكل 100000 شخص,الأكثر شيوعا حدوث النزوف أثناء يقظة المريض ,وليس أثناء النوم ولا يوجد فئة عمرية لها الغلبة بحدوث النزوف, ولكن عادة مرضى النزوف أصغر سناً من مرضى الاحتشاءات والإصابة متساوية بين الذكور والإناث.

النزوف الدماغية المسببة بارتفاع الضغط أكثر حدوثاً عند الإفريقيين كما أنها مذكورة عند اليابانيين.

يصنف ضمن ثلاث مجموعات رئيسية : النزف العفوي, والنزف الناتج عن تمزق أمهات الدم والتشوهات الوعائية ,والنزف الناتج عن استعمال مضادات التخثر.

وهناك أسباب أقل تواتراً مثل اعتلال الأوعية النشواني, داء مويا مويا, ونزوف جذع الدماغ الناتجة عن انفتاق الجزء الأنسي من الفص الصدغي والذي يدعى (duret hemorrhages)(1)

1-3الأسباب المرضية للنزوف :

عديدة منها: ارتفاع التوتر الشرياني,اعتلال الأوعية النشواني ,التشوهات الوعائية, السكتات الاحتشائية النازفة وخاصة الخثارات الوريدية الأورام الدماغية ,الصمات الإنتانية,الاضطرابات النازفة ومنها أمراض الكبد, استعمال المميعات ,انتانات الجملة

العصبية المركزية مثل (التهاب الدماغ بالهربس),داء مويا مويا,التهابات الأوعية وبعض الأدوية مثل (الأمفيتامينات والكوكائين)(2) (3)

السبب الأكثر شيوعا على الإطلاق لحدوث النزوف الدماغية العفوية هو ارتفاع التوتر الشرياني, بينما اعتلال الأوعية النشواني هو السبب الأبرز للنزوف الفصية الدماغية عند المسنين , والتشوهات الوعائية هي السبب الأبرز للنزوف الدماغية عند الأطفال. (4)

1-4المناطق الدماغية الأكثر تعرضاً للنزوف :

تحدث النزوف الدماغية المسببة بارتفاع التوتر الشرياني عادة بتوزع الشرينات الثاقبة, لأنها الأكثر تأثراً بارتفاع الضغط من الشرايين الرئيسية.

وهذه الشرينات تغذي منطقة الجسر والدماغ المتوسط وهي الفروع الثاقبة للشريان القاعدي , المهاد (الفروع المهادية المخططة الثاقبة وهي فروع القطعة الأولى والثانية للشريان المخي الخلفي) , أيضاً منطقة اللحاء من النواة العدسية والنواة المذنبة (الفروع العدسية المخططة الثاقبة التي تخرج من القطعة الأولى للمخي الأوسط), والمخيخ .

وهذه أكثر الأماكن شيوعا لحدوث النزف الدماغي الناتج عن ارتفاع التوتر الشرياني.(5)

1- 5التبدلات التشريحية المرضية المحدثة بارتفاع التوتر الشرياني :

بالتشريح المرضي للأوعية المتعرضة لارتفاع توتر شرياني مزمن والتي حدث فيها نزف تبين الفرضية التالية : حدوث فرط تنسج بمنطقة البطانة الداخلية للشرينات الثاقبة التي تعرضت لارتفاع ضغط مزمن مع حدوث تنكس هيالوريني(hyalinosis) بجدار الأوعية ,وهذا يؤهّب لحدوث نخر موضّع و تحطّم بجدار الوعاء ,مما يؤدي إلى تشكل

أمهات دم كاذبة وحدوث تسريب خفيف من جدار الشرين ويحدث نزف كتلي عندما تفشل آلية التخثر بالمعاوضة بعد تخرب جدار الوعاء.

بالتصوير الشعاعي العصبي تبين أن النزوف تحت السريرية الناتجة عن تشكل أمهات دم كاذبة من الشائع تواجدها لدى مرضى النزوف الدماغية العفوية , وتظهر على الرنين المغناطيسي خصوصاً زمني gradient echo و *T2 حيث تبين وجود ترسبات هيموسيدرين متعددة صغيرة الحجم, وكانت الدليل على وجود نزوف صغيرة صامتة والتي تحدث غالباً بسياق ارتفاع ضغط مزمن, أو اعتلال أوعية نشواني. (6-7)

حوالي 2 % من النزوف الدماغية العفوية تكون متعددة , فإن تسرب الدم من الوعاء الدموي المتمزق يشكل كتلة دائرية أو بيضوية تخرب النسيج الدماغي وممكن أن تتوسع هذه الكتلة في حال استمرار النزف وتسبب انضغاط وتخرب بالنسيج الدماغي المجاور .في حال كان حجم النزف كبيراً فهذا يؤدي إلى انحراف الخط الناصف وانضغاط عناصر التشكيل الشبكي و المراكز المسؤولة عن الوظائف الحياتية مما يؤدي إلى سبات وقد يؤدي إلى الموت .

قد يحدث تسرب للدم النازف إلى الجهاز البطيني وبحالات نادرة جداً ممكن أن يتسرب إلى المسافة تحت العنكبوتية مما يؤدي إلى تدمّي السائل الدماغي الشوكي.

التبدلات الفيزيولوجية التي تطرأ على الدم النازف :

في الساعات والأيام الأولى من حدوث النزف يحدث وذمة قد يقتصر وجودها على محيط المنطقة النازفة, وقد تسبب تأثير ضاغط وانزياح خط ناصف , وفي حالات النزف داخل البطينات يختلط باستسقاء دماغ وقد يكون الاستسقاء بسبب انضغاط البطين الثالث .

والدم المتسرب يتعرض لسلسلة من التبدلات الفيزيولوجية أولاً ويتحول الدم النازف إلى علقة وقبل تشكل العلقة تتجمع الكريات الحمر مع بعضها بشكل عدسي وأكثر مانرى ذلك في النزوف المسببة بمضادات التخثر ويمكن ملاحظة هذه السوية السائلة المتشكلة بوسائل التصوير الشعاعي العصبي (الطبقي المحوري المحوسب والرنين المغناطيسي) وهذا يدعى أثر الهيماتوكريت, في هذه الفترة إذا تم أخذ خزعة من التشكل الدموي نرى فقط كريات حمراء متجمعة ومن النادر أن نرى في هذه المرحلة نسيج دماغي متخرب, ويحيط بهذا التشكل نزوف نقطية من الشرينات والوريدات المجاورة المتمزقة و خلال أيام لاحقة تبدأ نواتج تدرك الهيموغلوبين بالظهور وهي الهيموسيدرين والبيلروبين .

الهيموسيدرين موجود ضمن النوسجات التي قامت ببلعمة الكريات الحمراء وأخذت شكل حبيبات الفيريتين ولذا يكون التلوين إيجابي للحديد , عندما يتم تحرير الأوكسي هيموغلوبين من كريات الدم الحمراء تصبح غير مؤكسجة, ويظهر الميثموغلوبين, وهذا يحدث في غضون بضعة أيام ويضفي اللون البني إلى محيط العلقة .

تبدأ بلعمة الكريات الحمراء خلال 24 ساعة وأول ما يكشف عن الهيموسيدرين في محيط العلقة في اليوم الخامس أو السادس ويتغير لون العلقة بشكل تدريجي خلال أسابيع من اللون الأحمر الداكن إلى الأحمر الباهت مع محيط بلون متدرج بين الذهبي والبني بسبب الهيموسيدرين والوذمة تغيب بعد بضعة أيام .

بعد مرور2 إلى 3 أشهر تمتلئ العلقات كبيرة الحجم بسائل كثيف بلون الكروم يمتص ببطئ تاركاً وراءه تجويف كهفي بجدران رقيقة أو ندبة صفراء بنية .

في هذه الفترة يغيب الصباغ الحديدي (الهيماتين) , وقد تبقى العصبونات والخلايا النجمية المجاورة الموجودة بالقرب من مكان النزف تعمل بشكل جيد لسنوات.

معظم تقنيات التصوير تظهر التبدلات الموصوفة على الطبقي المحوري يظهر الدم النازف الحديث بلون أبيض (عالي الكثافة), كما يمكن التحري عن علامة البقعة (spot sign) وهي تعزيز للمادة الظليلة ضمن الهيماتوم , وتمتلك قيمة إنذارية سيئة كدليل على إمكانية توسع الهيماتوم واستمرار النزف (23) كما تظهر الوذمة المحيطة بالنزف بلون أسود (منخفض الكثافة).

ثم بعد أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع تكون الوذمة قد غابت وبدأت كثافة الهيماتوم بالانخفاض بدءاً من المحيط وتدريجياً تصبح العلقة متساوية الكثافة مع أنسجة الدماغ وقد يكون هناك حلقة من التعزيز تتشكل من البالعات الممتلئة بالهيموسيدرين و الخلايا المتفاعلة وتشكل كبسولة للهيماتوم ,بعد عدة أسابيع قد يبدو النزف أشبه بورم أو خراج.(24)

2-2المظاهر الشعاعية للتبدلات الفيزيولوجية: من الصعب رؤية النزف وتمييزه على الرنين المغناطيسي خلال الأيام الثلاثة الأولى وذلك لأن الهيموغلوبين يكون سوي الإشارة على الرنين أو ناقص الإشارة بشكل طفيف ولكن يمكن رؤية التأثير الكتلي للنزف إن وجد .

و يمكن تمييز النزف باكراً بواسطة المتتالية MR gradient echo التي تكشف عن النزف الحديث وكما تكشف عن بقايا الهيموسيدرين المتراكمة من نزوف قديمة حدثت منذ عدة سنوات.

بعد عدة أيام من حدوث النزف تظهر الوذمة المحيطة بالنزف بإشارة عالية على الزمن الثاني T2 ,عند تشكل الأوكسي هيموغلوبين والميثميوغلوبين (methemoglobin)تصبح إشارة الهيماتوم عالية على الزمن الأول T1 ومنخفضة على الزمن الثاني T2 ,عندما يبدأ النزف بالدخول بالمرحلة تحت الحادة ترتفع إشارة النزف على الزمن الثاني T2

وعندما يغيب الميثميوغلوبين ويبقى الهيموسيدرين تنخفض إشارة النزف على الزمن الثاني .(24)

3-2أحجام النزوف : النزف الكتلي هو النزف الذي يتجاوز عدة سنتيمترات بالأبعاد ويتجاوز ال 50 مل في الحجم,أما النزوف الصغيرة فهي التي لا تتجاوز(1 إلى 2 سم) وبالحجم لا تتعدى 20 مل .الحجم وموقع النزف والأعراض العصبية التي يراجع بها المريض هي أكثر العناصر ارتباطاً بإنذار النزوف .

3-المتلازمات السريرية للنزوف:

الحوادث الوعائية الدماغية بما فيها النزوف الدماغية كان يطلق عليها سابقاً اسم السكتات الدماغية ,والقصة الكلاسيكية المعروفة سابقاً لمريض النزف الدماغي هو أنه مريض ذكر بدين يعاني من ارتفاع ضغط الدم سقط فجأة على الأرض مع صراخ وبعض الحركات وتوفي في غضون ساعات.

ارتفاع الضغط الشديد عند حدوث السكتة النزفية أكثر تواردا كما أن الإقياءات الشديدة منذ بداية الأعراض والمترافقة مع الخزل الشقي تشير إلى الحوادث النزفية أكثر من الحوادث الاحتشائية , كما أنّ الصّداع الشّديد يتوارد في حوالي نصف حالات النّزوف الدّماغية ومن الممكن أن يكون المريض واعي بعد حدوث النّزف إلّا في حال حدوث نزف كتلي ضمن البطينات أو انحراف خط الناصف, وتهديد بالانفتاق هنا يكون المريض فاقد للوعي حتماً .

الاختلاجات عادة تكون بؤرية في حال حدوثها وقد تحدث خلال الأيام الأولى من النزف بحوالي 10% من الحوادث النزفية فوق الخيمة, وقد تحدث باكراً كعرض بدئي بشكل نادر والأغلب أن تتأخر لأشهر أو سنوات بعد الحادث.

إذاً الأعراض الرئيسة للنزوف هي: الإقياءات المترافقة مع الخزل الشقي ,والصداع وهذه الأعراض مجتمعة يمكن أن تكون مميزة للنزوف وترجح أن تكون السكتة نزفية وليست احتشائية.

ويمكن أن يساعدنا الفحص العيني في تحديد الموقع التشريحي للنزف مثال عند حدوث النزوف ضمن اللّحاء تنحرف العينان عكس جهة الخزل أي أن المريض ينظر بجهة الآفة . أما النزوف المهادية فالأكثر شيوعاً حدوث انحراف العينين للأسفل والحدقات غير متفاعلة ,وفي نزوف الجسر تكون كرة العين مثبتة والحدقات متقبضة ومتفاعلة ,

أما في نزوف المخيخ يحدث انحراف لكرتي العينين عكس جهة الآفة , وتغيب الموجودات العينية عند المرضى الواعيين.

النزوف الصغيرة في بعض أجزاء الدماغ قد لا تبدي أعراض .

ونزوف ارتفاع الضغط الشرياني عادة ضمن اللحاء والمهاد والمخيخ والجسر, بينما النزوف الفصية عادة لها أسباب أخرى .

1-3 نزوف اللحاء (Putaminal Hemorrhage):

من المتلازمات الشائعة وتشكل حوالي 35 % من الحالات (8) حيث يسبب النزف ضمن اللحاء خزل شقي بشكل أساسي بسبب تأثر المحفظة, وتختلف الأعراض حسب درجة امتداد النزف للبنى المجاورة وحسب حجم النزف , الإقياء موجود عند نصف المرضى كما أنّ الصّداع عرض وارد , في حال كان حجم النّزف كبيراً يراجع المرضى بفقدان وعي وقد يتدهور الفحص العصبي أكثر خلال الساعات القادمة.

خلال دقائق بعد حدوث النزف يبدو الوجه ضعيفا بجهة واحدة (شلل عصب وجهي مركزيّ) وكما يلاحظ رتة وضعف شقيّ رخو مع انحراف العينين بعكس جهة الخزل وهذا يحدث خلال بضعة دقائق حتى تكتمل الصّورة السريريّة.

في حال حدث النّزف بالنّصف الأمامي للّحاء هنا يكون الخزل أقل شدة وأسرع شفاءاً ويلاحظ وجود فقد إرادة (abulia) مسيطر مع إهمال شقيّ في حال إصابة النصف غير المسيطر وحبسة تعبيرية في حال إصابة النّصف المسيطر .

أما نزوف الجزء الخلفي للحاء فنلاحظ خزل معتدل الشدة بشكل أساسي حسيّ مع عمى شقيّ متوافق ,شلل الحملقة يصيب بشكل أساسي حركات العينين , نمط الملاحقة (pursuit) وانحراف العينين بعكس جهة الآفة مع حبسة استقبالية في حال إصابة النصف المسيطر و عمه العاهة في حال إصابة النصف غير المسيطر.

نزوف النواة المذنبة المعزولة عادة نادرة ,وبسبب قربها من المحفظة الداخلية يمتد النزف للمحفظة وقد ينفتح النزف على البطين الجانبي ويحدث تبدل بالوعي قد يصل للسبات (1)

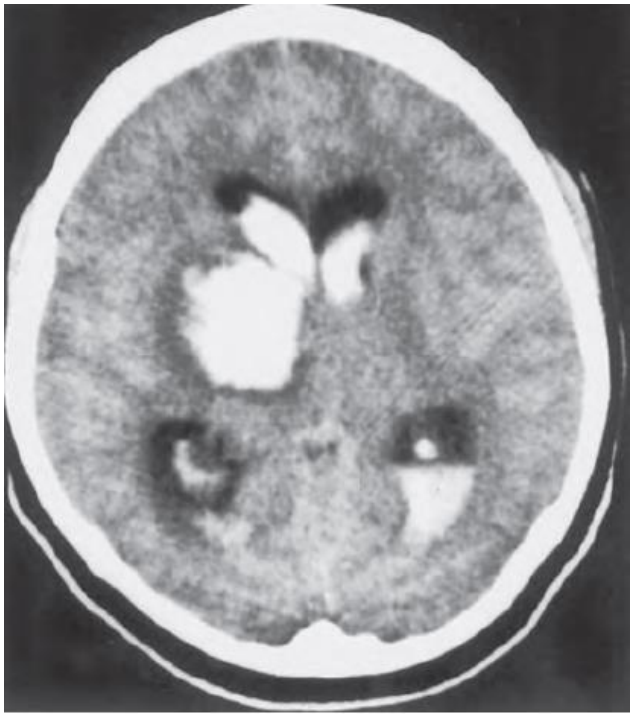
الشكل (1) طبقي محوري للدماغ يوضح نزف لحائي أيمن

2-3 نزوف المهاد (Thalamic Hemorrhage) :

العرض الأساسي والمسيطر هو خدر حسي بالشق المقابل للإصابة وفي حال كان حجم النزف معتدل إلى كبير بالحجم يحدث خزل أو شلل شقي بسبب إصابة البنى المجاورة من المحفظة الداخلية , بالإضافة إلى حبسة استقبالية أو حبسة التسمية في

حال إصابة النصف المسيطر ,أو ظاهرة الإهمال للشق المقابل في حال إصابة النصف غير المسيطر وممكن عمى شقي متوافق.

في حال امتداد النزف لمنطقة تحت المهاد قد يحدث اضطرابات بصرية أخرى مثل شلل عصب سادس أحادي أو ثنائي الجانب وفي حال انضغاط البطين الثالث يحدث توسع بطينات جانبية, وهذا يستدعي إجراء نزح إسعافي .النزوف المهادية صغيرة الحجم التي تتمزق على البطين الثالث عادة أقل خطورة وذات إنذار أفضل ولكن من الممكن جداً حدوث استسقاء باكر. (1)



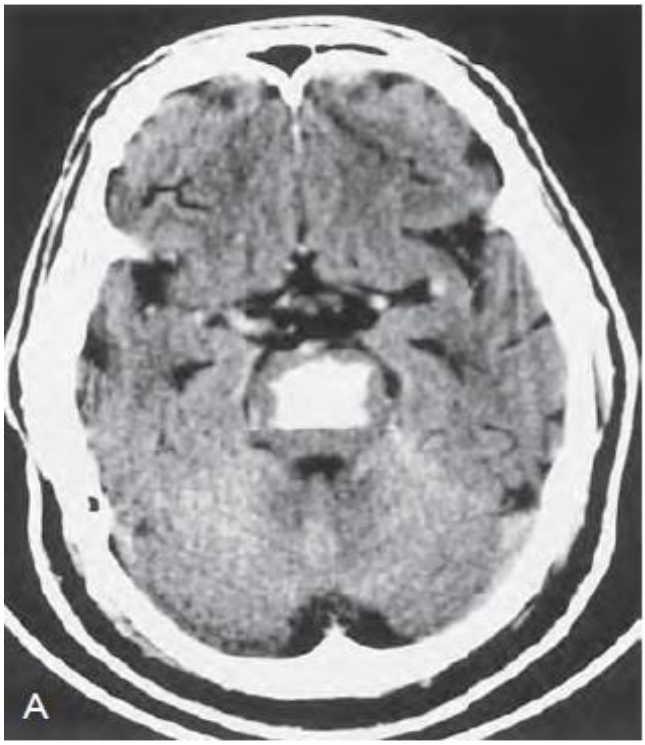
الشكل (2) طبقي محوري للدماغ يوضح نزف مهادي أيمن مفتوح على البطينات

3-3 نزوف الجسر (pontine hemorrhage):

عادة تترافق مع تغيم وعي وأعراض ثنائية الجانب بابنسكي بالجهتين ثم وضعية فصل مخ إضافة إلى حدقات متقبضة ومتفاعلة للضوء ,اختبار عين الدمية والاختبار الحروري عادة غائب والوفيات خلال ساعات ,إلا في حال نزوف صغيرة الحجم

ومتركزة بسقيفة الجسر (tegmentum of the pons) هنا بشكل خاص نلاحظ شلل حملقة أفقي ,وإصابة حسية وحركية متصالبة ,حدقات صغيرة وشلول أعصاب قحفية إضافة إلى أعراض لإصابة السبيل الهرمي بالجهتين وهؤلاء المرضى ذوو إنذار أفضل. في دراسة على 61 مريض راجعوا بنزوف جسرية, 19 مريض منهم بقي على قيد الحياة وأغلبهم من الذين حافظوا على وعي جيد منذ البداية .

