



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

دراسة عوامل خطورة الحوادث الوعائية الدماغية الاحتشائية و النزفية

Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الباطنة

رئاسة القسم

بإشراف الأستاذ الدكتور :

الأستاذ المساعد الدكتور:

غسان حمزة

رائد أبو حرب

إعداد : د. حسام حميدلي

الفهرس

5.....	تعريف النشبة الدماغية
7-6.....	وبائيات النشبات
11-7.....	الآلية المرضية للنشبات
25-11.....	تقييم مريض النشبة الدماغية وعلاجه
36-25.....	عوامل خطورة النشبات الدماغية
58-37.....	القسم العملي
67-59.....	المراجع

القسم الأول : القسم النظري :

تعريف النشبة الدماغية ☒

وبائيات النشبات ☒

الآلية المرضية للنشبات ☒

تقييم النشبة الدماغية وعلاجه ☒

عوامل خطورة النشبات الدماغية ☒

✕ تعريف النشبة الدماغية :

تعرف النشبة بأنها تطور سريع لإضطراب عصبي بؤري أو معمم في الوظيفة الدماغية يدوم أكثر من 24 ساعة , بغياب سبب واضح غير المنشأ الوعائي¹ . يدعم هذا التعريف بالموجودات الشعاعية ولكن حتى بوجود التقنيات الشعاعية المتقدمة فإن التشخيص يعتمد على العلامات السريرية¹ . لذلك , فإننا بحاجة لتعريف دقيق للعلامات السريرية .

- تعاريف منظمة الصحة العالمية¹:

علامات بؤرية محددة :

- ✓ اضطراب حركي أحادي أو ثنائي الجانب
- ✓ اضطراب حسي أحادي أو ثنائي الجانب
- ✓ حبسة كلامية
- ✓ عمى شقي
- ✓ عسرة بلع حادة
- ✓ لأدائية حادة
- ✓ رنج حاد
- ✓ اضطراب فهم حاد

علامات سريرية لا تعد اضطرابات بؤرية :

- ✓ دوار , دوام
- ✓ صداع موضع
- ✓ تشوش رؤيا بالعينين
- ✓ عسرة تصوير
- ✓ اضطراب استعرافي
- ✓ اضطراب بالوعي
- ✓ اختلاجات

(هذه العلامات غير نوعية للنشبة لذلك لا يمكن القبول بها كدليل أكيد على حدوث نشبة) .

❏ وبائيات النشبات :

يصاب حوالي 795000 شخص بالنشبة الدماغية كل سنة حول العالم . تحدث النشبة للمرة الأولى عند 61000 شخص تقريبا وتكون معاودة عند 185000 شخص ⁶.

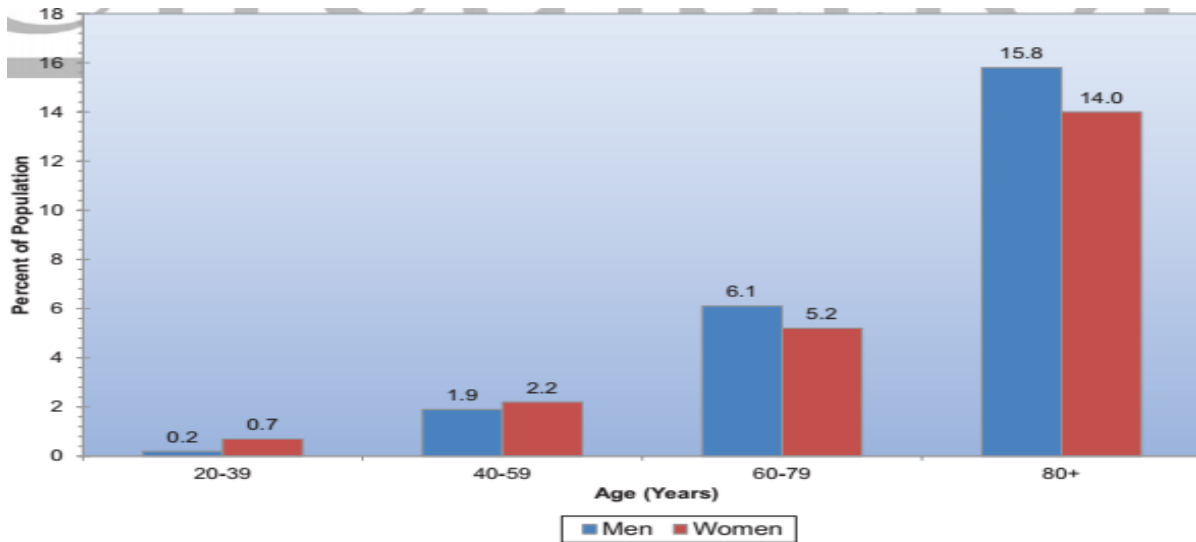
تبين وفق آخر الاحصائيات العالمية أن 87% من النشبات سببها احتشائي , و 10% سببها نزفي , بينما 3% سببها نزف تحت العنكبوت .