أي حوالي 21% من مرضى النزوف الجسرية هم ذوو إنذار جيد وبالأخص المرضى الذين لا يراجعون بفقد وعي. (1)



الشكل (3)طبقي محوري للدماغ يوضح نزف ضمن الجسر

4-3 نزوف المخيخ (cerebellar hemorrhage):

تشكل حوالي(5 إلى 10 %) من مجمل النزوف الدماغية (8),يتطور خلال دقائق إلى ساعات وعادة لا يحدث فقدان وعي , الأعراض المسيطرة عادةً هي الإقياءات المعندة

والصداع القفوي والدوار والرنح الشديدين وممكن أن يكون الفحص السريري بدايةً ضمن السوي كما أنه يمكن أن تكون العلامات المخيخية المرضية سلبية باستثناء ملاحظة رأرأة ورنح أطراف ويمكن في بعض النزوف كبيرة الحجم ملاحظة ضعف شقي بالوجه وغياب منعكس القرنية وشلول حملقة بجهة النزف وذلك في حال انضغاط الجسر أو امتداد النزف للسويقة المخيخية .كما أن الرتة وعسرة البلع أمر وارد في بعض النزوف (1)

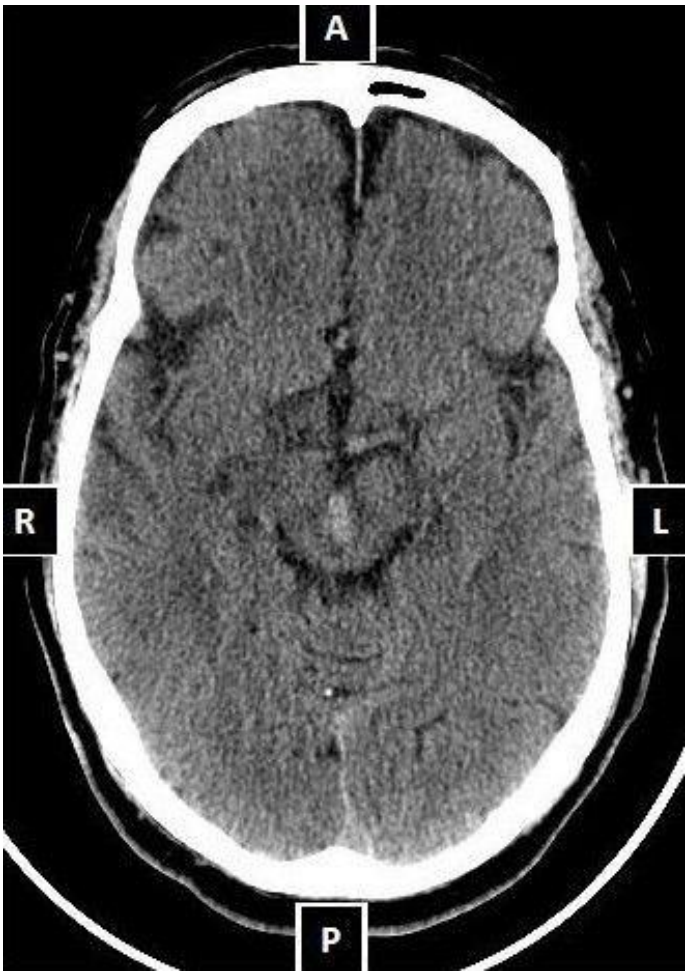
في حال شكى المريض من خزل طرفين سفليين تشنجي أو خزل رباعي مع علامات هرمية (بابنسكي بالجهتين) فهذا مؤشر لوجود استسقاء وبحاجة لتدخل إسعافي .(1)

الشكل (4) طبقي محوري للدماغ يوضح نزف كبير الحجم يشمل الخط الناصف والجزء الأيسر من المخيخ.

5-4 نزوف الدماغ المتوسط (Mesencephalic Hemorrhage):

عادة هذه الأنواع من النزوف النادرة جداً , يحدث بسبب ارتفاع الضغط أو تمزق تشوهات وريدية شريانية يمكن أن تتظاهر نزوف الدماغ المتوسط بشلل العصب الثالث بنفس الجهة مع خزل بالجهة المقابلة في حال النزوف أحادية الجهة .

أما في حال النزوف ثنائية الجانب التي تشمل سقيفة الدماغ فإنها تتظاهر بانسدال ثنائي الجانب , شلل حملقة عمودي ,حدقات متقبضة ,الإنذار محتفظ به وأغلب المرضى لا يحتاجون لعمل جراحي ولكن يعانون من عقابيل عصبية دائمة.(1)

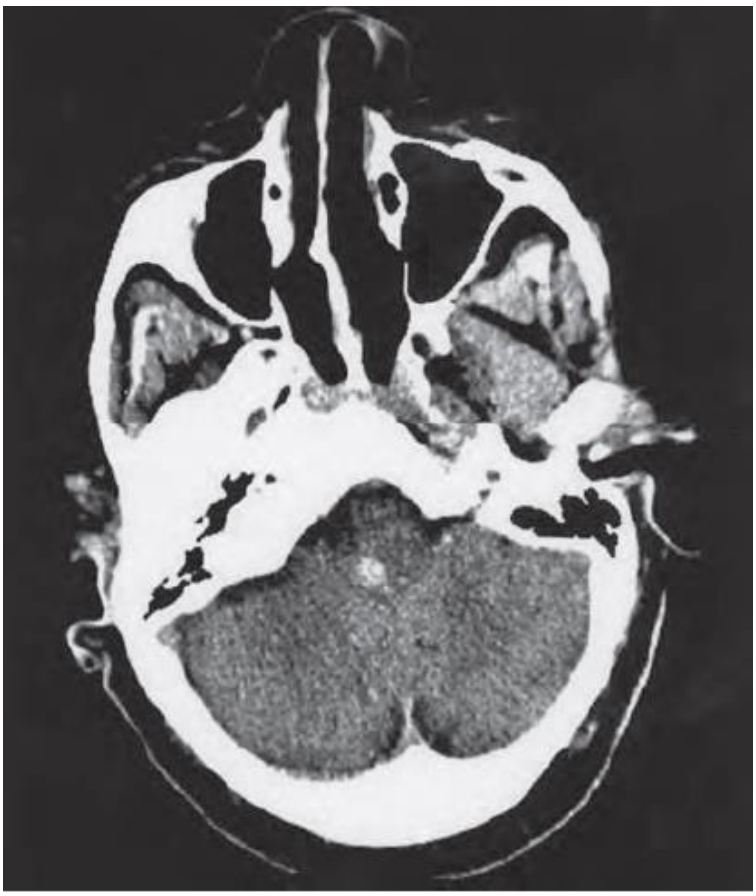


الشكل (5) طبقي محوري للدماغ يوضح نزف ضمن الدماغ المتوسط.

6-4 نزوف البصلة (Medullary Hemorrhage):

نزوف البصلة المعزولة أيضا نادرة , وغالباً يمتد النزف للجزء الذيلي من الجسر, والأعراض السريرية حسب المنطقة المتأثرة بالنزف, وعادةً يمتد للناحية الوحشية

الظهرية فيسبب متلازمة (فالنبرغ) وتجدر الإشارة هنا إلى أنّ الأسباب الاحتشائية أكثر تسبباً لهذه المتلازمة من النزوف.(1)



الشكل (6) طبقي محوري للدماغ يوضح نزف بالناحية الظهرية الوحشية للبصلة

7-4 النزوف ضمن البطينات (Intraventricular Hemorrhage):

عادةً يمتد النزف إلى البطينات من نزوف المهاد ونزوف النواة المذنبة وفي حال النزوف كبيرة الحجم للحاء و النزوف الفصية ,أما النزوف ضمن البطينات المعزولة فهي نادرة جداً وتشكل 3% من مجمل النزوف الدماغية ومصدرها إما الأوعية الموجودة في المنطقة تحت البطانة العصبية أو من الضفائر المشيمية وتتشارك نزوف البطينات مع النزوف المستبطنة في الأسباب ذاتها من ارتفاع الضغط ,وتمزق التشوهات الشريانية الوريدية, وتمزق أمهات الدم واعتلالات التخثر ,واستخدام

الكوكائين, ونزوف الأورام ,واعتلالات الأوعية مثل (داء مويا مويا) كما أن النزوف ضمن البطينات والتي تحدث بسبب تمزق أمهات الدم , وخاصة الحاصلة بسبب تمزق أمهات دم الشريان الوصالي الأمامي التي تتمزق بشكل مباشر ضمن البطينات الجانبية.

عادة النزوف ضمن الشقوق المترافقة مع نزوف ضمن البطينات تقترح بشدة تمزق أمهات دم شريانية , والتشوهات الشريانية الوريدية التي تسبب نزوف ضمن البطينات عادة ما تتوضع بالأجزاء الأنسية للنوى القاعدية والمهاد وفي حالات نادرة يحدث تشوهات شريانية وريدية معزولة ضمن البطينات ,أو أنجيومات كهفية وفي حال تمزقها تسبب نزوف ضمن البطينات بدئية معزولة .

الأعراض السريرية عادة تتجلى ببدء صداع شديد مفاجئ ,غثيان ,إقياء ,تدني وعي وقد يتظاهر بعيوب بؤرية .وفي حال كانت الأعراض البؤرية هي المسيطرة فهذا يشير إلى نزف برانشيمي ضمن الدماغ ممتد للبطينات.

ويمكن تشخيص هذه الأنواع من النزوف عن طريق الطبقي المحوري المحوسب أو الرنين المغناطيسي , يتميز الرنين المغناطيسي بقدرته على كشف النزوف الصغيرة ضمن البطانة كما أنه يكشف أمهات الدم والتشوهات الشريانية الوريدية والأورام الوعائية الكهفية كمسبب للنزف.

كما أن إنذار هذه الأنواع من النزوف يعتمد على شدة النزف وعلى سبب النزف والأعراض التي راجع بها المريض, فالمرضى المسبوتين منذ البداية يمتلكون الإنذار الأسوأ خاصة الذين لديهم أعراض تشير إلى انضغاط جذع الدماغ (شلول بحركات العين, غياب المنعكس الحدقي ,وضعية فصل المخ) أما المرضى الواعين دون أعراض بؤرية غالباً هم ذوو إنذار جيد وممكن أن يحدث لديهم شفاء تام وقد يعانون من بعض العيوب في الذاكرة ,كما أن النزوف ضمن البطينات مجهولة السبب تمتلك إنذار جيد أيضاً.(8)

الشكل رقم (7) طبقي محوري للدماغ يوضح نزف بدئي ضمن البطينات

8-4 النزوف الفصية (lobar hemorrhage):

النزوف الفصية أقل شيوعاً من النزوف بمناطق ارتفاع الضغط المعروفة وعادة هذه النزوف غير مرتبطة بارتفاع التوتر الشرياني والأسباب الكامنة وراء هذه النزوف عادة هي مضادات التخثر واعتلالات التخثر المكتسبة والرضوض والأورام والتشوهات الشريانية الوريدية واعتلال الأوعية النشواني عند المسنين .(1)

الشكل رقم (8) طبقي محوري للدماغ يوضح نزف فصي جداري قفوي أيمن

5- آلية حدوث النزف :

5-1 ارتفاع الضغط الشرياني:

هو السبب الأساسي لحدوث النزوف , حوالي 72 -81% من مرضى النزوف لديهم قصة مرضية لارتفاع توتر شرياني ,وخصوصاً عند القبول حيث أبدى مرضى النزوف الدماغية ارتفاع شديد بأرقام الضغط الشرياني مقارنة بباقي أنماط السكتات, كما أبدى بعضهم وجود ضخامة بجدار البطين الأيسر لدى إجراء إيكو قلبي عبر جدار الصدر.

أعلنت دراسة شملت 188 مريضاً من مرضى النزوف الدماغية العفوية بعد استبعاد مرضى النزوف التي حدثت لإحدى هذه الأسباب: (تشوهات شريانية وريدية , أورام, رضوض ,استخدام مميعات وحالات خثرة ومدمني الكوكائين).

أكدت الدراسة أن 72% من هؤلاء المرضى كان ارتفاع التوتر الشرياني لديهم هو المسبب .

كما أن هناك بعض عوامل الخطورة القابلة للتعديل مثل التدخين ,تناول الكحول , البدانة المركزية ، المستويات المنخفضة للكوليسترول ,والحمية غير الصحية ,وطبيعة الحياة الخالية من النشاط الفيزيائي.(8)

وارتفاع الضغط الشرياني مرتبط بحدوث نزوف عميقة أكثر من النزوف الفصية (9)

2-5 التشوهات الوعائية :

النزوف المحدثة بالتشوهات الوريدية الشريانية والأورام الوعائية الكهفية عادة تتوضع بالمادة البيضاء تحت القشرة في نصفي الكرة المخية ,هناك بعض المميزات السريرية والشعاعية التي تميز هذه النزوف عن غيرها ومنها :حجم النزف عادة أصغر , الأعراض تدريجية مقارنة بالنزوف المحدثة بارتفاع التوتر الشرياني ,هذه النزوف تترافق مع نزوف تحت العنكبوت والتي تشير بقوة إلى تمزق أم دم أو تشوه شرياني وريدي وتميل أيضا للحدوث عند الشباب أكثر مع سيطرة للجنس الأنثوي.

الأورام الوعائية الكهفية لها شكل مميز على الرنين المغناطيسي حيث يظهر مركز الآفة غير متجانس ومؤلف من بؤر عالية الإشارة على الزمن الثاني مع بؤر منخفضة الإشارة ,كما يحيط بها هالة حلقية منخفضة الإشارة بسبب ترسب الهيموسيدرين مما

يعطيها منظر حبة الذرة (البوشار) ,التوضع الشائع عادةً فوق الخيمة بالفص الصدغي أو الجداري أو الجبهي كما أنها ممكن أن تتواجد تحت الخيمة في الجسر بشكل خاص.

الأكثر شيوعاً أن تكون مفردة لكنها ممكن أن تكون متعددة بالأخص للمرضى المصابين بمتلازمة الأورام الوعائية الكهفية العائلية التي تكثر لدى المكسيكيين.

هذه المتلازمة موروثة بشكل جسمي سائد بسبب طفرة في الجينCCM1 المحمول على الصبغي السابع .

الأورام الوعائية الكهفية ممكن أن تتظاهر باختلاجات بنسبة 27 -70 %,نزوف برانشيمية 10-30%,عيوب بؤرية 29-35%.الأعراض المترقية تحدث بسبب النزوف المترددة الناكسة للورم أو للمنطقة المحيطة به وأكثر ماتحدث بالأورام الموجودة أسفل الخيمة ولذا يكون التشخيص التفريقي لها إما تصلب لويحي متعدد أو أورام وعائية بجذع الدماغ .

المعدل السنوي لحدوث نزف بالورم الوعائي الكهفي يتراوح من 0.15-6% مع ارتفاع هذه النسب عند المرضى الذين سبق وحدث نزف لديهم بسبب هذه الإنجيومات وكما أن الجنس الأنثوي عامل خطر لحدوث نزف, وتنخفض نسبة حدوث النزف عند المرضى الغير عرضيين الذين اكتشف لديهم الورم الوعائي صدفة لدى إجراء تصوير عصبي لأسباب أخرى.(8)

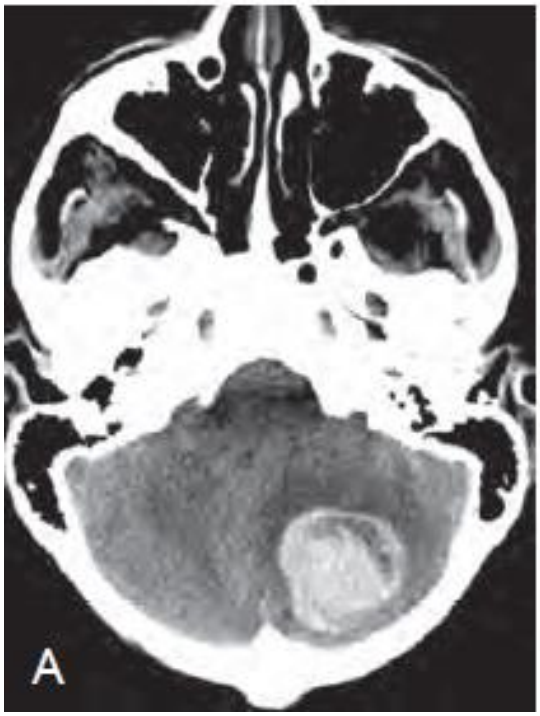
3-5 الأورام داخل القحف :

عادة نزوف الأورام داخل القحف أمر نادر وتشكل حوالي أقل من 10% من مجمل النزوف,والأكثر شيوعاً الأورام التي تسبب نزوف هي الورم الأرومي الدبقي متعدد الأشكال والنقائل من الميلانوما الخبيثة ,الكارسينوما القصبية,الكارسينوما المشيمائية وأورام الكلية.

هذا الأنواع من النزوف له بعض المميزات السريرية والشعاعية التي قد تشير لوجود ورم اختلط بنزف وهي : وجود وذمة حليمة عصب بصري عند القبول,النزف بموقع تشريحي غير مألوف مثل نزوف الجسم الثفني التي قد توجه لغيليوما خبيثة ,نزوف بأماكن متعددة,يظهر الطبقي المحوري بدون حقن مكان النزف بمظهر غير متجانس مؤلف من شريط محيط عالي الكثافة محيط بمركز منخفض الكثافة ,وعقد مجاورة للنزف معززة للحقن تظهر في حال إجراء طبقي محوري أو رنين مغناطيسي مع الحقن, وأخيراً وجود وذمة وتأثير كتلي غير متناسب مع حجم النزف .

في حال ملاحظة إحدى الموجودات السابقة لا بد من البحث عن ورم كامن عن طريق إجراء رنين مغناطيسي مع الحقن وإجراء دراسة جهازية لنفي ورم بدئي خارج القحف و في حال سلبية ما سبق يجب إجراء تصوير وعائي و خزعة من محيط الهيماتوم .

والإنذار في حال النزوف الورمية مختلف حسب الورم ولكن الوفيات خلال شهر واحد حوالي 90%.(8)



الشكل رقم (9) طبقي محوري للدماغ يوضح نزف لنقيلة ضمن المخيخ مع وذمة محيطة لمريض مشخص سابقا ورم رئة

4-5 النزوف الناتجة عن الاضطرابات النزفية أو استخدام المميعات او حالات الخثار:

النزوف الناتجة عن اضطرابات الخثار نادرة جداً , وأحد الاضطرابات الأكثر شيوعاً: (**الناعور**) : الناتج عن نقص عامل التخثر الثامن ولكن نسبة حدوث نزف ضمن القحف لدى هؤلاء المرضى تتراوح بين 2 إلى 6 % نصفهم يتظاهر بنزف مستبطن بالدماغ والنصف الآخر يتظاهر بنزف تحت الجافية و المرضى هنا من فئة الشباب وبالأخص ممن هم أقل من 18 سنة, ونسبة الوفيات في هذه الحالة مرتفعة حوالي 10% لنزوف تحت الجافية, و 60% لنزوف الدماغ البرانشيمية .

(**فرفرية نقص الصفيحات المناعية**)مجهولة السبب: وقد تتظاهر بنزف داخل القحف بنسبة 10 % وخاصة عندما ينخفض تعداد الصفيحات دون ال 10000 \ بالميكرولتر والنزف يمكن أن يكون بأي منطقة بالدماغ .

(الابيضاض الحاد) :بالأخص النمط اللمفاوي و قد يختلط بنزف دماغي والأكثر شيوعاً أن يكون فصي وتزداد نسبة حدوث النزف بانخفاض تعداد الصفيحات عن 50,000\بالميكرو لتر و ازدياد عدد الخلايا الشاذة الموجودة في الدوران الدموي عن ال 300,000 خلية بالميكرولتر .

العلاج بمضادات التخثر يزيد نسبة حدوث نزوف ضمن القحف حوالي 8 حتى 11 ضعف عن المرضى الغير موضوعين على هكذا أدوية. وتشكل نسبة النزوف المسببة بمضادات التخثر حوالي 9-14% من مجمل النزوف .

ويزداد حدوثها عند المتقدمين بالسن ,ومرضى ارتفاع التوتر الشرياني ,ومرضى الرضوض والاحتشاءات السابقة, و المرضى الذين لديهم ارتفاع برقم ال INR والسبب الأخير هو الأهم والأبرز لدى المرضى الذين يتناولون مضادات التخثر من فئة مضادات فيتامين ك.

أيضاً للنزوف الدماغية الناتجة عن مضادات التخثر بعض المميزات السريرية والشعاعية منها : تطور النزف بطيء مقارنة بالنزوف المسببة بارتفاع الضغط الشرياني, عادة يتطور خلال 48 إلى 72 ساعة,حجم النزف أكبر, الوفيات مرتفعة أكثر, ومن النادر أن يترافق النزف الدماغي مع نزوف جهازية وقد يكون النزف بسبب وجود اعتلال أوعية نشواني مرافق.

الدراسات الحديثة تقترح أن مضادات التخثر الفموية الحديثة novel oral anticoagulants أقل إحداثاً للنزوف الدماغية مقارنة بالوارفارين مع ضبط جيد للرجفان الأذيني غير الصمامي ,و ترتبط مع نزوف أقل لأنها تثبط عامل تخثر وحيد بينما الوارفارين يثبط عدة عوامل تخثر (العامل الثاني والسابع والتاسع والعاشر) لذا فاحتمالية حدوث النزوف أعلى عند استخدام الوارفارين .

الأدوية الأخرى التي قد تسبب نزوف دماغية :حالات الفيبرين,الستربتوكيناز و العامل المفعل للبلاسمينوجين وتزداد نسبة حدوث النزوف في حال وجود اعتلال أوعية نشواني .

نسبة حدوث نزوف دماغية في حال استعمال العامل المفعل للبلاسمينوجين في علاج السكتات الإقفارية هو 6.4%, وتزداد نسبة حدوث النزوف في حال وجود نقص كثافة أو تأثير كتلي على الطبقي المحوري أو في حال وجود عيوب عصبية شديدة عند القبول.

بالإضافة إلى أن العلاج ضمن الأوعية باليوروكيناز في حال وجود انسداد بجذع الشريان المخي المتوسط أيضا قد يختلط بنزوف دماغية بنسبة 11 % والنزف عادة يحدث بالمنطقة التي تعرضت لإقفار.

5-5 اعتلال الأوعية النشواني (Cerebral Amyloid Angiopathy):

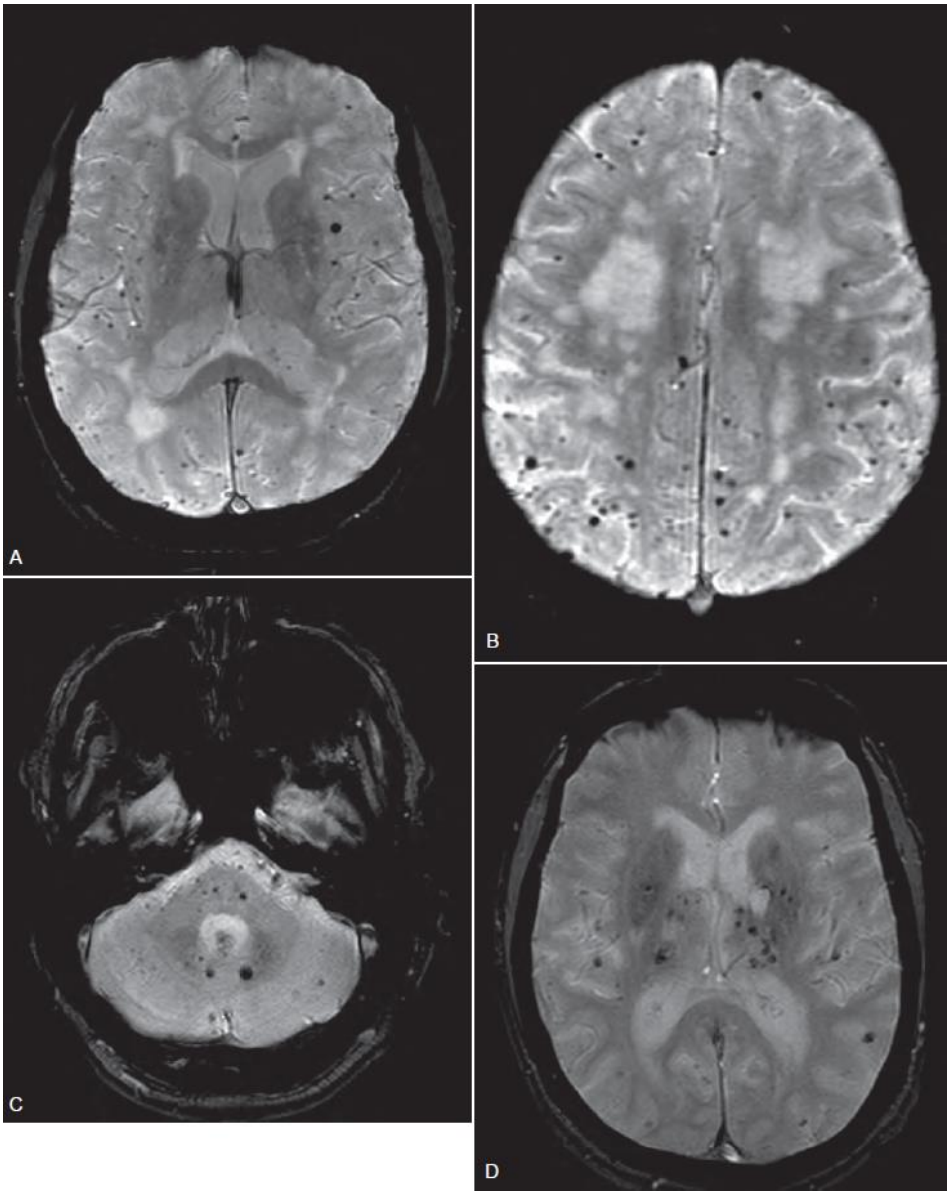
هو عبارة عن ترسب انتقائي للأميلوئيد B بجدران الأوعية, بشكل أساسي الأوعية المتوسطة والصغيرة في القشر والسحايا الرقيقة وتزداد نسبة حدوثه مع تقدم العمر.

عندما تم إجراء خزعات وتمت دراستها بالتشريح المرضي لمسنين بأعمار تفوق

ال 90 سنة تبين أن 60 % لديهم ترسب للمادة النشوانية ضمن الأوعية وعادة ما تسبب نزوف دماغية عند المتقدمين بالسن ومن النادر جداً أن تسبب نزوف عند المرضى الأصغر من 55 سنة .

ولأن المادة النشوانية تفضل الأوعية ضمن القشر والسحايا الرقيقة لذا عادة النزوف تكون فصية ,كما أن الكثير من الدراسات أكدت على العلاقة بين اعتلال الأوعية النشواني والزهايمر ,لأن 10- 30% من مرضى الاعتلال النشواني يبدون عتاهة مترقية .

إضافة إلى التظاهرات النزفية ,قد يتظاهر أيضا بعيوب بؤرية عابرة تثير الشك بنسبة إقفارية عابرة أو نوب جزئية ومن الوارد تكرر هذه الشكايات قبل أيام لأسابيع من حدوث النزف الدماغي الفصي(8)



الشكل رقم (10) رنين مغناطيسي للدماغ يوضح نزوف مجهرية لمريض اعتلال أوعية نشواني

6-5 رضوض الرأس:

يحدث النزف الدماغي الناتج عن تكدم الدماغ عادة على الأجزاء السطحية من الدماغ, و يقترح أن الآلية هي ارتطام هذه الأجزاء بالسطوح الداخلية من العظام .لذا أكثر ماتكون هذه النزوف بالأجزاء القاعدية للفص الجبهي والصدغي الأمامي والفص القفوي ,وكثيراً ماتكون هذه النزوف متعددة (8)

5-7الاحتشاءات النازفة (Hemorrhagic Infarction):

الاحتشاءات النازفة مختلفة باثولوجياً عن النزوف الدماغية.

عادة تحدث بسبب عودة تدفق الدم للمنطقة المحتشية بعد انسداد بأوعية المنطقة سواءً كان بسبب صمة أو خثار,وغالباً يحدث على شكل نزوف نمشية تؤثر بشكل أساسي على المنطقة المتنخرة من الاحتشاء.وتشيع هذه النزوف في الحوادث الصمية.

وكما يمكن أن تحدث بعد عود الإرواء للمناطق الوصلية التي تعرضت لإقفار نتيجةً لانخفاض ضغط مطوّل كما يحدث في حالات توقف القلب وأيضاً في حالات الخثار الوريدي وخاصةً الوريد السهمي العلوي ,أو الأوردة القشرية, والنزف هنا بسبب الركودة الوريدية وقد يحدث بسياق استخدام حالات الخثار (8).

5-8 التهابات الأوعية الحبيبومية في الجهاز العصبي المركزي والتهابات الأوعية الأخرى (Granulomatous Angiitis of the Central Nervous System and Other Vasculitides):

الالتهابات الوعائية الحبيبومية هي التهابات متواسطة بالخلايا وحيدة النواة تؤدي إلى تشكل خلايا عملاقة بالبطانة الوسطى والخارجية للأوعية المتوسطة والصغيرة ضمن القحف كما أن فرط التنسج بالبطانة الداخلية يقود إلى انسداد الأوعية وحدوث سكتات احتشائية ونزوف مرافقة بنسب أقل.

الأكثر إحداثاً للنزوف الدماغي هو التهاب الشرايين العديد العقدي,بينما الالتهابات الحبيبومية تسبب أعراض جهازية مسيطرة وإصابة كلوية.

9-5 المشابهات الودية (Sympathomimetic Agents) :

المشابهات الودية قد تسبب نزوف دماغية بعد التعرض لها سواءً بشكلها الفموي أو الوريدي أو عبر الأنف وعادة تبدأ الأعراض بعد التعرض بعدة ساعات و أكثر موقع لهذه النزوف هو المادة البيضاء تحت القشر , في حوالي ما يقارب نصف الحالات المبلغ عنها تم توثيق حدوث ارتفاع توتر شرياني عابر , كما بين تصوير الأوعية وجود تضيق وعائي متناوب مع مناطق توسع وهذا المنظر مشاهد أيضاً بالتهابات الأوعية ولكن التشريح المرضي يفرق بينهما.

المرضى عادة من الشباب مع سيطرة لإصابة الجنس الأنثوي وثلث المرضى يراجعون بارتفاع ضغط شديد عند القبول,ومنظر السبحة(beading)مميز لدى إجراء التصوير الوعائي.

الكوكائين هو أكثر مشابه ودي مسبب للنزوف الدماغية حيث من الممكن أن يسبب نزوف مستبطنة أو نزف تحت العنكبوت وذلك بعد عدة دقائق من التعرض له ,الآلية المسببة غير معروفة بدقة, قد يكون السبب هو التضيق الوعائي المحدث بالدواء أو حتى التهاب الأوعية المحرض بالدواء.(8)

6- تشخيص النزوف الدماغية:

النزوف الدماغية هي من الحالات العصبية الإسعافية لأنها مرتبطة بنسبة وفيات مرتفعة .

لا بد من تقييم الطرق الهوائية والتنفسية بدايةً لدى مرضى السكتات الدماغية ثم الاستفسار عن القصة السريرية وإجراء الفحص السريري.

التصوير العصبي بالطبقي المحوري أو الرنين المغناطيسي هو المعيار الذهبي لتشخيص النزف وتمييزه عن السكتات الاحتشائية والتشاخيص التفريقية الأخرى.

يعتبر الطبقي المحوري هو المفضل لسهولة الإجراء مقارنة بالرنين خاصة لدى المرضى المسبوتين أو الموضوعين على أجهزة التهوية الآلية وكما أنه يحتاج لفترة زمنية لاتتجاوز الدقيقة لإجرائه ومتوافر في أكثر المشافي وأقسام الإسعاف,وفي حال سلبيته فهذا يستبعد النزف الدماغي تماماً.

تحديد موقع النزف عبر التصوير يساعد كثيراً في تحديد سبب النزف وكما أنّ تحديد وجود نزف مرافق لتحت الجافية, أونزف تحت العنكبوت ,أو نزف ضمن البطينات أمر هام لأنه يغير من الخطة العلاجية , ومن المهم نفي وجود تأثير كتلي أو انحراف خط ناصف أو وجود وذمة.

7- آلية عمل الستاتينات :

الستاتينات هي مثبطات للأنزيم 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase (HMG-CoA) بالتالي تثبط تصنيع الشحوم و تخفض من مستواها في البلازما, وشكلت ثورة في علاج فرط الكوليسترول وما زالت إلى الآن من العوامل الأكثر كفاءة في تخفيض الشحوم المرتفعة و تحملها جيد بشكل عام ,كما بينت الدراسات المدعمة بتصوير الأوعية أن الستاتينات لها القدرة على الحد من التشكل

العصيدي كما أنها قد تسبب تراجع بعض اللويحات العصيدية وهذه التأثيرات المذهلة خفضت بشكل ملحوظ الأمراضيات والوفيات خاصة لدى مرضى الداء القلبي الإكليلي (25).

1-7 علاقة انخفاض الشحوم واستخدام الستاتينات بالنزوف الدماغية :

علاقة الشحوم مع الحوادث الوعائية الدماغية معقدة, هناك أدلة على أن ارتفاع الكوليسترول هو عامل خطورة لحدوث سكتات احتشائية و وجوده مرتبط بسوء الإنذار وعلى النقيض من ذلك فإن انخفاض الشحوم يسيء لإنذار النزوف الدماغية و يتسبب بزيادة نسبة الوفيات لدى هؤلاء المرضى وخاصة عند المسنين.

إن الآلية المرضية غير معروفة بدقة ولكن يعتقد أن انخفاض الشحوم يساهم في تشكل بطانة وعائية دماغية هشة مما يؤدي إلى تطور نخر أوعية دموية ونزيف دماغي في سياق ارتفاع ضغط الدم, وذلك لأن الشحوم تدخل في التركيب الطبيعي للغشاء الخلوي للخلايا البطانية لجدار الأوعية, كما أن انخفاض ال LDL يسبب هشاشة كريات الدم الحمراء(29), كما أن الآلية المقترحة لزيادة خطر النزوف في سياق استخدام الستاتينات هو زيادة تشكل وإطلاق أكسيد النترات البطاني وتحرر أكسيد النترات من الصفيحات وانخفاض تفعيل الصفيحات وهذه التأثيرات تؤدي إلى انخفاض الخثار المتواسط بالصفيحات والذي يكون مفيداً في منع السكتة الدماغية الإقفارية ولكنه ذو تأثير سلبي على النزوف, كما أن الستاتينات تزيد من تنشيط العامل المفعل للبلاسيمينوجين النسيجي والذي يعزز تحلل الخثار وبالتالي يزيد التعرض لحدوث نزوف.(30)

على الرغم من الآليات المقترحة لاحتمال زيادة النزوف بسياق استخدام الستاتينات إلا أن الأمر ما زال يفتقر إلى الأدلة السريرية المباشرة لارتباط استخدام الستاتين مع زيادة معدل حدوث النزوف الدماغية.

2-7 تذكرة بالكوليسترول وأنماطه:

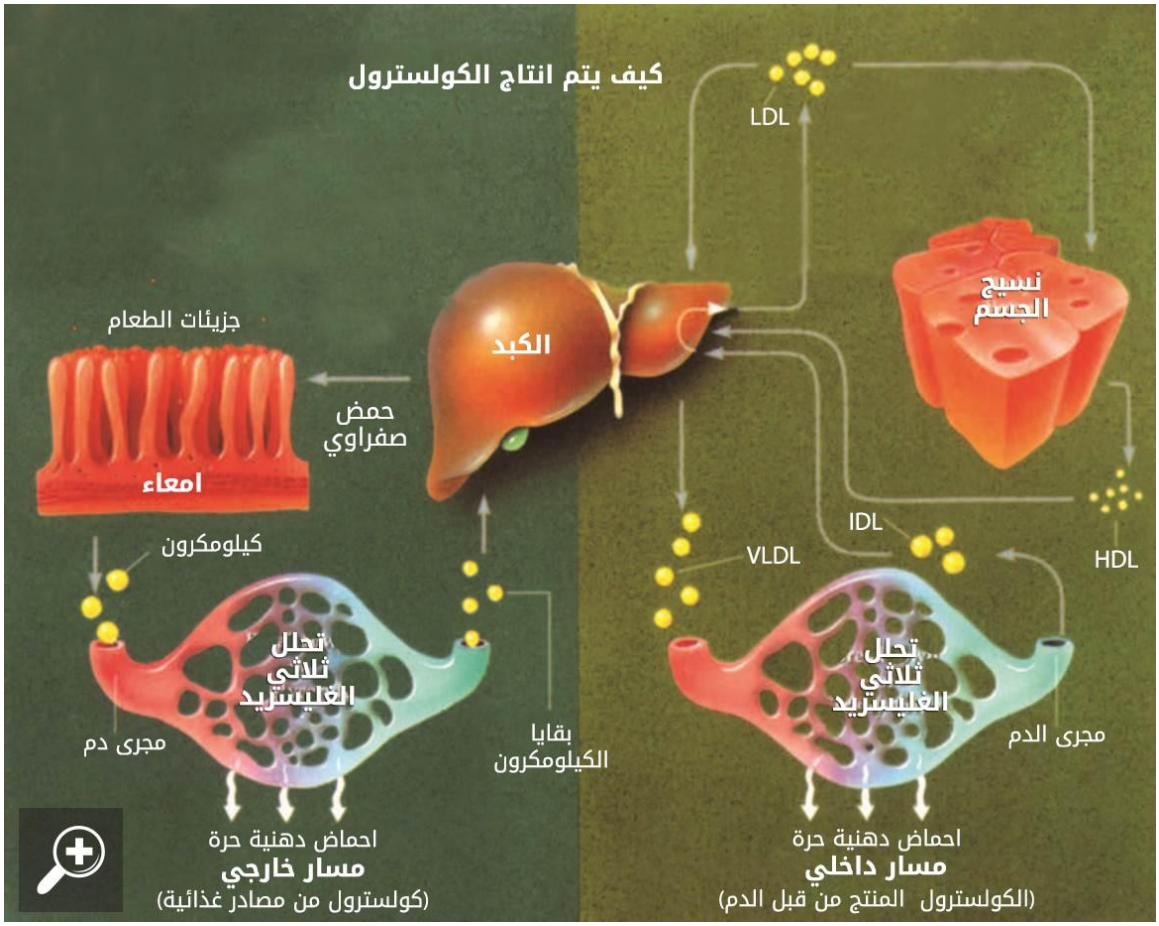
الكوليسترول مادة شحمية لا تذوب في الماء ضرورية لعمل الجسم بصورة سليمة وهو موجود في الدماغ ,الأعصاب, الكبد ,الدم والعصارة الصفراوية ويستخدم الكوليسترول في الجسم من أجل :1- بناء الأغشية الخلوية

2- إنتاج الهرمونات الجنسية

للكوليسترول مصدرين أساسيين هما : الكبد الذي ينتج حوالي 80% من كوليسترول الجسم.

و الوارد الغذائي :حيث يشكل الوارد الغذائي مصدر لحوالي 20% من كوليسترول الجسم وهو بشكل أساسي موجود في اللحوم,الدجاج,السمك,الأجبان والحليب الكامل الدسم بينما الطعام النباتي لا يحوي كوليسترول مطلقاً.

يتم بعد تناول الطعام امتصاص الكوليسترول من الأمعاء إلى الدوران الدموي حيث يوضع ضمن محفظة بروتينية، ويدعى الكوليسترول مع محفظته البروتينية بالدقائق الكيلوسية او الكيلومكرون(Chylomicron) ، ويقوم الكبد بعد الوجبة بإزالة الدقائق الكيلوسية من الدوران الدموي ,أما بين الوجبات فيقوم الكبد بإنتاج وإفراز الكوليسترول مرة ثانية إلى الدوران الدموي(25).



الشكل رقم (11) شكل ترسيمي يوضح كيفية تشكيل الكوليسترول

3-7 أنواع الكولسترول:

إن الكوليسترول مثل الزيت لا ينحل في الدم إلا إذا ارتبط مع بروتينات خاصة ندعوها البروتينات الشحمية .(Lipoproteins) وهذه البروتينات تقوم بنقل الكوليسترول من وإلى الخلايا، وهناك ثلاثة أنواع من البروتينات الشحمية هي:

(1)البروتين الشحمي منخفض الكثافة جداً - (Very low density lipoprotein VLDL)

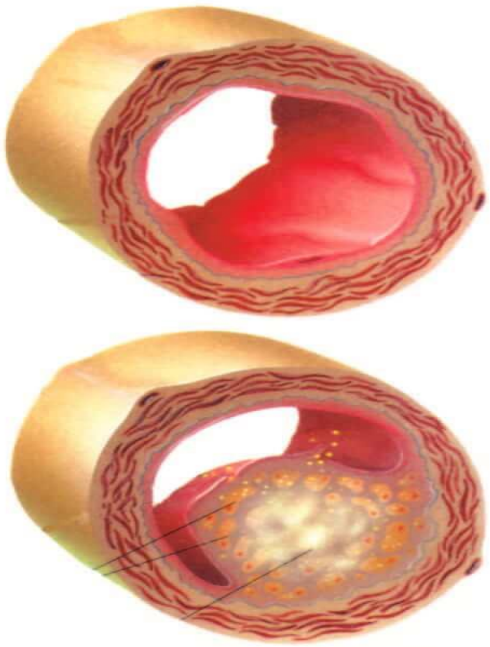
(2)البروتين الشحمي منخفض الكثافة.(Low density Lipoprotein - LDL)

(3)البروتين الشحمي عالي الكثافة.(High density lipoprotein - HDL)

يرتبط الكوليسترول الذي يفرز من الكبد مع VLDL أو مع HDL ويتم استقلابVLDL إلى LDL بسرعة في الدوران الدموي ويدعى الكوليسترول الذي يرتبط مع LDL الـكوليسترول الضار أو السيئ bad cholesterol ، أما الكوليسترول الذي يرتبط مع HDL فيدعى الكوليسترول الجيد أو المفيد.(25)

4-7 آلية إحداث الكوليسترول للمرض القلبي:

يدعى كولسترول LDL بالكوليسترول السيئ لأن ارتفاعه يترافق مع زيادة خطر حدوث مرض القلب الإكليلي التاجي(Coronary artery disease) ، حيث يقوم البروتين الشحمي LDL الحامل للكولسترول بترسيب الكوليسترول على جدران الشريان مسبباً تشكل مادة سميكة قاسية تدعى لويحة الكوليسترول، ومع الوقت تسبب هذه اللويحة تسمكاً في جدران الشريان وتضيقاً في اللمعة وتدعى هذه العملية بالتصلب العصيدي (atherosclerosis) أو تصلب الشرايين(27).



الشكل رقم (12) يوضح مظهر الوعاء السليم والوعاء المتصلب

تأثيرات الستاتين تشمل تثبيط تصنيع الشحوم بشكل مباشر إضافة إلى تأثيرات ضمن الخلايا ,حيث تقوم الستاتينات بتثبيط تشكيل الكوليسترول وزيادة قبط الـ LDL وتدركه وتثبيط إفراز البروتينات الشحمية وتثبيط أكسدة الـ LDL.