تبين بالاعتماد على البيانات المأخوذة من (Behavioral Risk Factor Surveillance System) (BRFSS) و (Centers for Disease Control and Prevention) (CDC) لعام 2013, أن 2.7% من الرجال و 2.7% من النساء بعمر أكثر من 18 سنة لديهم قصة نشبة دماغية , 2.5% من البيض غير اللاتينيين , 4% من السود غير اللاتينيين , 1.3% من الآسيويين , 2.3% من اللاتينيين , 4.6% من الهنود الأمريكيين / سكان الاسكا الأصليين , و 4.6% من الأجناس الأخرى لديهم قصة نشبة دماغية ². أظهرت البيانات المأخوذة من (BRFSS) أن معدل وقوع النشبات في الفترة بين 2006-2010 لم يتغير . معدل وقوع النشبات الدماغية كان الأعلى عند كبار السن , السود والأشخاص ذوو المستوى التعليمي المنخفض ³.

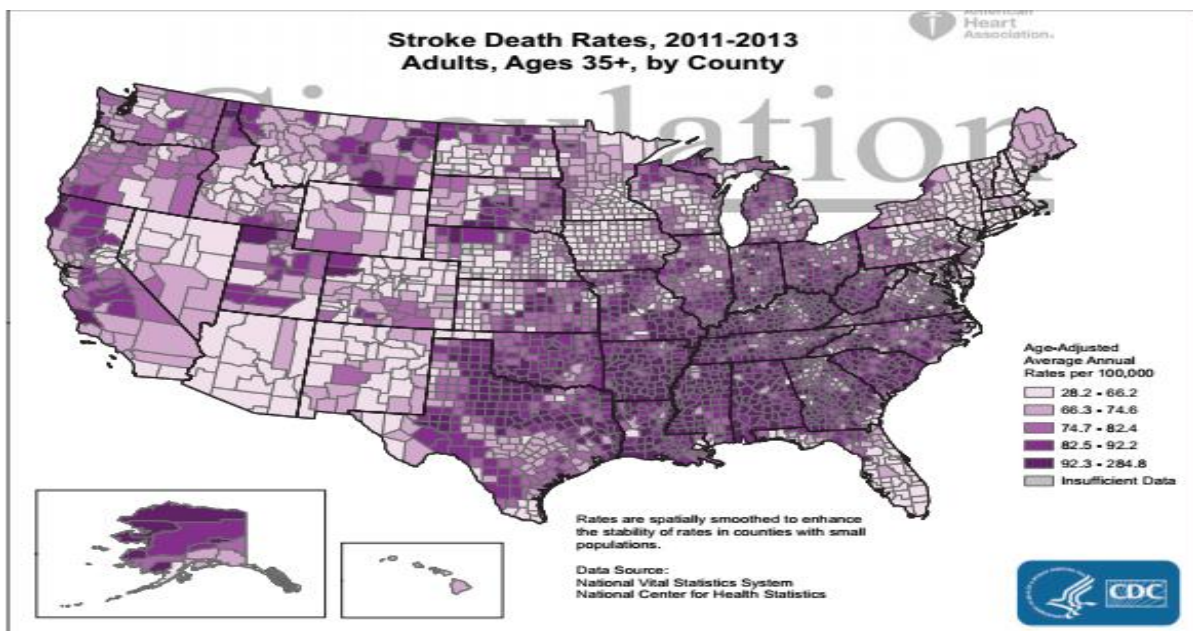
بالاعتماد على دراسة حشدية عالمية ضمت 18462 مشترك , تبين أن 17.8% من الأشخاص بعمر أكثر من 45 سنة اشتكو من عرض واحد على الأقل من أعراض النشبة الدماغية . كانت الأعراض واضحة عند السود أكثر من البيض , وعند الأشخاص ذوو التعليم المنخفض , وعند الأشخاص الغير واعين لحالتهم الصحية ⁴.

تدل التوقعات أنه بحلول 2030 , فإن 3.4 مليون شخص بعمر أكثر أو يساوي 18 سنة سيصابون بالنشبة الدماغية , أي زيادة في حدوث النشبات (prevalence) بمقدار 20.5% مقارنة مع سنة 2012. أعلى زيادة (29%) ستكون عند الذكور اللاتينيين ⁵.

تعتبر معدلات وقوع النشبات الدماغية المتعلقة بالعمر (Age-specific incidence rates) عند الإناث أدنى منها عند الذكور في الأعمار المتوسطة , ولكن يضيق هذا الفرق مع التقدم بالعمر لتصبح معدلات الوقوع متساوية تقريبا في الأعمار الكبيرة ⁷⁻⁹. توضح الأشكال التالية بعض الإحصائيات عن معدلات حدوث النشبات الدماغية والوفيات الناجمة عنها في الولايات المتحدة الأمريكية .



الشكل (1) يوضح نسب حدوث (prevalence) النشبات الدماغية حسب العمر والجنس في الفترة بين 2009-2012 حسب (National Health and Nutrition Examination Survey). المصدر: National Center for Health Statistics and National Heart, Lung, and Blood Institute



الشكل (2) يوضح معدلات الوفيات الناجمة عن النشبات الدماغية في الفترة بين 2011 و 2013 عند البالغين بعمر أكثر من 35 سنة , حسب المقاطعة في الولايات المتحدة الأمريكية. المصدر : National Vital Statistics System and National Center for Health Statistics.

❏ الآلية المرضية للنشبات الدماغية :

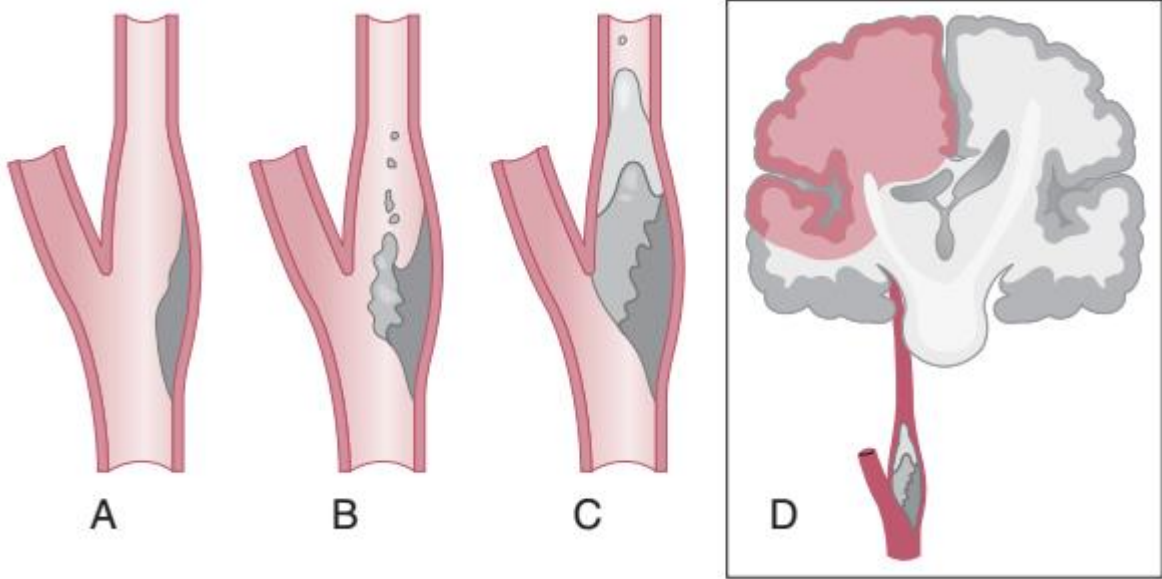
تصنف النشبات الدماغية الى نوعين رئيسيين :