أما عن عملها ضمن الخلية فيشمل الحد من تجمع الإستركوليسترول ضمن البالعات وزيادة إنتاج أكسيد النترات ضمن البطانة و تثبيط العملية الالتهابية عبر تثبيط إنتاج وسائط التهابية مثل الفوسفولييباز A2 والإنترلوكينات والسايتوكينات, كما أنها تملك تأثير مضاد للأكسدة حيث تثبط تشكيل جذور الأكسجين الحرة وتحفز تشكيل النترات وبالتالي تثبيت اللويحة العصيدية واستقرارها وأخيراً الحد من الخثار بآلية غير معروفة

بدقة ولكن قد يكون عبر تعديل وظيفة الصفيحات حيث تنقص الستاتينات من إنتاج الثرومبوكسان A2 وبالتالي ينقص تفعيل الصفيحات .(28)

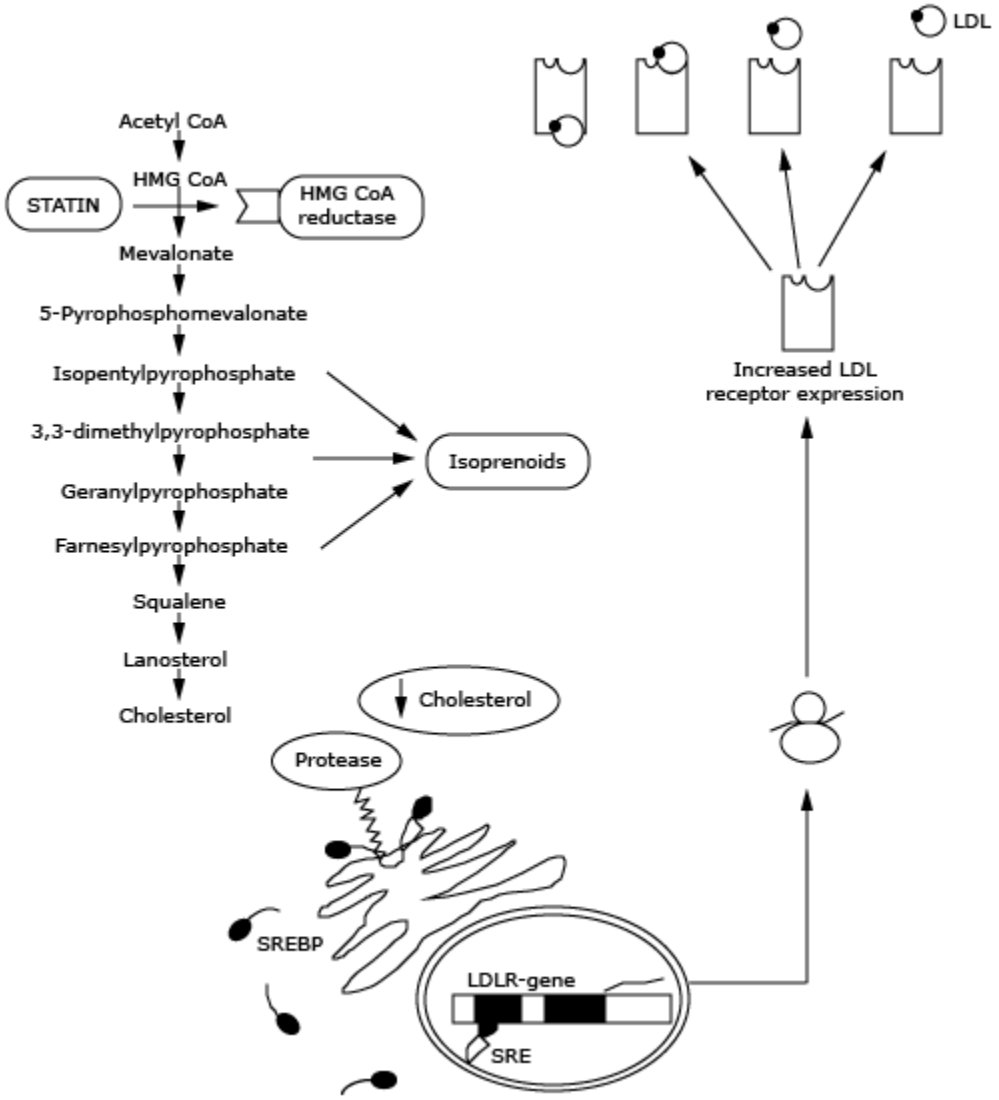
كما لاحظت بعض الدراسات أن الستاتينات تخفض من تشكيل كاسرات العظم لذا كان من الملاحظ أن المرضى المعالجين بالستاتينات لديهم كسور أقل مقارنة بالمرضى الغير موضوعين على الستاتينات.(26)

أحدث اكتشاف الستاتينات ثورة هامة في سبل الوقاية الأولية والثانوية من أمراض القلب الوعائية.(27)

5-7 أنواع الستاتينات:

الستاتينات المتوافرة للاستخدام حالياً : اللوفاستاتين lovastatin , بارافاستاتين pravastatin, فلوفاستاتين fluvastatin, اتورفاستاتين ,atorvastatin والروزوفاستاتين ,rosuvastatin سيمفاستاتين simvastatin وأيضا بيتافاستاتين pitavastatin .(25)

Statins and cholesterol synthesis



الشكل رقم (13) يظهر كيفية تأثير الستاتينات في تثبيط تشكل الكوليسترول(حيث تقوم الستاتينات بربط الأنزيم الذي يقود تحول HMG coA إلى mevalonate وبالتالي يعرقل تشكل الكوليسترول)

معظم الستاتينات تعمل على رفع نسبة الشحوم عالية الكثافة بنسب قليلة وبخاصة الروزوفاستاتين ,كما لها القدرة على تخفيض نسبة الشحوم الثلاثية بنسبة 20 -40 % حسب الستاتين المستخدم وحسب الجرعة (25

8- إنذار النزوف الدماغية :

الوفيات خلال شهر تتراوح بين 35 إلى 52 % وأكثرها في أول يومين (10)

الإنذار بعد النزوف الدماغية يعتمد بشكل أساسي على موقع النزف (فوق الخيمة أو تحت الخيمة) وعمر المريض ,وحجم النزف, والوعي لدى المريض عند القبول ,الحالة العامة للمريض قبل النزف والإمراضيات المرافقة ,كما أن الاستخدام السابق للمميعات أو مضادات التصاق الصفيحات يرتبط مع إنذار أسوأ.(11)

8-1عوامل الخطورة لسوء الإنذار:

1- حجم النزف البدئي ومستوى الوعي عند القبول: هما من العوامل الأكثر أهمية في الإنذار في حال كان حجم النزف أكثر من 60 سم3 و كان مشعر غلاسكو 8 نقاط أو أقل يكون الإنذار سيئ والوفيات بنسبة 91%,أما في حال كان حجم النزف أقل من 30 سم3 ومشعر غلاسكو 9 نقاط فما فوق يكون الإنذار جيد و تقدرالوفيات بنسبة 19 % تقريباً.

بعض الدراسات أشارت إلى أن مشعر غلاسكو هو الأهم لتحديد الإنذار .(12)

8-2 لمحة عن مقياس غلاسكو Glasgow Coma Scale (GCS): هو مقياس يهدف إلى إعطاء وسيلة موثوق بها، وموضوعية لتسجيل الحالة الواعية لشخص ما بشكل مبدئي وأيضاً بشكل متتابع. يتم تقييم المريض وفقاً للمعايير المقررة للمقياس، وتعطي النقاط الناتجة للمريض درجة بين 3 (تشير إلى غيبوبة عميقة)، 15 (مستوى الوعي عند الشخص السليم).

Glasgow Coma Scale (GCS)		
فتح العينين	عفوي	4
	استجابة للكلام	3
	استجابة للألم	2
	لا استجابة	1
أفضل استجابة كلامية	متوجه	5
	تخليط	4
	كلمات غير مفهومة	3
	أصوات غير مفهومة	2
	لا استجابة	1
أفضل استجابة حركية	إطاعة الأوامر	6
	يحدد موقع الألم	5
	سحب الطرف استجابة للألم	4
	عطف استجابة للألم	3
	بسط استجابة للألم	2
	لا استجابة	1

2- تطور النزف: بشكل خاص خلال أول 24 ساعة, زيادة حجم النزف مرتبطة بزيادة الوفيات كما تسبب زيادة نسبة حدوث عقابيل ويمكن استخدام مقياس رانكين المعدل لتقييم العجز العصبي .

3-8 لمحة عن مقياس رانكين المعدل (modified Rankin Scale Score):

هو مقياس معتمد للتعبير عن درجة العجز العصبي الحاصل بسبب الحوادث الوعائية الدماغية .

ويعطي نقاط من 0 إلى 6 موزعة كالتالي:

0	لا يوجد أعراض إطلاقاً
1	لايوجد عجز إطلاقاً باستثناء بعد الأمراض (مثال أعراض حسية)
2	عجز بسيط (لكن المريض قادر على أداء أنشطته اليومية دون مساعدة)
3	عجز متوسط (المريض غير قادر على أداء أنشطته اليومية دون مساعدة ولكنه قادر على المشي دون مساعدة)
4	عجز متوسط إلى شديد (المريض غير قادر على المشي لوحده دون مساعدة كما أنه غير قادر على قضاء حاجاته دون مساعدة)
5	عجز شديد (المريض طريح الفراش بحاجة إلى عناية تمريضية)
6	الموت

والمرضى ذو الإنذار الجيد هم ممن يحرزون نقطتان أو أقل حسب مقياس رانكين.(13)

كل زيادة 10% في حجم الهيماتوم ترفع نسبة الوفيات حوالي 5% وتسبب زيادة بمقياس رانكين المعدل نقطة أو أكثر بنسبة 16%(13)

3- امتداد النزف للمسافة تحت العنكبوت وانفتاحه على البطينات: يسيء للإنذار كما لوحظ بالدراسات أن هؤلاء المرضى لديهم نسبة وفيات ونسبة عقابيل أكثر مقارنةً بمرضى النزف المستبطن المعزول والأغلب لديهم حرز يتراوح من 4 إلى 6 نقاط على مقياس رانكين المعدل.(15,16)

4- التدهور العصبي الباكر: خلال 48 ساعة من حدوث النزف يسيء للإنذار وقد يكون سببه توسع النزف أو حدوث استسقاء أو وذمة محيطة بالنزف كما أن الآلية الالتهابية التي تحدث كرد فعل على النزف تلعب دوراً في ذلك (17)

5- الاستخدام السابق لمضادات التخثرأو مضادات التصاق الصفيحات: مرضى النزوف الموضوعين على مضادات تخثر سابقاً, لديهم حجم نزف أكبر مقارنة باللذين لم يتلقوا علاج مضاد للتخثر كما أن لديهم نسبة تدهور أكبر في الساعات التالية للحادث نتيجة لارتفاع نسبة حدوث توسع بحجم النزف.

6- ICH score: يتم حساب هذا الحرز على الشكل التالي :

Intracerebral Haemorrhage

ICH Score (Hemphill et al.)

Feature	Finding	Points
GCS	3-4	2
	5-12	1
	13-15	0
Age	>=80	1
	<80	0
Location	Infratentorial	1
	Supratentorial	0
ICH volume	>=30cc	1
	<30cc	0
Intraventricular Blood	Yes	1
	No	0
ICH SCORE		0-6 points

ICH Score	30 Day Mortality
0	0%
1	13%
2	26%
3	72%
4	97%
5	100%
6	100%

ترتفع نسبة الوفيات خلال 30 يوم بزيادة النقاط المحققة .

لاحقاً تم تعديل هذا الحرز حيث استبدل مشعر غلاسكو ب مقياس المعهد الوطني للسكتات NIH Stroke Scale/Score (NIHSS) ويدعى ب modified ICH score ويعد هذا المشعر أفضل قيمة تنبؤية من مشعر ICH score الأساسي

4-8 لمحة عن مقياس المعهد الوطني للسكتات NIH Stroke Scale/Score (NIHSS):

هو مقياس معتمد لتقييم شدة وإنذار السكتات الدماغية خلال الأيام الأولى من الحادث الوعائي الدماغي يعتمد على عدة نقاط منها مستوى الوعي ، و وجود اضطرابات بصرية، واضطراب وظيفة حركية، شلول الحملقة، اضطرابات اللغة و الكلام و نقاط أخرى... كما أنه يعطي قيمة تنبؤية جيدة لوضع المريض لاحقاً.

ويعطي المريض نقاط تتراوح بين 0 – 42 حسب شدة الأعراض وبناءً على ذلك تقيّم شدة الحادث الوعائي (19)

الحرز	شدة الحادث الوعائي الدماغي
0	لا يوجد أعراض
4-1	سكتة صغرى
15-5	سكتة متوسطة الشدة
20-16	سكتة متوسطة إلى شديدة
42-21	سكتة شديدة

7- عوامل أخرى : مثل عمر المريض والسوابق المرضية الأخرى ,كما أن مستوى سكر الدم عند القبول له دور في تقييم الإنذار لكن لم يحدد بشكل دقيق إذا كان ارتفاع سكر الدم يسيء بشكل مباشر للإنذار أو أنه نتيجة ثانوية للاستجابة الالتهابية المحدثة بالنزف.

بعض الدراسات أشارت إلى أن المستوى المنخفض لشحوم المصل يرتبط بسوء الإنذار حيث ارتبطت بتوسع النزف وتدهور عصبي أشد وزيادة الوفيات خلال ثلاثين يوم.

كما أن ارتفاع البروتين التفاعلي الارتكاسي CRP بعد النزف يرتبط بسوء الإنذار.(20)

9-تكرر النزف :

قد يحدث عند حوالي 5% من المرضى , والأكثر شيوعاً خلال سنتين من حدوث النزف .

ارتفاع التوتر الشرياني غير المضبوط هو عامل الخطورة الأهم لتكرر النزف إضافة إلى عوامل أخرى أقل أهمية وهي : النزوف الفصية,الجنس الذكوري , العمر المتقدم ,تناول مضادات التخثر,عدد كبير من النزوف المجهرية وقصة لسكتة احتشائية.(21-22).

القسم العملي

1-1ملخص البحث:

أهمية البحث: إن حدوث السكتات النزفية أمر شائع،حيث تحتل المركز الثاني من حيث الشيوع بعد السكتات الاحتشائية ويبلغ المعدل السنوي لحدوث السكتات النزفية (16 إلى 33) حالة لكل مائة ألف شخص حول العالم.(1)

وهناك العديد من عوامل الخطورة أهمها تقدم في السن ، تناول الكحول, العرق الأسود، ارتفاع الضغط، الداء السكري والمستوى المنخفض للشحوم في المصل.

الهدف: دراسة تأثير الاستخدام السابق للستاتينات ومستوى الشحوم في المصل على إنذار وعقابيل النزوف الدماغية.

الطرائق المستخدمة: ستتم دراسة مرضى النزوف الدماغية المقبولين بمشفى الأسد والمواساة الجامعيين وسحب عيار الشحوم ضمن المصل عند القبول ودراسة تأثير المستوى المنخفض للشحوم ضمن المصل والاستخدام السابق للستاتينات على شدة وإنذار النزف الدماغي ونسبة الوفيات بين هؤلاء المرضى.

النتائج المتوقعة: بالاعتماد على دراسات عالمية مشابهة من المتوقع أن لا يؤثر الاستخدام السابق للستاتين على شدة وإنذار النزف بينما هناك علاقة بين المستوى المنخفض للشحوم منخفضة الكثافة (LDL) وارتفاع نسبة الوفيات بين مرضى النزوف الدماغية.

سيتم في هذه الدراسة تقييم شدة النزف الدماغي سريرياً حسب مقياس غلاسكو (GCS) Glasgow Coma Scale وحسب مشعر رانكين المعدل .

أجريت دراسات وبائية عالمية حول العلاقة بين مستوى الشحوم بالدم وخطورة النزف الدماغي ومعظمها أكّد وجود ارتباط بين المستوى المنخفض للشحوم وخطورة النزف الدماغي كما أكّد أن استخدام الستاتينات لأسباب قلبية وعائية لايزيد من احتمال الإصابة

بنزوف دماغية لأن دور الستاتينات في تثبيط الشلال الالتهابي وحماية الحاجز الوعائي الدماغي قد يحسن من إنذار النزوف في الفترة الحادة.

باستثناء المرضى المتقدمين في السن مع قصة سابقة لنزف دماغي وضغط شرياني غير مضبوط و الذين يتناولون الستاتينات بجرعات عالية فهم عرضة لزيادة خطر النزوف بسبب الستاتينات ,لذا يجب أخذ الحذر من استخدام الستاتينات عند هؤلاء المرضى خاصة مع تراكيز منخفضة للـ T-Choو LDL ضمن المصل.

2-1المواد وطرائق الدراسة ومكانها:

الفرضية البحثية: إن المستوى المنخفض للشحوم ضمن المصل والاستخدام السابق للستاتينات يزيد من خطورة النزوف الدماغية ويسيء للإنذار كما أنه يزيد من معدل الوفيات.

السؤال البحثي: هل للمستوى المنخفض من الشحوم ضمن المصل و الاستخدام السابق للستاتينات تأثير على شدة وإنذار النزوف الدماغية ونسبة الوفيات بين هؤلاء المرضى؟

هدف البحث:

إثبات وجود علاقة بين المستوى المنخفض لشحوم الدم أو الاستخدام السابق للستاتينات والإنذار السيئ للنزوف الدماغية وارتفاع معدل الوفيات بين هؤلاء المرضى.

تصميم الدراسة:

مكان الدراسة: مشفى الأسد و المواساة الجامعيين في دمشق.

نمط الدراسة: دراسة حشدية مستقبلية.

(PROSPECTIVE COHORT STUDY)

زمن الدراسة: سنة ونصف تقريباً (بين 2018 حتى نهاية 2019)

عينة الدراسة: مرضى الحوادث الوعائية الدماغية النزفية العفوية.

حجم العينة: حسب إحصائيات المشفيين لعدد المرضى المقبولين بقصة نزوف دماغية وبعد استخدام اختبارات بيرسون سوف يتم أخذ عينة لا تقل عن 100مريض بفاصلة الثقة CI 95%.

1-3معايير الاشتمال:

- المرضى البالغيين ذكوراً أو إناثاً بين الـ (18-80) سنة.
- مرضى النزوف الدماغية العفوية.
- مرضى الأورام الدماغية النازفة.
- مرضى النزوف الدماغية الناتجة عن استخدام المميعات الفموية.

1-4معايير الاستبعاد:

- مرضى النزوف الدماغية الرضية .
- مرضى النزوف المستبطنة المترافقة مع نزف تحت الجافية أو نزف تحت العنكبوت .
- مرضى النزوف الناتجة عن تمزق أم دم.
- مرضى الاحتشاءات النازفة.
- مرضى الاحتشاءات الوريدية النازفة الناتجة عن خثار ضمن الجيوب الوريدية الدماغية.
- مرضى النزوف الذين قبلوا في الفترة الحادة في مشفى آخر.
- حادث وعائي دماغي نزفي تالي لتصوير وعائي أو مسبب بالجراحة.

1-5مراحل العمل:

سوف تتم متابعة مرضى النزوف الدماغية العفوية عند قبولهم في المشفيين وبعد إجراء طبقي محوري والتأكد من وجود حادث نزفي ومن ثم يتم السؤال عن استعمال الستاتينات فيما مضى ويتم إجراء عيار صيامي للشحوم (الكوليسترول الكلي، الغليسريدات الثلاثية، الليوبروتين منخفض الكثافة) في صباح اليوم التالي للقبول.

يتم تقييم المريض سريرياً وتقييم شدة الحادث الوعائي الدماغي بناءً على مشعر رانكين المعدل والمرضى ذوو الإنذار الجيد هم ممن يحصّلون نقطتين أو أقل حسب مشعر رانكين المعدل عند القبول.

وتتم متابعة المرضى طيلة فترة قبولهم في المشفى.

كما يتم حساب معدل الوفيات التي تزداد بزيادة حجم النزف الدماغي أو وجود نزف ضمن البطينات وكما تزداد بزيادة حرز رانكين.

ثم يتم تحليل النتائج لتحري وجود علاقة بين تدني مستوى الكوليسترول أو الاستعمال السابق للستاتينات والإنذار السيئ للنزوف وازياد معدل الوفيات.

1-6الدراسة الإحصائية:

سيتم إجراء الدراسة من خلال برنامج SPSS وسيتم اعتبار جميع قيم p الأقل من 0.05 ذات قيمة إحصائية.

بالنسبة للمتغيرات الكمية سيتم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري ثم سيتم استخدام اختبار t – test . أما بالنسبة للمتغيرات الكيفية فسيتم حساب النسبة المئوية واستخدام اختبار chi-square .

7-1الاعتبارات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكراماتهم سواءً كانوا من الزملاء الباحثين أم من المشاركين في البحث أم من المستهدفين في البحث .

وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامةً (قيمة العمل الإيجابي) و (تجنب الضرر) وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث, وفي بحثنا هذا سيتم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية والثقة وسرية المعلومات.

8-1الاستبيان:

سوف يتم ملئ الاستبيان التالي لكل مريض:

اسم المريض					
جنس المريض					
عمر المريض					
رقم الاضبارة					
السوابق المرضية	DM	HTN	IHD	ICH	CVA/TIA
استخدام سابق للستاتين	نعم		لا		
المميعات السابقة	مضادات التصاق الصفيحات		مضادات التخثر		
عيار الشحوم في المصل	LDL	T-CHO	TG		
موقع النزيف	فصي	عميق	ضمن البطينات		
سلم غلاسكو	3-10	11-14	15		
مشعر رانكين	<2		>2		

المعدل					
مشعر NIHSSS	0	4-1	15-5	20-16	42-21
مدة البقاء في المشفى	3-1 أيام	5-3 أيام	10-6 أيام	>11يوم	

2-نتائج الدراسة:

الجزء الأول: دراسة استطلاعية لمتغيرات الدراسة (التحليل الوصفي):

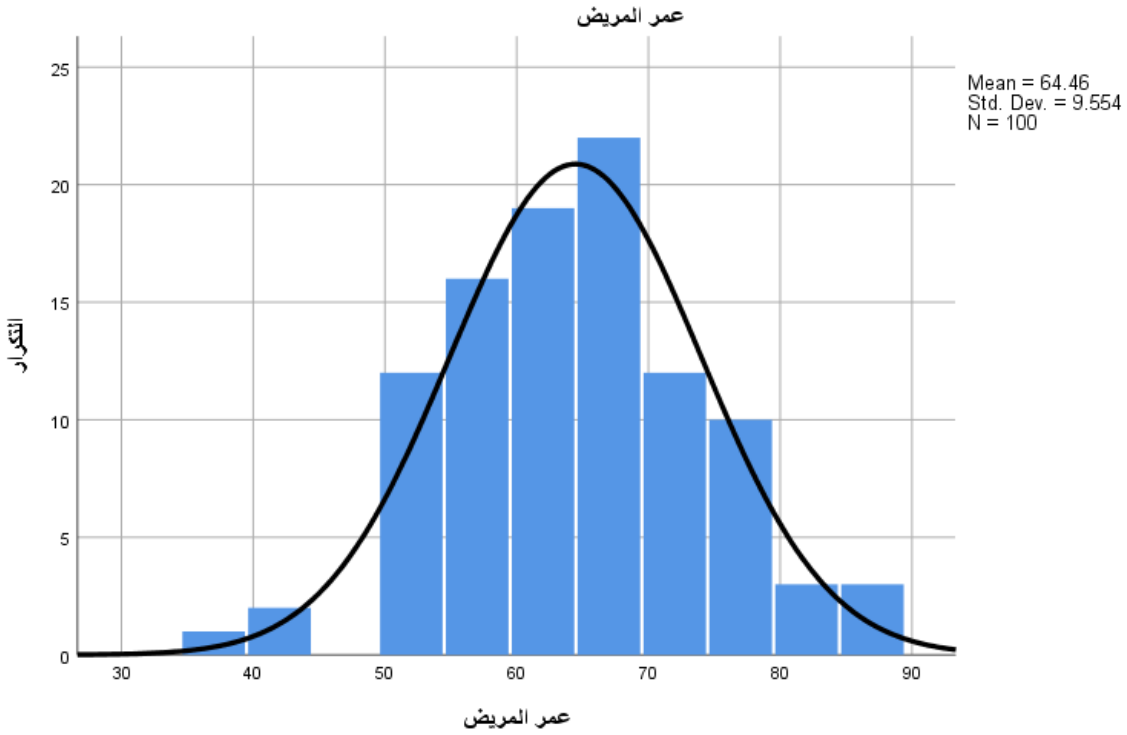
يهدف هذا الجزء من التحليل إلى عرض نتائج الدراسة من خلال تحديد النسب المئوية لكل متغير وتم تلخيص النتائج فيما يلي:

1-2 :حجم العينة :بلغ عدد المرضى الكلي 100 مريض

2-2 : خصائص المرضى وانتشار عوامل الخطورة لديهم:

1-2-2: توزع المرضى حسب العمر:

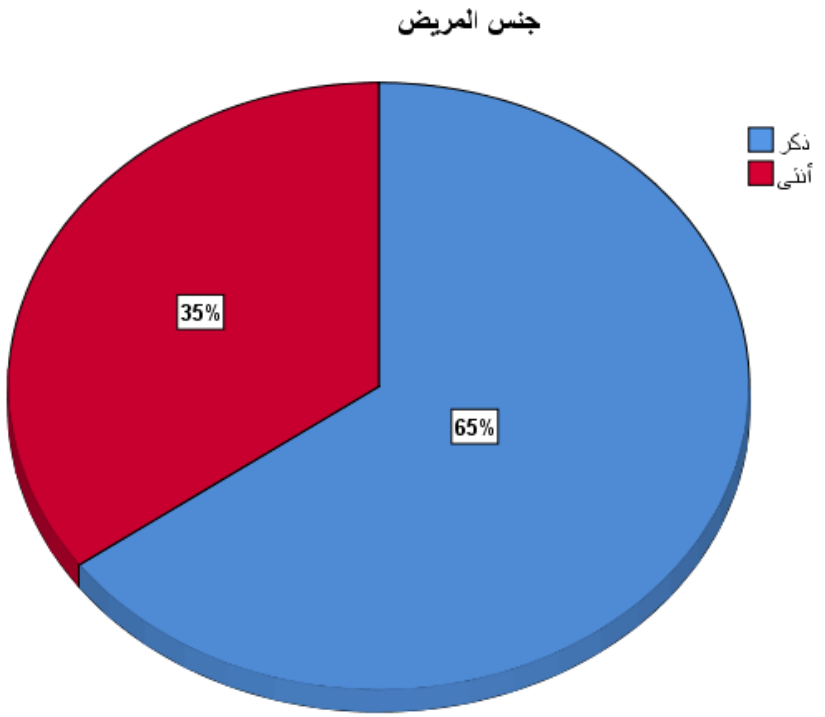
تراوحت أعمار المرضى بين ال (37 -89) والأكثرية في العقد السادس والسابع.



الشكل رقم (14) يمثل المدرج التكراري للتوزع النسبي للمرضى حسب العمر

2-2-2: توزع المرضى من حيث الجنس:

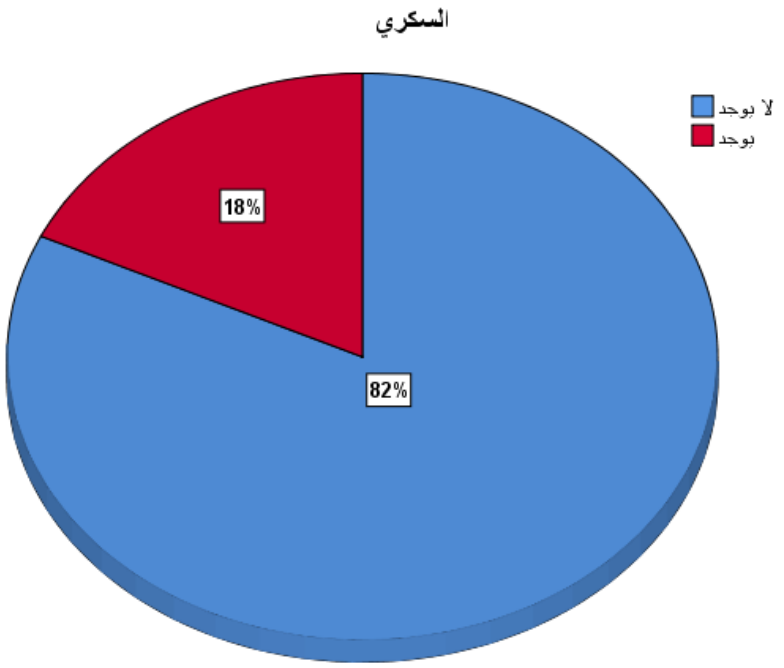
بلغ عدد النساء المريضات 35(35%) وبلغ عدد الذكور 65 مريض (65%)



الشكل رقم (15) يمثل الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى حسب الجنس

2-2-3: توزع المرضى حسب وجود الداء السكري:

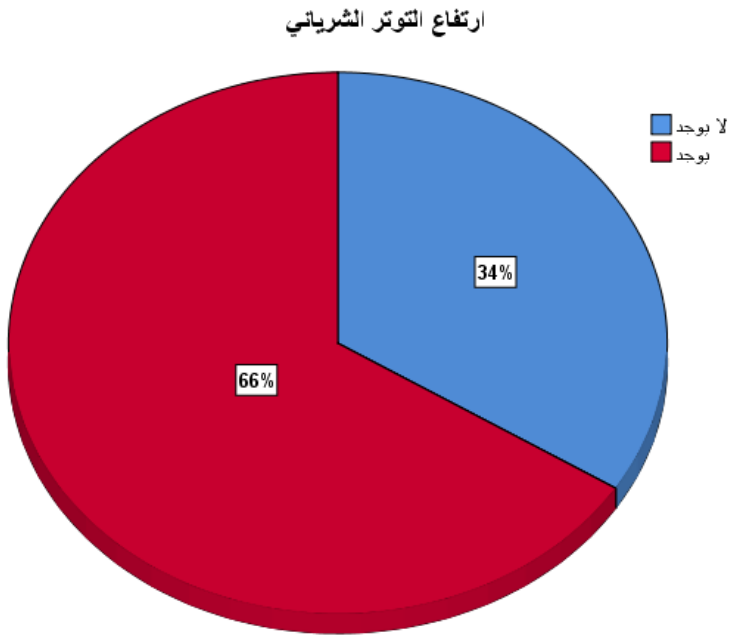
بلغ عدد المصابين بالداء السكري 18 مريض (18%)



الشكل رقم (16) يمثل الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى حسب الإصابة بالسكري

4-2-2 : توزع المرضى حسب وجود ارتفاع توتر شرياني :

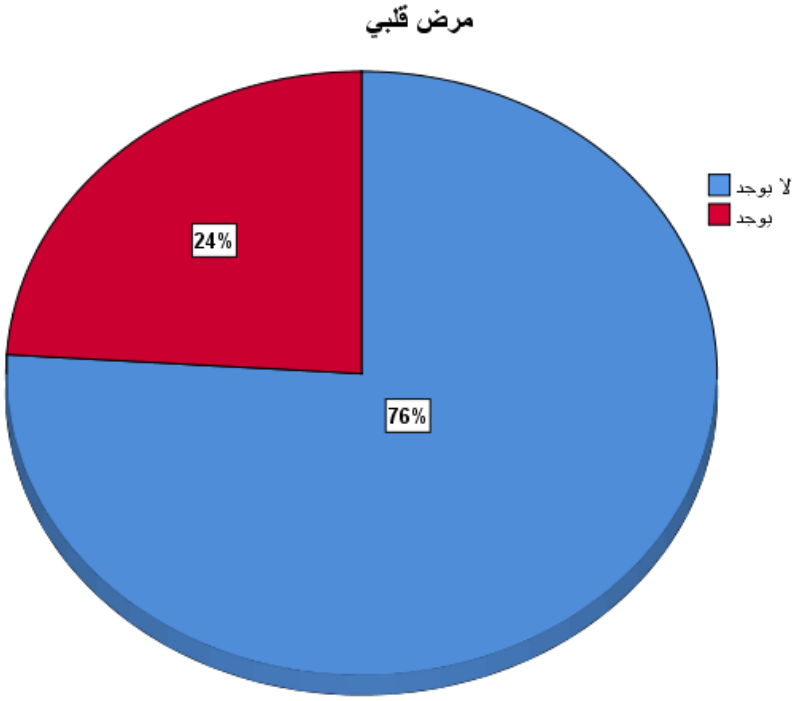
بلغ عدد المصابين بارتفاع التوتر الشرياني 66 مريض (66%)



الشكل رقم (17) يمثل الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى المصابين بارتفاع التوتر الشرياني

5-2-2 : توزع المرضى حسب إصابتهم بمرض قلبي سابق :

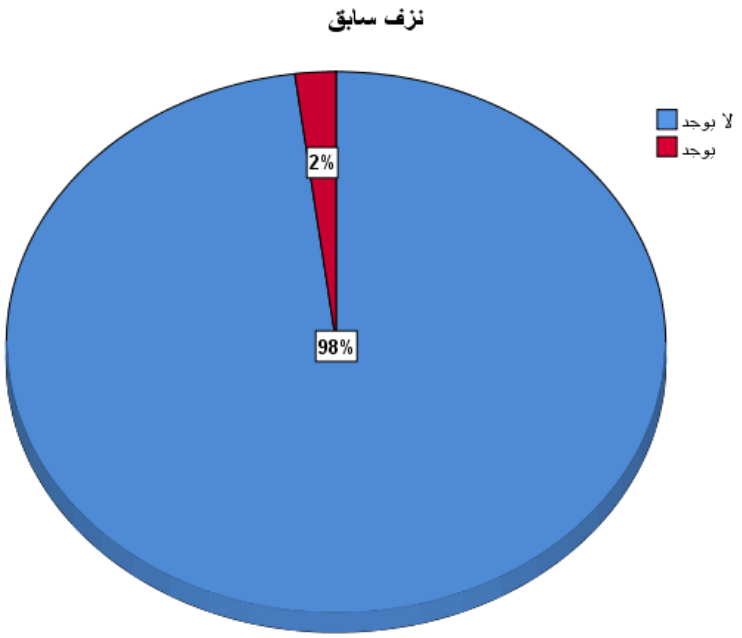
بلغ عدد المصابين بمرض قلبي سابق 24 مريض (24%)



الشكل رقم (18) يمثل الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى حسب وجود مرض قلبي سابق

6-2-2: توزع المرضى حسب وجود نزف دماغي سابق :

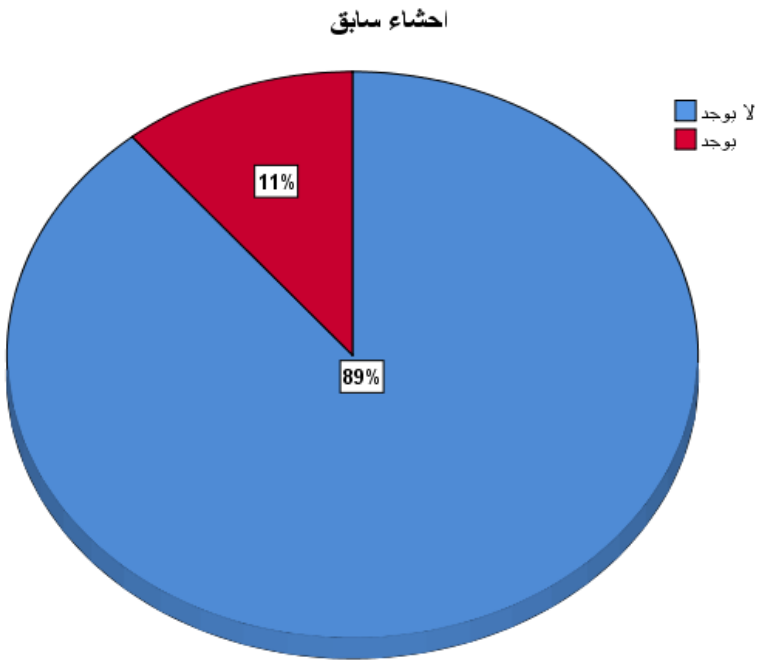
بلغ عدد المرضى المصابين سابقا بنزف دماغي 2 مريض (2%)



الشكل رقم (19) يمثل الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى من حيث اصابتهم بنزف دماغي سابق

7-2-2: توزع المرضى حسب إصابتهم باقفار دماغي سابق :

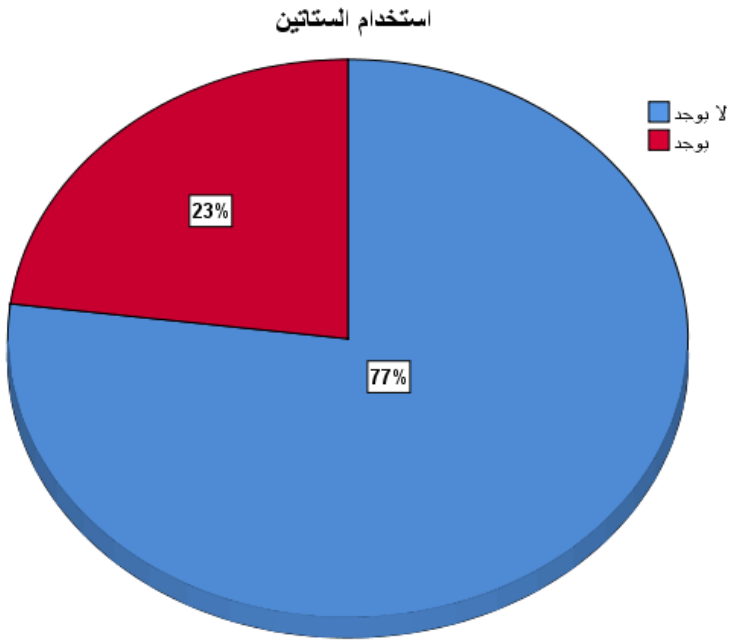
بلغ عدد المصابين باقفار دماغي سابق 11 مريض (11%)



الشكل رقم (20) يمثل الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى المصابين باقفار دماغي سابق

8-2-2: التوزع النسبي للمرضى حسب استخدام الستاتين:

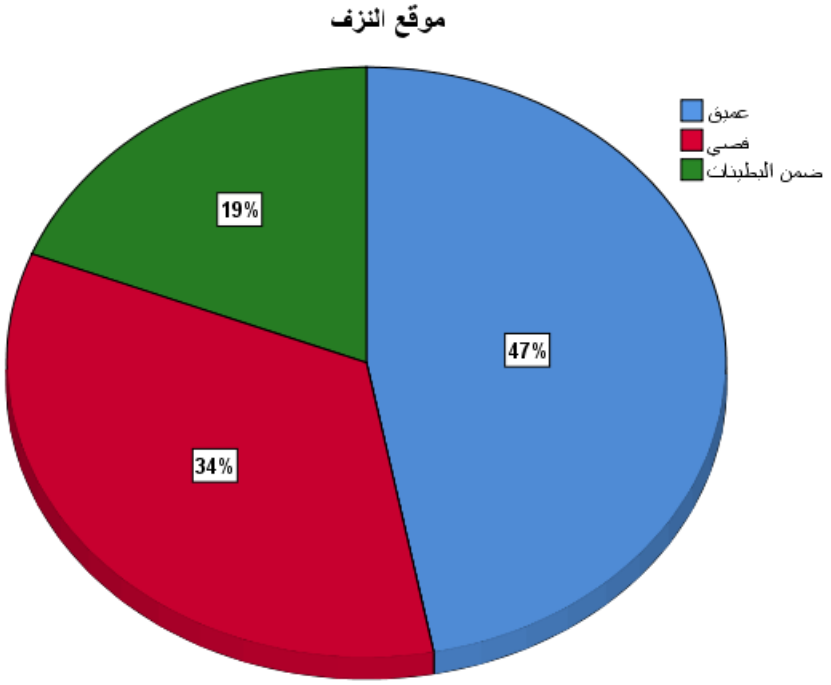
بلغ عدد المرضى الذين يستخدمون الستاتين قبل الإصابة بالحادث النزفي 23مريض (23%)



الشكل رقم (21) يمثل الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى الذين يستخدمون الستاتين

3-2 : التوزع النسبي للمرضى حسب موقع النزف:

بلغ عدد المرضى ذوو النزف الدماغي العميق 47 مريض (47%) والمرضى ذوو النزف الدماغي الفصي 34 مريض (34%) و 19 مريض لديهم نزف ضمن البطينات

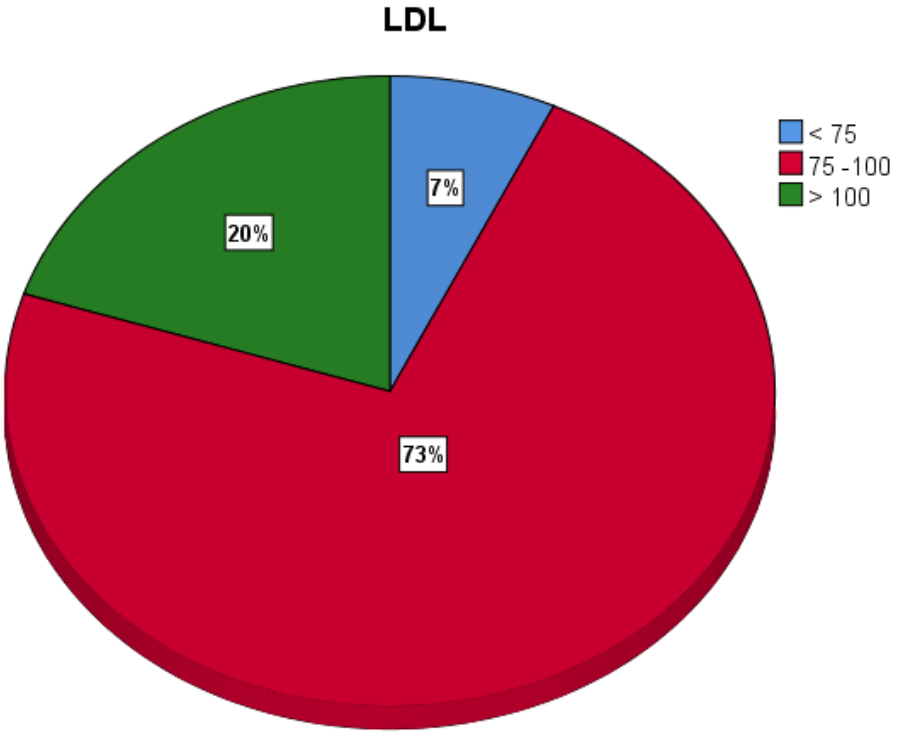


الشكل رقم (22) يمثل التوزع النسبي للمرضى حسب موقع النزف

4-2: التوزع النسبي للمرضى من حيث عيار ال LDL:

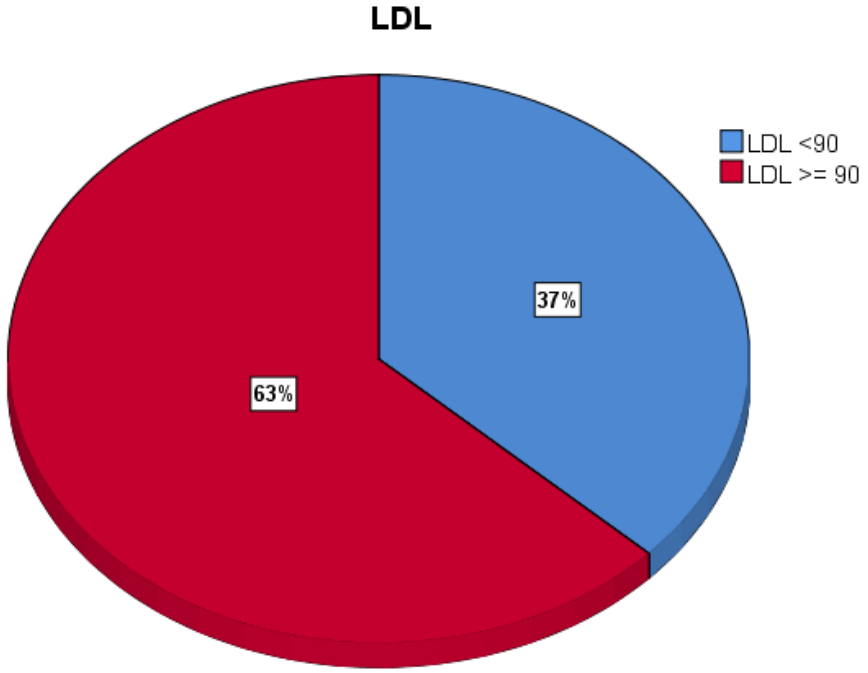
تم الحصول على مستويات الشحوم ل90 مريض من مجموعة مرضى الدراسة

أكثرية المرضى تراوح لديهم عيار ال LDL بين ال 75-100



الشكل رقم (23) يمثل الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى حسب مقياس ال LDL

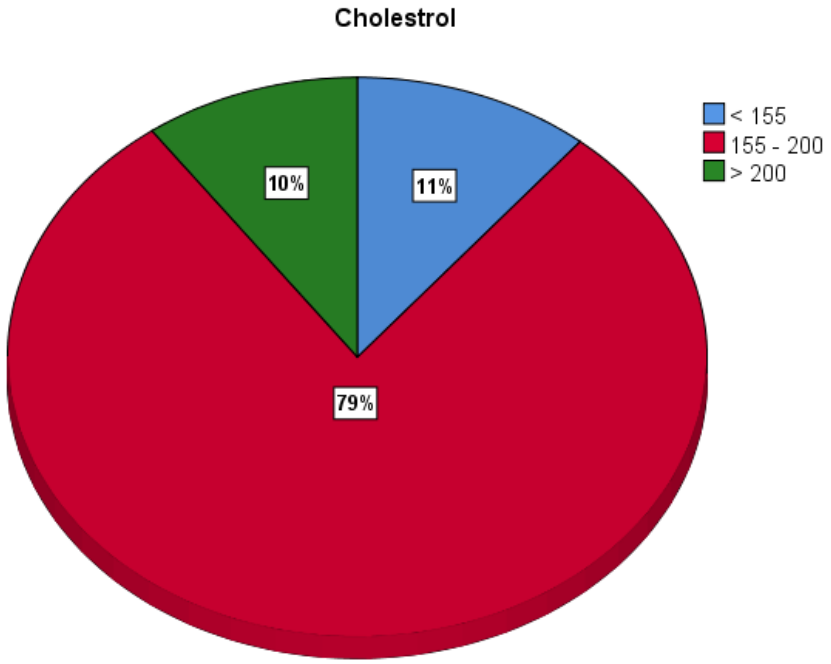
وتم تقسيم مرضى عينة الدراسة إلى مجموعتين (مجموعة المرضى منخفضة الـ LDL (LDL<90) ومجموعة المرضى غير منخفضة الـ LDL (LDL>=90)) وكان التوزع النسبي لهاتين المجموعتين موضح بالرسم البياني التالي:



الشكل رقم (24) يمثل الرسم البياني بالفطيرة لتوزع المرضى حسب ارتفاع وانخفاض ال LDL

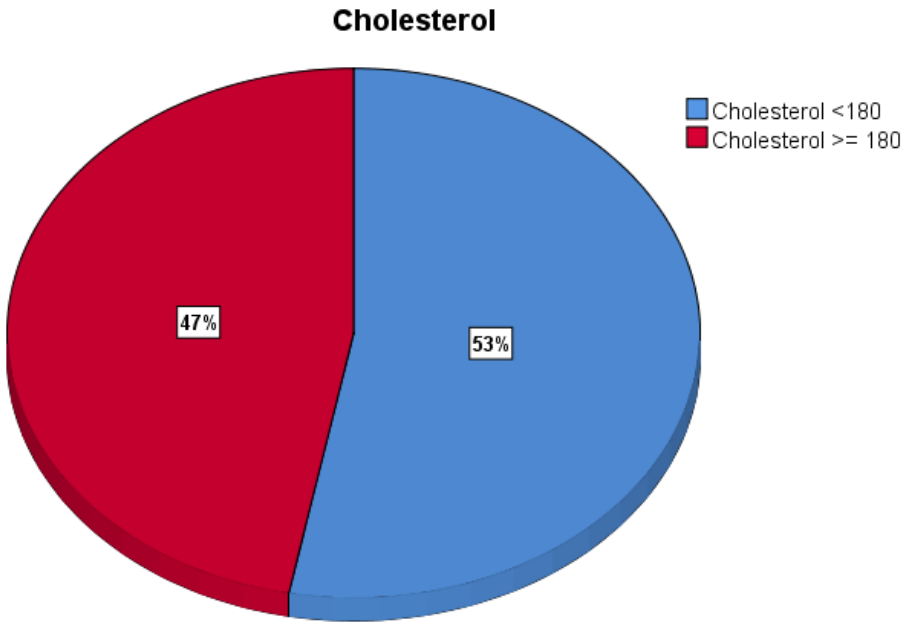
5-2 التوزع النسبي للمرضى حسب مقياس الـ Cholestrol:

تم الحصول على مستويات الشحوم ضمن المصل ل 90 مريض من مجموعة مرضى الدراسة,معظم المرضى تراوحت لديهم أرقام الكوليسترول بين ال 155 – 200



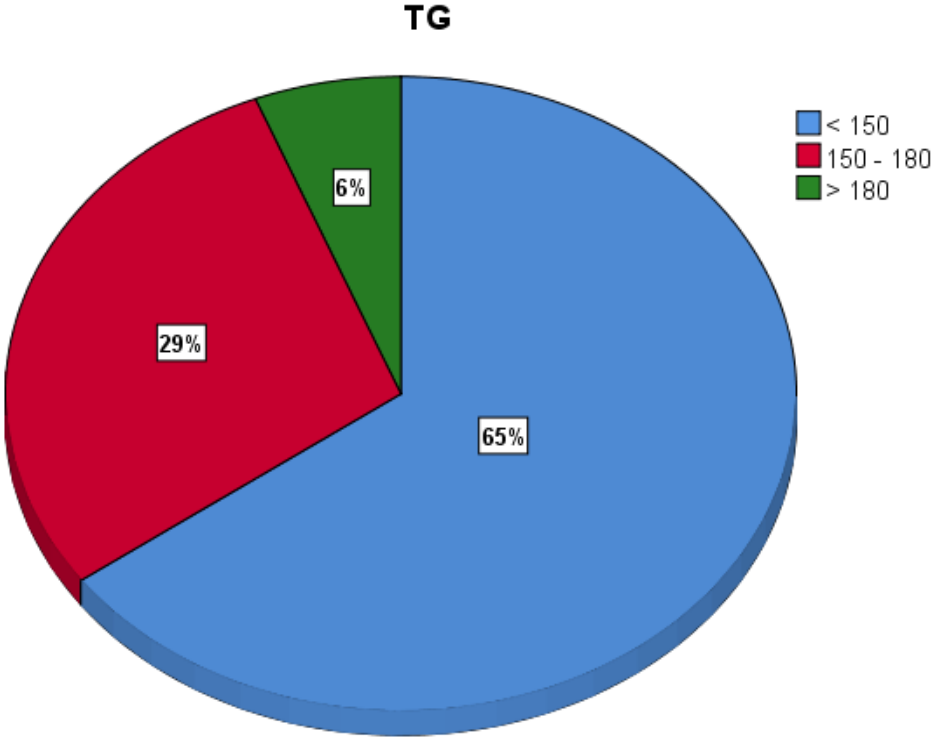
الشكل رقم (25) يمثل الرسم البياني بالفطيرة التوزع النسبي للمرضى حسب عيار الكوليسترول

وتم تقسيم مرضى عينة الدراسة إلى مجموعتين (مجموعة المرضى منخفضة الـ Cholestrol (Cholestrol <180) ومجموعة المرضى غير منخفضة الـ Cholestrol ((Cholestrol >=180) وكان التوزع النسبي لهاتين المجموعتين موضح كما يلي:



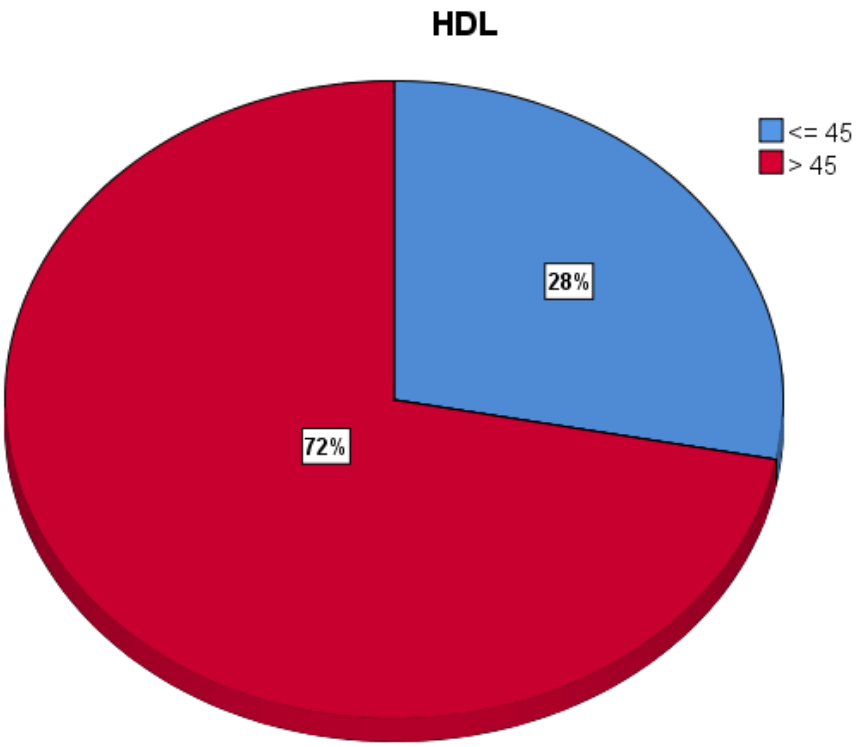
الشكل رقم (26) يمثل الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى حسب انخفاض وارتفاع مقياس الكوليسترول

6-2: التوزع النسبي للمرضى حسب مقياس ال TG:



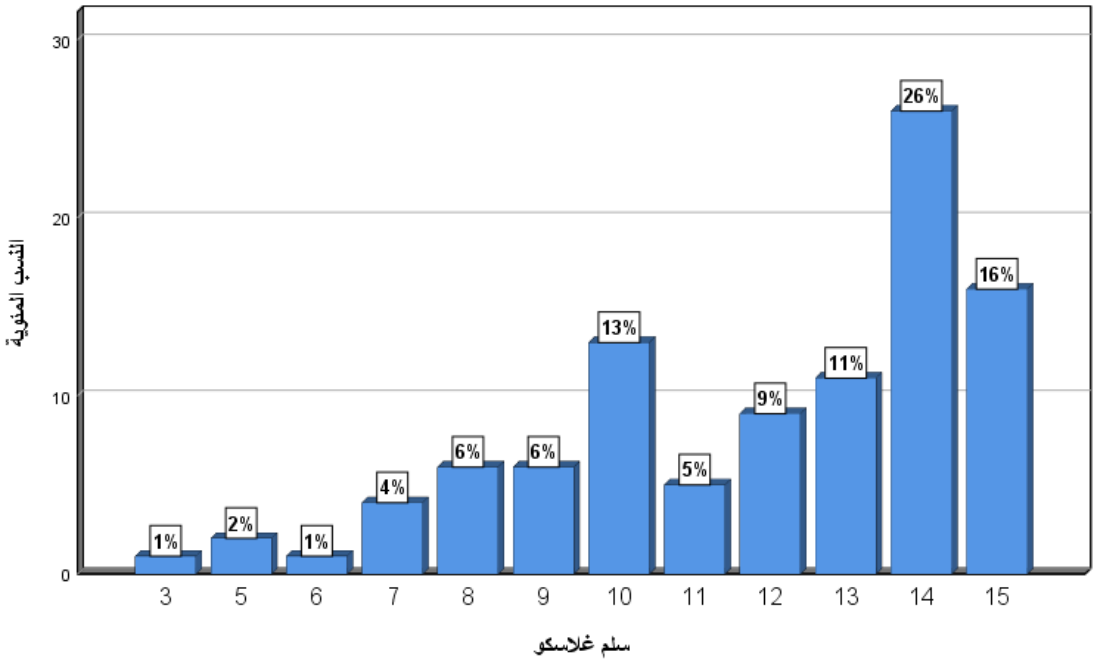
الشكل رقم (27) يمثل الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للمرضى حسب عيار ال TG

7-2: التوزع النسبي للمرضى حسب عيار ال HDL:



الشكل رقم (28) يمثل الرسم البياني بالفطيرة التوزع النسبي للمرضى حسب عيار ال HDL

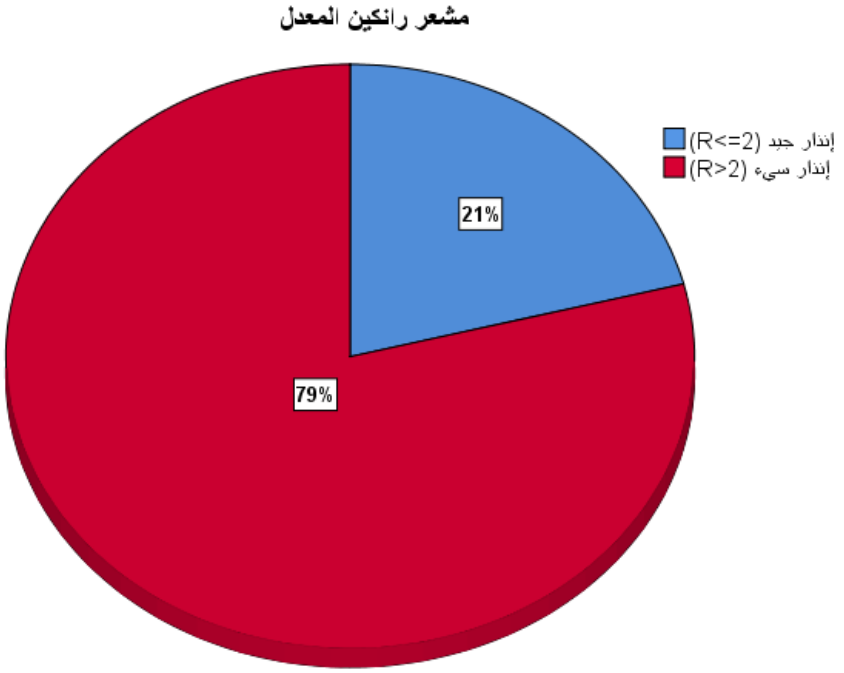
8-2: التوزع النسبي للمرضى حسب سلم غلاسكو:



الشكل رقم (29) يمثل الرسم البياني بالأعمدة التوزع النسبي للمرضى حسب سلم غلاسكو

2-9: التوزع النسبي للمرضى حسب مشعر رانكين المعدل:

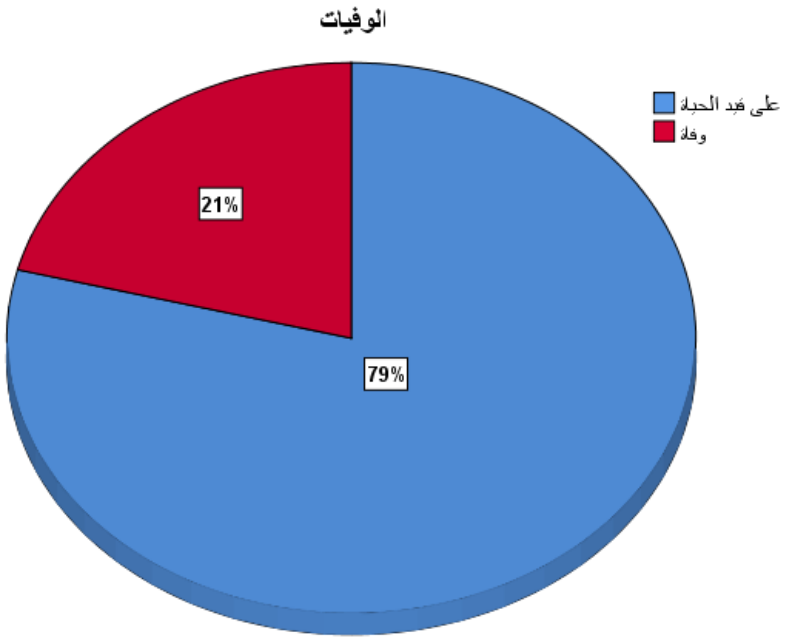
تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين مجموعة أقل أو يساوي نقطتين وهم ذوو الإنذار الجيد ومرضى حرزهم أكبر من نقطتين وهم ذوو الإنذار السيء



الشكل رقم (30) يمثل الرسم البياني بالفطيرة التوزع النسبي للمرضى حسب مشعر رانكين المعدل

10-2: التوزع النسبي للمرضى حسب الوفيات:

بلغ عدد الوفيات ضمن مرضى الدراسة 21



الشكل رقم (31) يمثل الرسم البياني بالفطيرة التوزع النسبي للوفيات

الجزء الثاني: دراسة العلاقات بين متغيرات الدراسة (التحليل الاستدلالي):

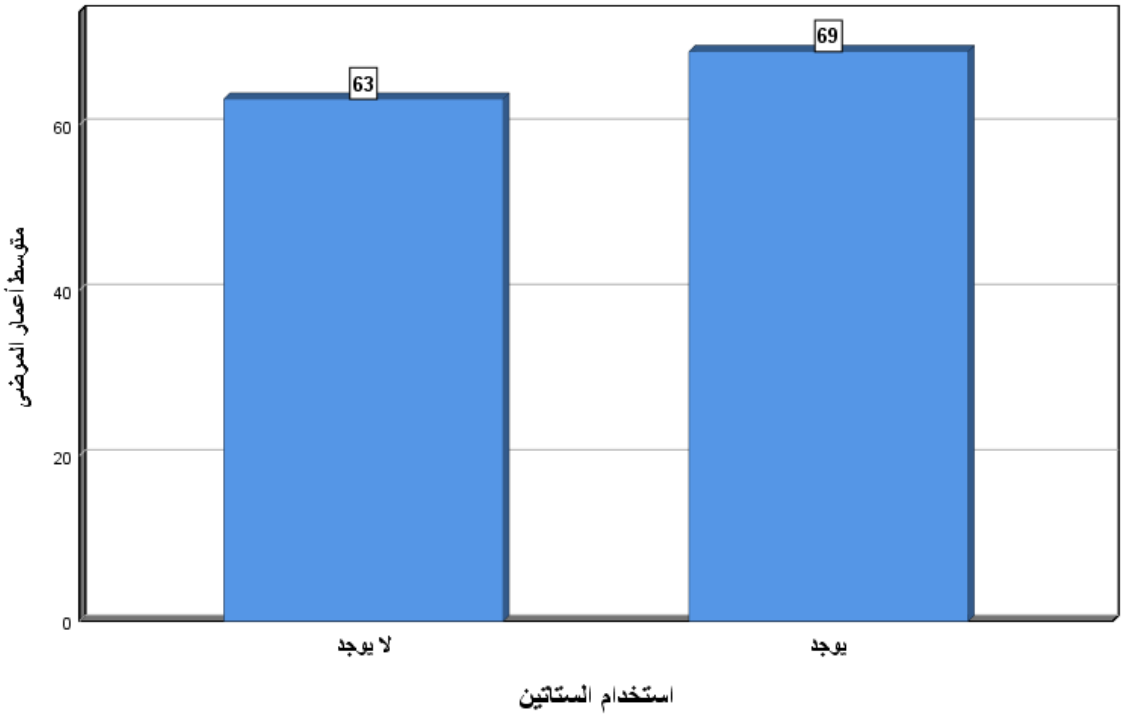
أولاً: دراسة المقارنة بين مجموعتي المرضى (الموضوعين وغير الموضوعين على الستاتين) من حيث عدة عوامل (العمر، مشعر غلاسكو، عوامل الخطورة، ...)