- الاحتشاء الدماغى وله ثلاث أسباب رئيسية : الخثار (thrombosis) – الصمة (embolism) – نقص الإرواء الجهازى (decreased systemic perfusion) .
- النزف الدماغى وأسبابه : النزف تحت العنكبوت -النزف المستبطن داخل الدماغ –النزف فوق الجافية – النزف تحت الجافية .

وسنتكلم بالتفصيل عن كل سبب من هذه الأسباب من الناحية التشريحية المرضية

❖ الخثار (thrombosis) :

يعرف الخثار بأنه انسداد موضع فى واحد أو أكثر من الأوعية الدموية يؤدي إلى نقص التدفق الدموي عبره . تضيق أو تنسد لمعة الوعاء بسبب تبدل فى بنية الجدار الوعائى وتشكل خثرة فيه . أشيع نمط لإمراضية الوعاء الدموي هو التصلب العصيدي , والذي يحدث فيه فرط فى نمو النسيج العضلي والفيبريني فى طبقة تحت البطانة , وتشكل المواد الدسمة اللويحة التى تضيق لمعة الوعاء . وبعد ذلك , تلتصق الصفائح على اللويحة المتشكلة وتشكل الراصات التى يترسب عليها الفيبرين والثرومبين ¹⁰⁻¹¹ . يبين الشكل (3) تشكل الخثرة فى الشريان السباتى فى العنق ثم إنسداده وانطلاق صمة لداخل الدماغ مسببة احتشاء دماغى . يصيب التصلب العصيدي الشرايين داخل وخارج القحف بشكل رئيسي ¹²⁻¹³ . عادة , تتشكل الخثرة داخل لمعة الشريان بسبب اضطرابات دموية مثل احمرار الدم , كثرة الصفائح , أو خثار جهازى معمم . تتضرر الشرايين الثاقبة الدماغية والشريينات الدماغية بسبب ارتفاع التوتر الشرياني أكثر من تضررها بسبب التصلب العصيدي ¹⁴⁻¹⁵ . حيث أن زيادة الشد على الشريين تؤدي إلى فرط نمو الطبقة الوسطى وترسب مواد فيبرينية داخل جدار الوعاء , مما يؤدي لتضيق لمعة الوعاء التى هي بالأساس صغيرة . الخثرات العصيدية , يمكن أن تؤدي لإنسداد لمعة الشرايين الثاقبة .