1- دراسة الفروق الإحصائية بين أعمار مجموعتي المرضى (الموضوعين وغير الموضوعين على الستاتين):

لدراسة فيما إذا وجدت فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطي أعمار مجموعتي المرضى (الموضوعين وغير الموضوعين على الستاتين) تم استخدام اختبار t لعينيتين مستقلتين من خلال تطبيق إحصائية t student وكانت النتائج موضحة كالتالي:

Group Statistics					T test	
	استخدام الستاتين	N	Mean	Std. Deviation	T test value	p-value
العمر	يوجد لا	77	63.1	9.5	-2.594	0.011*
	يوجد	23	68.9	8.7		

تبين من الجدول السابق أنه يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط الأعمار بين مجموعتي المرضى (الموضوعين وغير الموضوعين على الستاتين) حيث أن $(t = -2.594, p = 0.011 < 0.05)$ ، ويتضح من الجدول أن هذا الفرق كان لصالح مجموعة المرضى الذين استخدموا الستاتين فقد بلغ متوسط أعمارهم 69 سنة بانحراف معياري قدره 9 سنوات مقابل مجموعة المرضى الغير موضوعين على الستاتين الذي بلغ متوسط أعمارهم 63 سنة بانحراف معياري قدره 10 سنوات والشكل التالي يبين ما يلي :



الشكل (32) يمثل التمثيل البياني بالأعمدة لمتوسطي أعمار مجموعتي المرضى (الموضوعين وغير الموضوعين على الستاتين)

2- دراسة الفروق الإحصائية بين مجموعتي المرضى (الموضوعين وغير الموضوعين على الستاتين) لكل من المقاييس (Cholestrol، LDL ، TG، HDL):

لدراسة فيما إذا وجدت فروق ذات دلالة إحصائية لمتوسط كل مقياس (Cholestrol، LDL ، TG، HDL) بين مجموعتي المرضى (الموضوعين وغير الموضوعين على الستاتين) ، تم استخدام اختبار t-student وكانت النتائج موضحة كالتالي :

الإحصاءات الوصفية لكل مقياس لمجموعتي المرضى (الموضوعين وغير الموضوعين على الستاتين)

Group Statistics					T test	
	استخدام الستاتين	N	Mean	Std. Deviation	T test value	p-value
Cholestrol	يوجد لا	77	182	17.4	4.399	0.000*
	يوجد	23	164.8	12.4		
LDL	يوجد لا	77	94	12.6	2.164	0.033*
	يوجد	23	87.7	10.7		
TG	يوجد لا	77	138.1	30.3	3.267	0.002*
	يوجد	23	118.9	22.9		
HDL	يوجد لا	77	51.4	10.6	.4610	0.646
	يوجد	23	50.3	9.3		

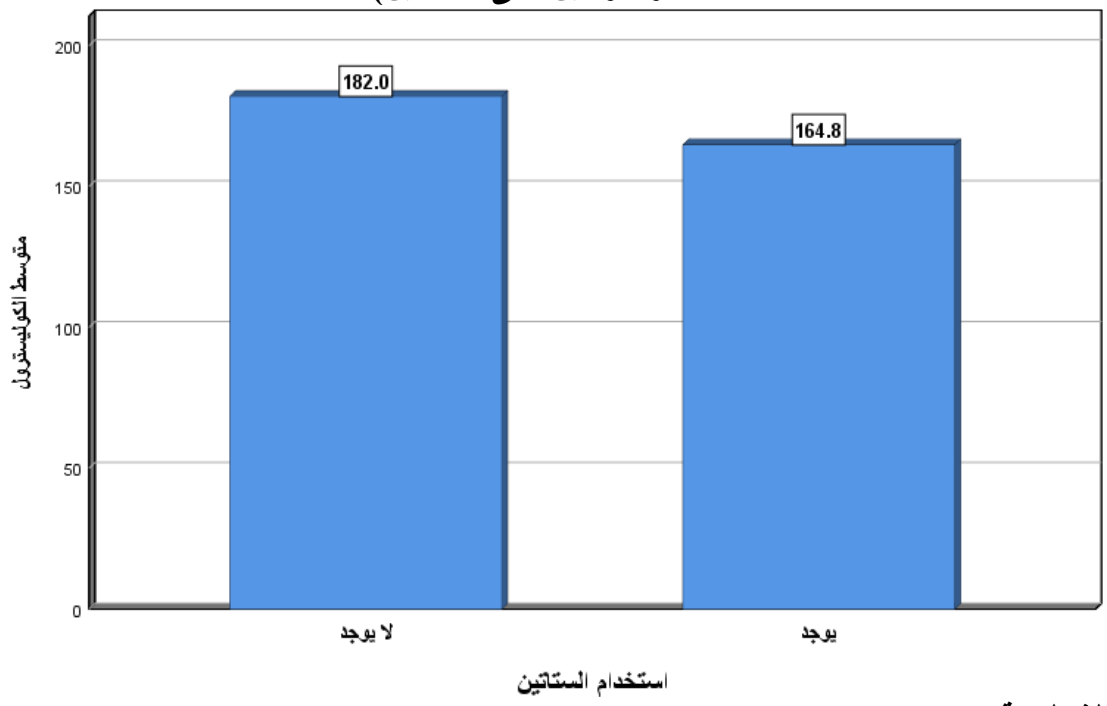
له دلالة إحصائية $(p - value < 0.05)$

تبين من الجدول السابق ما يلي:

- يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط الكوليسترول وLDL وTG بين مجموعتي المرضى (الموضوعين وغير الموضوعين على الستاتين) حيث أن $(t = 4.399, p = 0.000 < 0.05)$، $(t = 2.164, p = 0.033 < 0.05)$، $(t = 3.267, p = 0.002 < 0.05)$، ويتضح من الجدول أن هذا الفرق كان لصالح مجموعة المرضى الذين لم يستخدموا الستاتين في كل مقياس فقد بلغ المتوسط للكولسترول (182) مقابل (164.8) ولمقياس LDL (94) مقابل (87.7) و لمقياس TG (138) مقابل (119) لمجموعة المرضى الذين استخدموا الستاتين.

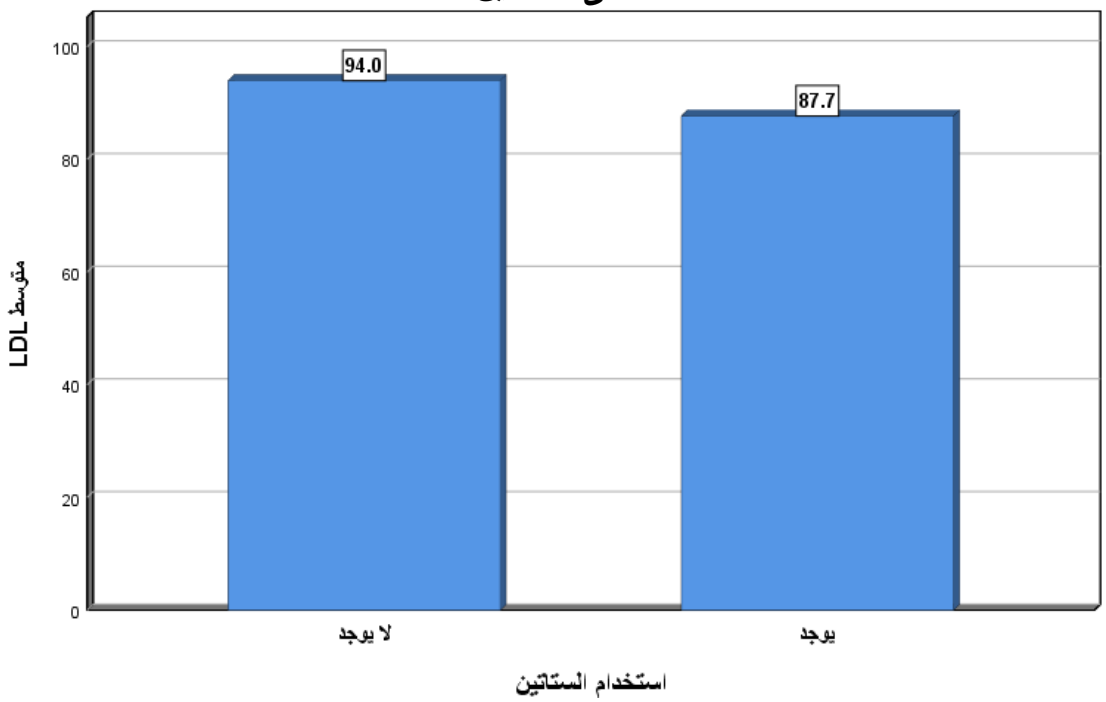
لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط HDL بين مجموعتي المرضى (الموضوعين وغير الموضوعين على الستاتين) $(t = 0.461, p = 0.646 > 0.05)$

التمثيل البياني بالأعمدة لمتوسط الكولسترول لمجموعتي المرضى (الموضوعين وغير الموضوعين على الستاتين)



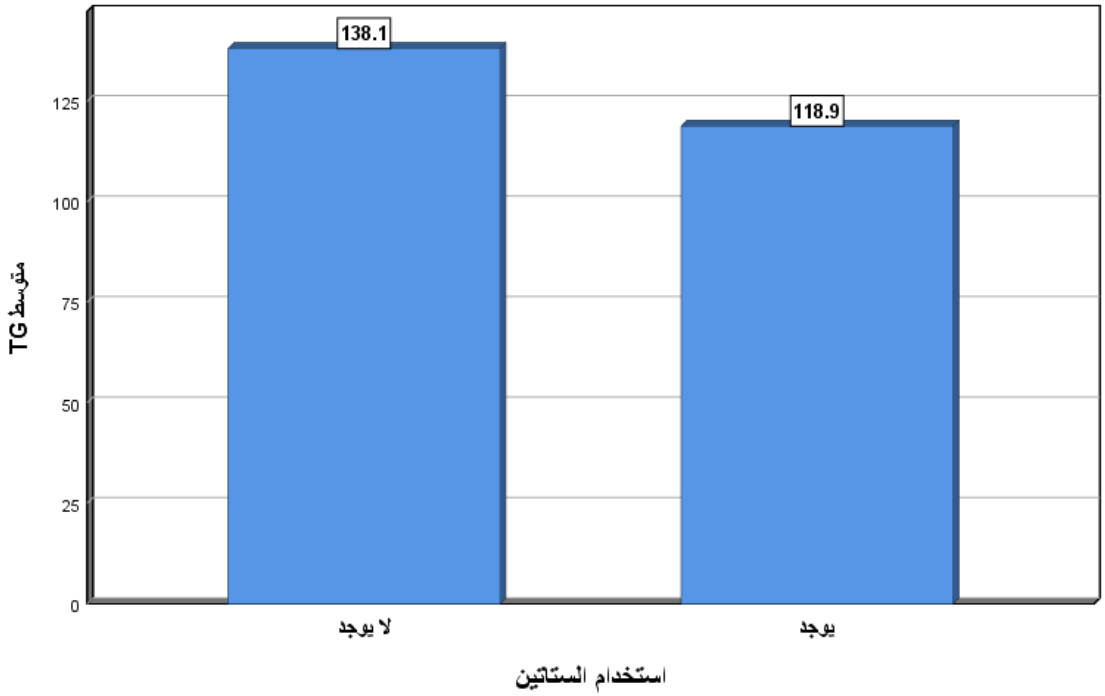
الشكل رقم (33)

التمثيل البياني بالأعمدة لمتوسط ال LDL لمجموعتي المرضى الموضوعين وغير الموضوعين على الستاتين



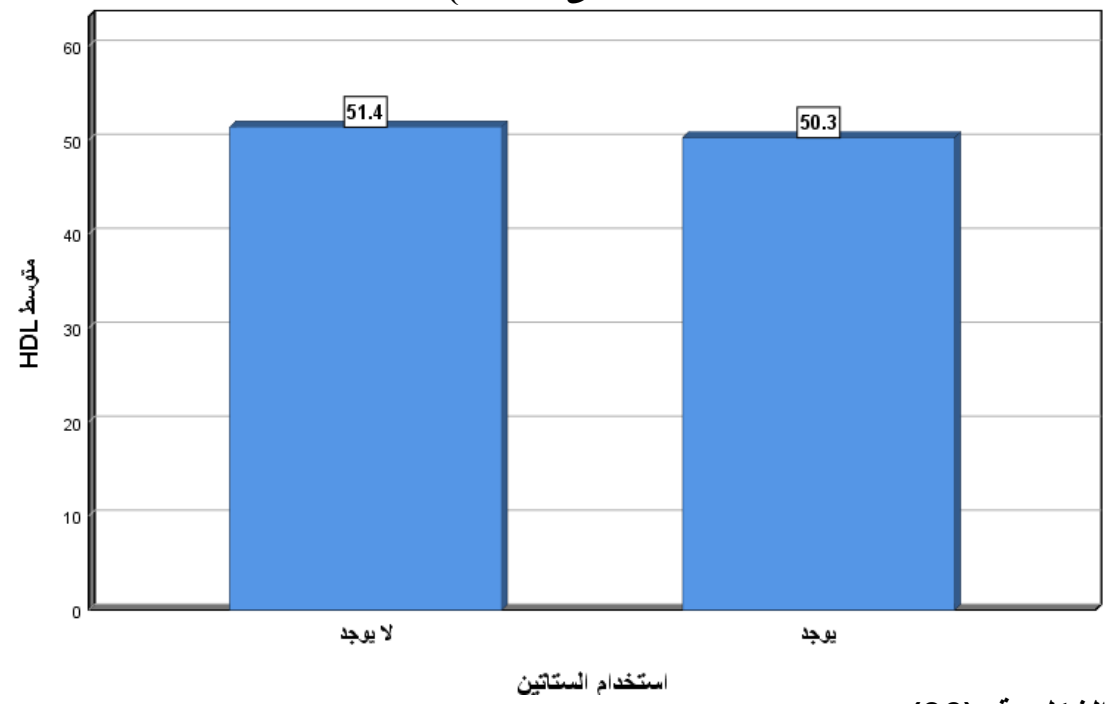
الشكل رقم (34)

التمثيل البياني بالأعمدة لمتوسط TG على مجموعتي المرضى (الموضوعين وغير الموضوعين على الستاتين)



الشكل رقم (35)

التمثيل البياني بالأعمدة لمتوسط HDL على مجموعتي المرضى (الموضوعين وغير الموضوعين على الستاتين)



الشكل رقم (36)

3- دراسة العلاقة الإحصائية بين استخدام وعدم استخدام الستاتين مع عوامل الخطورة:

جدول التوزع النسبي للمرضى حسب استخدام وعدم استخدام الستاتين مع عوامل الخطورة

P-value	T test	عدم استخدام الستاتين (n=77)	استخدام الستاتين (n=23)			
				عوامل الخطورة		
0.004*	-2.984	31	3	N	لا	ارتفاع التوتر الشرياني
		40.3%	13%	%		
0.004*	2.984	46	20	N	نعم	
		59.7%	87%	%		
0.019*	-2.486	68	14	N	لا	الإصابة بالسكري
		88.3%	60.9%	%		
0.019*	2.486	9	9	N	نعم	
		11.7%	39.1%	%		
0.012*	-2.694	64	12	N	لا	الإصابة بمرض قلبي
		83.1%	52.2%	%		
0.012*	2.694	13	11	N	نعم	
		16.9%	47.8%	%		
0.364	-0.911	76	22	N	لا	الإصابة بنزف سابق
		98.7%	95.7%	%		
0.364	0.911	1	1	N	نعم	
		1.3%	4.3%	%		
0.146	-1.497	71	18	N	لا	الإصابة باحشاء سابق
		92.2%	78.3%	%		
0.146	1.497	6	5	N	نعم	
		7.8%	21.7%	%		

يوجد دلالة إحصائية $(p - value \leq 0.05)$

يتبين من الجدول السابق ما يلي :

يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين استخدام الستاتين والإصابة بعوامل الخطورة (ارتفاع التوتر الشرياني، الإصابة بالسكري، الإصابة بمرض قلبي) وتكمن هذه العلاقة أنه وجد فروق ذات دلالة إحصائية بين نسبتي المرضى المستخدمين وغير المستخدمين للستاتين عند مجموعات المرضى الذين أصيبوا بعوامل خطورة (مجموعة المرضى المصابين بارتفاع توتر شرياني ومجموعة المرضى المصابين بالسكري ومجموعة المرضى المصابين بمرض قلبي) حيث $(t = 2.984, p.value = 0.004 < 0.05)$ $(t = 2.486, p.value = 0.019 < 0.05)$ $(t = 2.694, p.value = 0.012 < 0.05)$ على الترتيب.

وهذا الفرق كان لصالح مجموعة المرضى الذين استخدموا ستاتين ، وبالتالي يمكن القول بأن المرضى الذين عندهم عوامل خطورة سابقة كارتفاع في التوتر الشرياني أو إصابتهم بالسكري أو إصابتهم بمرض قلبي تناولوا ستاتين أكثر من غير المصابين.

-لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين استخدام وعدم استخدام الستاتين مع الإصابة وعدم الإصابة بعوامل الخطورة (الإصابة أو عدم الإصابة بنزف سابق، الإصابة أو عدم الإصابة باحتشاء سابق) حيث $(p.value > 0.05)$

4- دراسة العلاقة الإحصائية بين استخدام وعدم استخدام الستاتين مع مشعر رانكين:

لدراسة هذه العلاقة تم استخدام اختبار T ستودينت لتساوي النسب من خلال تطبيق إحصائية (t) وتوضيح التوزع النسبي أفراد عينة الدراسة، وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

جدول التوزع النسبي للمرضى حسب استخدام وعدم استخدام الستاتين ونتائج اختبار Chi-Square

					عدم استخدام الستاتين (n=77)	استخدام الستاتين (n=23)	t test	P-value
مشعر رانكين المعدل	جيد إنذار (R<=2)	N	18	3	-1.192	0.240		
		%	23.4%	13%				
	سيء إنذار (R>2)	N	59	20	1.192	0.240		
		%	76.6%	87%				
الوفاة	على قيد الحياة	N	62	17	-1.013	0.319		
		%	80.5%	73.9%				
	وفاة	N	15	6	1.013	0.319		
		%	19.5%	26.1%				
		%	11.7%	8.7%				

يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p-value \leq 0.05)$

يتبين من الجدول السابق ما يلي:

- عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين نسبتي المرضى المستخدمين وغير المستخدمين للستاتين لمجموعتي المرضى الذين كان مشعر رانكين عندهم (إنذار جيد) و(إنذار سيئ) حيث $(t=-1.192, p.value=0.240>0.05)$ و $(t=1.192, p.value=0.240>0.05)$ على الترتيب، وبالتالي يمكن القول أنه لا علاقة لاستخدام الستاتين بمشعر رانكين.
- عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين نسبتي المرضى المستخدمين وغير المستخدمين للستاتين لمجموعتي المرضى الذين كانوا على قيد الحياة والمرضى الذين توفوا حيث $(t=-1.013, p.value=0.319>0.05)$ و $(t=1.013, p.value=0.319>0.05)$ على الترتيب، وبالتالي يمكن القول أنه لا علاقة لاستخدام الستاتين ببقاء الإنسان على قيد الحياة أو وفاته.

ثانياً: دراسة المقارنة بين مجموعتي المرضى (منخفضي وغير منخفضي الكوليسترول) من حيث (مشعر رانكين، الوفيات):

لدراسة هذه العلاقة تم استخدام اختبار T ستودينت لتساوي النسب من خلال تطبيق إحصائية (t) وتوضيح التوزع النسبي أفراد عينة الدراسة، وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

جدول التوزع النسبي للمرضى حسب انخفاض أو عدم انخفاض الكولسترول مع كل من مشعر رانكين والوفيات ، ونتائج اختبار (t)

مشعر رانكين المعدل	جيد إنذار (R<=2)	N	9	8	5.205	0.066
		%	%21	%18		
	سيء إنذار (R>2)	N	33	40	5.102	0.071
		%	78%	81%		
الوفاة	قيد على الحياة	N	38	34	5.205-	0.000*
		%	90.4%	70.8%		
	وفاة	N	4	14	5.205	0.000*
		%	9.5%	29.6%		

P-value	t test	Chol <180 (n=48)	Chol >= 180 (n=42)

*يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value \leq 0.05)$

تبين من الجدول التالي :

- لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين انخفاض أو عدم انخفاض الكولسترول عند مجموعة المرضى الذين كان مشعر رانكين عندهم (إنذار جيد)
- وأيضاً تبين أنه لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين انخفاض أو عدم انخفاض الكولسترول عند مجموعة المرضى الذين كان مشعر رانكين عندهم (إنذار سيئ)
- يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين انخفاض أو عدم انخفاض الكولسترول عند مجموعة المرضى الذين كانوا على قيد الحياة حيث

$(t = -5.205, p.value = 0.000 < 0.05)$، وهذا الفرق كان لصالح مجموعة المرضى الذين ارتفع عندهم الكوليسترول (Cholestrol>=180) ، وأيضاً تبين أنه يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين انخفاض أو عدم انخفاض الكولسترول عند مجموعة المرضى الذين توفوا حيث $(t = 5.205, p.value = 0.000 < 0.05)$، وهذا الفرق كان لصالح مجموعة المرضى الذين انخفض عندهم الكوليسترول (Cholestrol<180) .