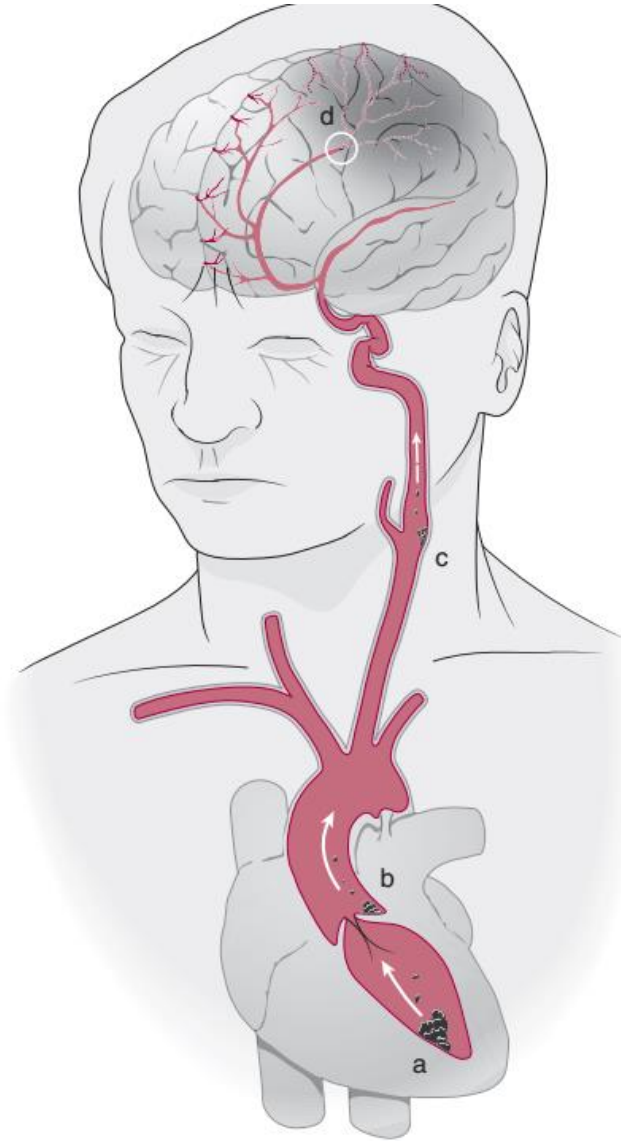


الشكل (3)

Internal carotid artery atherosclerotic lesions: (A) plaque; (B) plaque with platelet-fibrin emboli; (C) plaque with occlusive thrombus; (D) recent ischemic cerebral infarct due to embolization of the internal carotid artery thrombus.

❖ الصمة (embolism) :

تنطلق الصمات من أماكن تشكل الخثرات لتستقر في أحد الأوعية الدموية وتؤدي لإنسدادها . يمكن أن يكون الانسداد عابر أو يستمر لساعات أو أيام . أشيع الأماكن التي تنطلق منها الصمات هي القلب , والشرايين الكبيرة مثل الشريان الأبهر , الشريان السباتي , والشرايين الفخرية . يوضح الشكل (4) المصادر الشائعة للصمات الدماغية . تتضمن المصادر القلبية للصمات : الصمامات القلبية و الخثرات و الأورام في الأجواف الأذينية والبطينية في القلب ¹⁹ . تتكون الصمات الشريانية – الشريانية من الخثرات , نضائد الصفائح , و الشداف الخثرية المنطلقة من الأوعية الدانية ²⁰ . تصل الصمات المتشكلة في الدوران الوريدي إلى الدماغ عن طريق التشوهات القلبية مثل الفتحة بين الأذنتين و بقاء الثقبة البيضوية وتسمى عندها الصمات العجائبية ²¹ . يمكن أيضا للهواء , الدهن , الجراثيم , الأجسام الأجنبية , والخلايا الورمية أن تدخل الدوران الدموي مشكلة صمة تنطلق إلى الشرايين الدماغية ²² .



الشكل (4)

Examples of potential sources of embolism: (a) cardiac mural thrombus; (b) vegetations on heart valve; (c) emboli from carotid plaque. (d) shows infarcted cortex in area supplied by terminal middle cerebral artery due to embolism.

❖ **نقص الإرواء الجهازى (decreased systemic perfusion):**

يحدث نقص التدفق الدموي للدماغ بسبب هبوط الضغط الشرياني . أشيع أسباب نقص التدفق الدموي , قصور القلب (بسبب احتشاء العضلة القلبية أو اللانظميات) و هبوط الضغط الجهازى (نتيجة خسارة الدم أو خسارة السوائل) . وبالتالي فإن نقص التروية الدماغية يكون معم وبالجنتين . نقص التروية أشد ما

يكون في المنطقة الحدية (border zone) أو ما يسمى منطقة الفصل (watershed region) في المناطق التي ترونها الشرايين الكبيرة²⁴⁻²³.

❖ النزف الدماغي :

تقسم الآليات المسؤولة عن النزف الدماغي إلى أربع أقسام : النزف داخل الدماغ –النزف تحت العنكبوت –النزف فوق الجافية –النزف تحت الجافية . سنتكلم فقط عن النزف داخل الدماغ باعتباره موضوع الدراسة

✓ النزف داخل الدماغ (intracerebral hemorrhage):

يعرف بأنه النزف المباشر داخل المادة الدماغية . عادة يكون السبب فرط التوتر الشرياني الذي يؤدي إلى تسرب الدم من الشريانات الدماغية الصغيرة إلى داخل المادة الدماغية²⁸⁻²⁷ . هناك أسباب أخرى للنزف داخل الدماغ : المميعات الدموية , الأدوية , التشوهات الوعائية و اعتلالات الأوعية (اعتلال الأوعية النشواني) . يحدث النزف عادة في مناطق محددة من الدماغ وليس معمما . تعتمد درجة الأذية الدماغية على موقع وسرعة وحجم وضغط النزف .

في البداية يكون النزف داخل المادة البيضاء الدماغية ولكن يمكن أن يمتد إلى داخل البطينات الدماغية أو على سطح الدماغ و السائل الدماغي الشوكي . يتنخر الدم داخل الورم الدموي الناجم عن النزف ويتصلب مسببا وذمة في النسيج الدماغي المجاور . لاحقا , يحدث امتصاص للدم المتشكل ويحدث فراغ يمكن أن يقطع السبل الدماغية بعد أن تقوم البالعات بتنظيف الترسبات الخلوية .في حالات النزف الشديد يمكن أن يحدث انفتاق دماغي³⁰⁻²⁹ .

☒ تقييم مريض النشبة الدماغية وعلاجه:

يجب أن يكون التقييم الأولي لمريض النشبة الدماغية واسع وسريع³²⁻³¹ .

تتضمن أهداف التقييم الأولي ما يلي :

- التأكد من الاستقرار الحيوي للمريض , مع الانتباه للطرق التنفسية , التنفس , الدوران (ABC) .
- معاكسة أي سبب ثانوي قد يكون مسؤولا عن الأعراض (نقص السكر مثلا) .
- تحديد قابلية مريض النشبة الاحتشائية للعلاج بحالات الخثرة .
- محاولة تحديد الآلية المرضية المسؤولة عن النشبة ومعاكستها (خثار , صمة) .

✓ الطرق الهوائية , التنفس , الدوران :

يجب تأمين سلامة الطرق الهوائية والمحافظة على استقرار التنفس والدوران الدموي عند كل مريض النشبات الدماغية الحادة³² . يمكن أن يأتي مريض ارتفاع التوتر داخل القحف (نتيجة نزف دماغي أو احتشاء نصفي كرة مخية) بضعف في الحركات التنفسية مما يؤدي لنقص التهوية وارتفاع غاز CO2 في

الدم مما يؤدي إلى توسع الأوعية الدماغية وزيادة التوتر داخل القحف . قد نحتاج لإجراء تنبيب رغامي لتأمين تهوية جيدة , وحماية الطرق التنفسية من الاستنشاق . يجب أن يتلقى مريض نقص الأكسجة دعماً بالأوكسجين للحفاظ على إشباع أكثر من 94%³². يعتبر إعطاء الدعم بالأوكسجين غير ضروري عند عدم وجود نقص أكسجة³².