ثالثاً: دراسة المقارنة بين مجموعتي المرضى (منخفضي وغير منخفضي الـ LDL) من حيث (مشعر رانكين، الوفيات):

لدراسة هذه العلاقة تم استخدام اختبار T ستودينت لتساوي النسب من خلال تطبيق إحصائية (t) وتوضيح التوزع النسبي على أفراد عينة الدراسة، وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

جدول التوزع النسبي للمرضى حسب انخفاض أو عدم انخفاض الـ LDL مع كل من مشعر رانكين والوفيات ، ونتائج اختبار (t)

P-value	t test	LDL<90 (n=32)	LDL>=90 (n=58)			
0.466	0.731	5	11	N	جيد إنذار (R<=2)	مشعر رانكين المعدل
		15.9%	17.9%	%		
0.466	-0.731	27	47	N	سيء إنذار (R>2)	
		83%	81%	%		
0.000*	-5.303	21	53	N	قيد على الحياة	الوفاة
		65%	91.3%	%		
0.000*	5.303	11	5	N	وفاة	
		33%	8.6%	%		

*يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value \leq 0.05)$

تبين من الجدول التالي ما يلي :

- عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين انخفاض أو عدم انخفاض الـ LDL لمجموعتي المرضى الذين كان مشعر رانكين عندهم (إنذار جيد) و(إنذار سيئ) حيث $(t = 0.731, p.value = 0.466 > 0.05)$

  $(t = -0.731, p.value = 0.466 > 0.05)$ على الترتيب

- وبالتالي يمكن القول أنه لا علاقة لانخفاض أو ارتفاع الـ LDL بمشعر رانكين.

- يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين انخفاض أو عدم انخفاض الـ LDL عند مجموعة المرضى الذين كانوا على قيد الحياة حيث $(t = -5.303, p.value = 0.000 < 0.05)$، وهذا الفرق كان لصالح مجموعة المرضى الذين ارتفع عندهم الـ LDL (LDL>=90) ، وأيضاً تبين أنه يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين انخفاض أو عدم انخفاض الـ LDL عند مجموعة المرضى الذين توفوا حيث $(t = 5.303, p.value = 0.000 < 0.05)$، وهذا الفرق كان لصالح مجموعة المرضى الذين انخفض عندهم الكوليسترول (LDL<90)

المناقشة:

إلى الآن ما زالت نسبة حدوث النزوف داخل القحف ومراضته ووفياته ثابتة حتى بالدول المتطورة مع انخفاض نسبة حدوث النزوف المرتبطة بارتفاع التوتر الشرياني وزيادة تلك المرتبطة بمضادات التخثر.

ولا تزال الوفيات المرتبطة بالنزوف مرتفعة عالميا حيث تبلغ بشكل وسطي 40% خلال الشهر الأول بعد الحادث النزفي.

معظم الدراسات الوبائية أثبتت أن ارتفاع التوتر الشرياني كان وما زال السبب الأساسي للنزوف الدماغية على الرغم من تطور سبل ضبط الضغط الشرياني عبر العقود.

إن تدهور الفحص العصبي للمريض بعد قبوله مرتبط بتوسع حجم النزف خاصة عند المرضى مخفضي الشحوم.

وأثبتت هذه الدراسة أن المرضى منخفضي ال LDL-CHO لديهم نزف دماغي أكثر شدة ولهذه الفئة نسبة وفيات أعلى.

ولكن فشلت هذه الدراسة في إيجاد علاقة مباشرة لاستخدام الستاتين مع زيادة معدل الوفيات.

لم يعد مستوى ال LDL هو هدف العلاج لفرط الشحوم في المرضى المعرضين لخطورة عالية لتطور نزوف داخل القحف وذلك حسب المبادئ التوجيهية لجمعية القلب الأمريكية.

إن استخدام العقاقير المخفضة للشحوم يزداد بمرور الزمن بالرغم من التحذيرات التي تشير إلى ارتباط هذه الأدوية بزيادة خطورة الإصابة بالنزوف الدماغية.

وبالمقابل بعض التقارير أشارت إلى أن هذه الأدوية قد تخفض الوفيات والعجز الناتج عن النزوف.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

عالميا أجري الكثير من الأبحاث التي درست العلاقة بين استخدام الستاتينات و الإنذار السيئ للنزوف الدماغية مثل (Lei 2014-Goldstein 2007-amarenco2006) ومعظم الدراسات هذه فشلت في إيجاد علاقة مشتركة باستثناء Goldstein .

ودراسات أخرى أكدت على العلاقة بين الشحوم المنخفضة في المصل وارتفاع معدل الوفيات بين مرضى النزوف ونذكر من هذه الدراسات (wang 2013-suzuki 2010 Zhang2012) وخرجت هذه الدراسات بوجود علاقة بين المستوى المنخفض للشحوم وسوء الإنذار لدى مرضى النزوف.

بعض الدراسات المذكورة في الأدب الطبي كالدراسة اليابانية التي أجريت في مجمع العلوم والتكنولوجيا الياباني عام 2011 أشارت إلى أن استخدام الستاتينات مع مستوى كوليسترول كلي أقل من 150 ملغ/دل ارتبط بشكل واضح بانذار سيء وبنسبة عقابيل دائمة مرتفعة لذا أكد الخبراء على ضرورة مراقبة مستوى الشحوم بشكل حثيث عند المرضى مستخدمي الستاتينات.

في مراجعة منهجية أخرى تم نشرها بمجلة هولندية طبية بعام 2015 طرحت سؤال بحثي وهو هل الستاتينات آمنة لدى مرضى النزوف الدماغية ؟ وكانت الإجابة على ذلك أنه لا يمكن استبعاد احتمال أن يزيد استخدام العقاقير المخفضة للكوليسترول من خطر الإصابة بالنزوف الدماغية ولكن هذا الأمر له أهمية سريرية فقط لدى المرضى الذين لديهم سوابق نزف دماغي,ولم تلزم التوصيات في هذه المراجعة إيقاف الستاتينات مباشرة لدى المرضى بعد حدوث النزف ويتخذ قرار المتابعة على الستاتين أو إيقافه بناءاً على عوامل الخطورة لحدوث سكتات احتشائية وعلى الخطر التقديري لحدوث النزيف المتكرر.

ويظهر الجدول التالي مقارنة بين دراستنا ودراسة فنلندية أجريت في هلنسكي (درست تأثير الاستخدام السابق للستاتينات ومستوى شحوم المصل على الإنذار السريري للنزوف الدماغية).

	هذه الدراسة	**الدراسة الفنلندية**
تعدد المراكز	مركزين	مركز واحد
عدد المرضى	100 مريض	964 مريض
الفرق بين الدراستين من حيث متوسط العمر	العمر الوسطي 68 سنة	العمر الوسطي 65 سنة
الفرق بين الدراستين من حيث متوسط جنس المرضى	الذكور 65 مريض (65%) الاناث 35 مريضة (35%)	الذكور 550 مريض (57%) الاناث 414 مريضة (43%)
الفرق بين الدراستين من حيث وجود ارتفاع التوتر الشرياني	وجود ارتفاع توتر شرياني عند 66 مريض (66%)	وجود ارتفاع توتر شرياني عند 614 مريض (64%)
الفرق بين الدراستين من حيث وجود الداء السكري	وجود داء سكري عند 18 مريض (18%)	وجود الداء السكري عند 131 (14%)

الفرق بين الدراستين من حيث عدد المرضى مع سوابق نزف دماغي	المرضى المصابين سابقا بنزف دماغي 2 مريض (2%)	المرضى المصابين سابقا بنزف دماغي 33 مريض (3.5%)
الفرق بين الدراستين من حيث عدد المرضى الموضوعين على الستاتين سابقا	المرضى الموضوعين على الستاتين 23 مريض (23%)	المرضى الموضوعين على الستاتين 187 مريض (19%)
الفرق بين الدراستين من حيث عدد المرضى مع سوابق احتشاء دماغي أو نشبة اقفارية عابرة	عدد المرضى مع سوابق حادث اقفاري 11 مريض (11%)	عدد المرضى مع سوابق حادث اقفاري 122 مريض (13%)
الفرق بين الدراستين من حيث توزع مكان النزف	النزف العميق 47 مريض (47%) النزف الفصي 34 مريض (34%) النزف ضمن البطينات 19 مريض (19%)	النزف العميق 415 مريض (44%) النزف الفصي 367 مريض (38%) النزف ضمن البطينات 138 مريض (18%)

الفرق بين الدراستين من حيث متوسط عيار الكوليسترول	متوسط عيار الكوليسترول 170(±35)	متوسط عيار الكوليسترول 155(±35)
الفرق بين الدراستين من حيث متوسط عيار ال LDL	متوسط عيار ال LDL 90 (±40)	متوسط عيار ال LDL 82 (±40)
الفرق بين الدراستين من حيث نسبة المرضى ذوو الإنذار الجيد MRSd <=2	نسبة المرضى ذوو الإنذار الجيد 21%	نسبة المرضى ذوو الإنذار الجيد 19%
الفرق بين الدراستين من حيث معدل الوفيات	معدل الوفيات 21%	معدل الوفيات 24%
الفرق بين الدراستين من حيث النتائج (علاقة الستاتين بسوء الإنذار)	المرضى ذوو الإنذار الجيد من مستخدمي الستاتين:13% المرضى ذوو الإنذار الجيد من غير مستخدمي الستاتين:23%	المرضى ذوو الإنذار الجيد من مستخدمي الستاتين:17% المرضى ذوو الإنذار الجيد من غير مستخدمي الستاتين:19%

الفرق بين الدراستين من حيث النتائج (علاقة الستاتين بمعدل الوفيات)	معدل الوفيات بين مستخدمي الستاتين:26% معدل الوفيات بين غير مستخدمي الستاتين:19%	معدل الوفيات بين مستخدمي الستاتين:23% معدل الوفيات بين غير مستخدمي الستاتين:24%
الفرق بين الدراستين من حيث النتائج (علاقة انخفاض الكوليسترول بالإنذار)	نسبة المرضى ذوو الإنذار الجيد بين المرضى منخفضي الكوليسترول :18% نسبة المرضى ذوو الإنذار الجيد بين المرضى مرتفعي الكوليسترول:21%	نسبة المرضى ذوو الإنذار الجيد بين المرضى منخفضي الكوليسترول :21% نسبة المرضى ذوو الإنذار الجيد بين المرضى مرتفعي الكوليسترول:30%
الفرق بين الدراستين من حيث النتائج (علاقة انخفاض الكوليسترول بمعدل الوفيات)	معدل الوفيات بين المرضى منخفضي الكوليسترول:29.6% معدل الوفيات بين المرضى مرتفعي الكوليسترول:9.5%	معدل الوفيات بين المرضى منخفضي الكوليسترول:9.1% معدل الوفيات بين المرضى مرتفعي الكوليسترول:4.4%
الفرق بين الدراستين من حيث النتائج (علاقة انخفاض LDL بالإنذار)	نسبة المرضى ذوو الإنذار الجيد بين المرضى منخفضي LDL :15.9% نسبة المرضى ذوو الإنذار الجيد بين المرضى مرتفعي LDL:17.9%	نسبة المرضى ذوو الإنذار الجيد بين المرضى منخفضي LDL :24% نسبة المرضى ذوو الإنذار الجيد بين المرضى مرتفعي LDL:31%
الفرق بين الدراستين من حيث النتائج (علاقة انخفاض LDL بمعدل الوفيات)	معدل الوفيات بين المرضى منخفضي LDL:33% معدل الوفيات بين المرضى مرتفعي LDL:8.3%	معدل الوفيات بين المرضى منخفضي LDL:9% معدل الوفيات بين المرضى مرتفعي LDL:3.4%

ملخص الدراسة:

دراستنا شملت 100 مريض 23 منهم عرف أنهم من مستخدمي الستاتينات والباقي لم يستخدموا الستاتينات في الفترة السابقة لحدوث النزف الدماغي كما تم سحب عينات دموية لقياس مستوى الشحوم في المصل ل 90 مريض من مجموعة مرضى الدراسة بعض المرضى توفوا وبعضهم تخرج على مسؤوليته الشخصية قبل أن يتم سحب عينة من المصل لقياس تركيز الشحوم.

- نسبة مستخدمي الستاتين 23% لوحظ أن متوسط أعمارهم أكبر مقارنة بالمرضى الغير موضوعين على الستاتينات ولديهم عوامل خطورة وعائية أكثر ومعظمهم لديهم مشعر رانكين المعدل أكثر من نقطتين عند القبول ولكن عند الخروج من المشفى لم يكن هناك فرق إحصائي هام بين المجموعتين من حيث الإنذار ومن حيث معدل الوفيات .
- لوحظ أن المرضى منخفضي الشحوم متوسط أعمارهم أكبر مقارنة بالمرضى ذوو الشحوم الطبيعية أو المرتفعة (متوسط العمر "69" مقابل "62")
- كما لوحظ أن نسبة الوفيات ضمن المشفى للمرضى منخفضي الشحوم أعلى مقارنة بنظرائهم (29.6 % مقابل 9.5%) للكوليسترول الكلي و (33% مقابل 8.6%) لل LDL
- انخفاض الشحوم (CHO-LDL) ارتبط بمعدل وفيات أعلى مقارنة بالمرضى الذين لديهم معدل شحوم سوي أو مرتفع.

في دراستنا لم نستطع أن نثبت أن استخدام الستاتينات ارتبط بنتائج أسوأ أو سبب زيادة في معدل الوفيات على الرغم من أن انخفاض الشحوم ارتبط بمعدل وفيات أعلى وقد يكون السبب المطاوعة غير الجيدة من قبل المرضى أو أن العلاج غير مناسب أو بجرعة غير كافية أو أن فترة العلاج قصيرة.

حيث أنه لم يلاحظ فرق كبير بتراكيز الشحوم في المصل بين المجموعتين.

أو أن الخصائص الأخرى للستاتينات المضادة للالتهاب والمثبتة للعصائد وغيرها كان لها دور في التخفيف من الآثار السلبية لانخفاض الشحوم المسبب بها.

على الرغم من الدراسات العديدة في هذا السياق ,ولكن فشل معظمها في اعتبار الستاتينات عامل خطورة لحدوث النزوف أو عامل انذارسيئ للنزوف وعلى النقيض من ذلك بعضها اعتبر أن الستاتينات قد تخفض العجز والوفيات الناتجة عن النزوف.

كما أنه في بعض الأحيان لا يمكن الاستغناء عن الستاتينات عندما ترجّح كفة الفائدة على الخطر فبعض مرضى النزوف أو ذوو الخطورة لتطور نزف لديهم عوامل خطورة وعائية لتطور سكتات احتشائية وهنا لا بد من استخدام الستاتينات .

- لا بد من تجنب تخفيض الشحوم عند المرضى الذين لديهم خطورة عالية لتطور نزف دماغي مثل مرضى اعتلال الأوعية النشواني حيث لوحظ في عدة دراسات أن معدل البقيا عند هؤلاء المرضى أعلى عند تجنب استخدام الستاتينات.
- إن انخفاض الشحوم مؤشر لسوء الإنذار .

و ذلك لأن انخفاض الشحوم يخفض من مقاومة جدار الوعاء للتمزق وذلك لأن الشحوم تدخل في التركيب الطبيعي للغشاء الخلوي للخلايا البطانية لجدار الأوعية.

محددات الدراسة:

- **بعض المرضى من ذوو النزوف عالية الخطورة توفوا قبل أن يتم سحب عينات ومعرفة عيار الشحوم ضمن المصل.**
- **عدد مرضى الدراسة قليل نسبياً.**

التوصيات :

- **تجنب التخفيض الهجومي للشحوم خاصة لدى المسنين .**
- **الحذر من إعطاء الستاتينات للمرضى بشكل عشوائي دون استطباب.**
- **لم يعد مستوى ال LDL هو هدف العلاج لفرط الشحوم في المرضى المعرضين لخطورة عالية لتطور نزوف داخل القحف.**
- **لا يمكن الاستغناء عن الستاتينات عندما ترجح كفة الفائدة على الخطر فبعض مرضى النزوف أو ذوو الخطورة لتطور نزف لديهم عوامل خطورة وعائية لتطور سكتات احتشائية.**
- **إجراء دراسات أوسع على الستاتينات لتحديد آلية عملها بدقة عند مرضى النزوف.**

المراجع :

1 Adams and Victor's PRINCIPLES OF NEUROLOGYTENTH EDITION

2 Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. N Engl J Med 2000; 343:1826.

3 Yoon BW, Bae HJ, Hong KS, et al. Phenylpropanolamine contained in cold remedies and risk of hemorrhagic stroke. Neurology 2007; 68:146.

4 Beslow LA, Licht DJ, Smith SE, et al. Predictors of outcome in childhood intracerebral hemorrhage: a prospective consecutive cohort study. Stroke 2010; 41:313.

5 Folsom AR, Yatsuya H, Mosley TH Jr, et al. Risk of intraparenchymal hemorrhage with magnetic resonance imaging-defined leukoaraiosis and brain infarcts. Ann Neurol 2012; 71:552.

6 Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, et al. MR of cerebral abnormalities concomitant with primary intracerebral hematomas. AJNR Am J Neuroradiol 1996; 17:573.

7 Cheng AL, Batool S, McCreary CR, et al. Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds. Stroke 2013; 44:2782.

8 Bradley’s Neurology in Clinical Practice SEVENTH EDITION Intracerebral Hemorrhage

9 Martini SR, Flaherty ML, Brown WM, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage differ according to hemorrhage location. Neurology 2012; 79:2275.

10 Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. Neurology 2006; 66:1175.

11 van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2010; 9:167.

12 Franke CL, van Swieten JC, Algra A, van Gijn J. Prognostic factors in patients with intracerebral haematoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55:653

13 Wilson JL, Hareendran A, Grant M, et al. (2002). "mproving the Assessment of Outcomes in Stroke: Use of a Structured interview to Assign Grades on the Modified Rankin Scale". Stroke. 33 (9) 2243-2246. doi: 10.1161/01.STR.0000027437.22450.BD. PMID 12215594

14 Rodriguez-Luna D, Rubiera M, Ribo M, et al. Ultraearly hematoma growth predicts poor outcome after acute intracerebral hemorrhage. Neurology 2011; 77:1599.

15 Staykov D, Volbers B, Wagner I, et al. Prognostic significance of third ventricle blood volume in intracerebral haemorrhage with severe ventricular involvement. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82:1260.

16 Maas MB, Nemeth AJ, Rosenberg NF, et al. Subarachnoid extension of primary intracerebral hemorrhage is associated with poor outcomes. Stroke 2013; 44:653.

17 Leira R, Dávalos A, Silva Y, et al. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. Neurology 2004; 63:461.

18 Cucchiara B, Messe S, Sansing L, et al. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. Stroke 2008; 39:2993.

19 National Institute of Heaith, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke Scale. https://www.ninds.nih.gov/sites/defaulUfles/NIH_Stroke_Scale_Bo_okle

20 Di Napoli M, Godoy DA, Campi V, et al. C-reactive protein level measurement improves mortality prediction when added to the spontaneous intracerebral hemorrhage score. Stroke 2011; 42:1230.

21 Hanger HC, Wilkinson TJ, Fayez-Iskander N, Sainsbury R. The risk of recurrent stroke after intracerebral haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78:836.

22 Huhtakangas J, Löppönen P, Tetri S, et al. Predictors for recurrent primary intracerebral hemorrhage: a retrospective population-based study. Stroke 2013; 44:585.

23 Delgado Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, et al. Systematic characterization of the computed tomography angiography spot sign in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk for hematoma expansion: the spot sign score. Stroke 2009; 40:2994.

24 Li N, Wang Y, Wang W, et al. Contrast extravasation on computed tomography angiography predicts clinical outcome in primary intracerebral hemorrhage: a prospective study of 139 cases. Stroke 2011; 42:3441.

25 Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. Science 2001; 292:1160.

26 Larsen ML, Illingworth DR. Drug treatment of dyslipoproteinemia. Med Clin North Am 1994; 78:225.

27 The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA 1984; 251:365.

28 28.Pezzini A, Del Zotto E, Volonghi I, et al. New insights into the pleiotropic effects of statins for stroke prevention. Mini Rev Med Chem 2009;9(7):794Ÿ804.

29 Statin and ich new meta analysis-medscape -may 04,2020.

30 Laufs,gertz K,huang et al. Atorvastatin upregulates type 3 nitric oxide synthase in thrombocyte decreases platelet activation and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice .stroke 2000:31:2442-2449