✓ القصة السريرية والفحص السريري :

تعتبر القصة السريرية والفحص السريري هامين في تمييز النشبات الدماغية عن الحالات الأخرى التي تقلدها (الاختلاجات , الغشي , الشقيقة , نقص السكر) . يجب سؤال المريض أو أحد أقربائه عن : قصة تناول أنسولين أو خافضات السكر الفموية , سوابق اختلاجات , القصة الدوائية , أو قصة رض حالي . وجود الصداع والإقياء يوجه لوجود نزف داخل الدماغ أو نزف تحت العنكبوت أكثر من الاحتشاء , ولكن من غير الدقيق الاعتماد على السريرات لتمييز أشكال النشبات الدماغية لذلك من المهم إجراء طبقي محوري أو مرنان للدماغ بأسرع وقت ممكن بعد تأمين الاستقرار الحيوي للمريض .

يجب أن يتضمن الفحص السريري ما يلي : فحص الرقبة وإصغاء الشرايين السباتية من أجل تحري نفخات , قياس الضغط الشرياني , فحص النبض في الأطراف الأربعة , فحص الجلد لتحري علامات التهاب شغاف , فحص قعر العين لتحري علامات وذمة حليلة عصب بصري أو صمة كولستروالية , فحص الرأس لتحري علامات رضوض أو تقرحات لسانية ناجمة عن الاختلاجات , و فحص الأطراف لتحري علامات خثار وريدي عميق أو صمات شريانية .

يجب إجراء فحص عصبي كامل لتأكيد موجودات القصة السريرية وتسجيل الموجودات البدئية لمقارنتها مع تقييمات مستقبلية للمريض . أكثر المشعرات المستخدمة في الفحص العصبي موثوقة هي مشعر (National Institutes of Health Stroke Scale) (NIHSS) (الجدول 1)³³ . يتعلق إنذار النشبة الدماغية بقيمة مشعر (NIHSS) عند القبول³⁷⁻³⁶. ويجب استخدامه عند كل المرضى المشتبه لديهم بحدوث النشبة الدماغية³⁸.

● الاحتشاء الدماغى سريريا

يتم تحديد نوع النشبة الدماغية الاحتشائية سريريا بالاعتماد على تصنيف أوكسفورد شاير³⁰ (oxfordshire community stroke project). الشكل (5) :

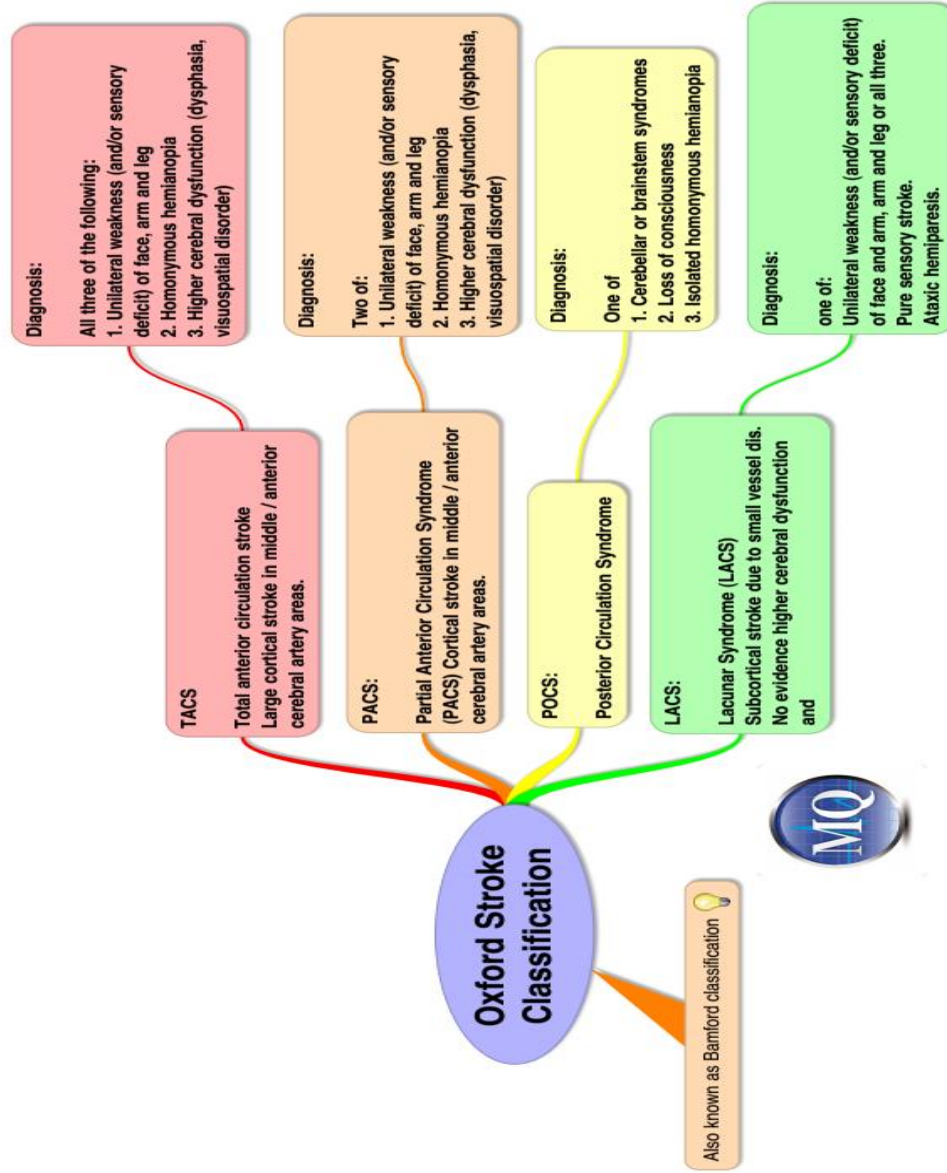
TAC — Total Anterior Circulation Stroke

LAC — Lacunar Stroke

PAC — Partial Anterior Circulation Stroke

POC — Posterior Circulation Stroke

الشكل (5) يبين تصنيف اوكسفورد شاير بشكل مفصل



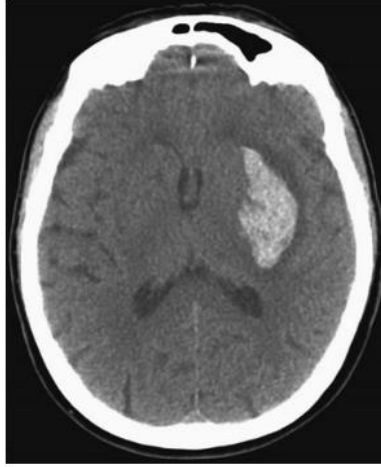
• النزف داخل البرانشيمي سريريا :

يعد النزف داخل البرانشيمي الشكل الأكثر شيوعا للنزوف داخل القحف ومسؤول عن 10% من مجمل النشبات الدماغية ومعدل وفيات يصل الى 50% . تنجم هذه النزوف عادة عن ارتفاع التوتر الشرياني و الرض واعتلال الأوعية الدماغية النشواني , وتزداد خطورته مع تقدم العمر. يتظاهر سريريا ببدء مفاجئ لعيب عصبي بؤري يتفاقم خلال 30-90 دقيقة حيث يترافق بتراجع مستوى الوعي وبعلامات ارتفاع التوتر داخل القحف , مثل الصداع والإقياء . يعد اللحاء الموضع الأكثر شيوعا للنزف المحدث بفرط الضغط وعادة تحدث أذية في المحفظة الداخلية المجاورة الشكل (6) . عندما يكون النزف خفيف يرتخي أحد جانبي الوجه لمدة 5-30 دقيقة ويصبح الكلام صعب , ويحدث ضعف في الذراع والساق بصورة تدريجية , وتتحرف العينان

بعيدا عن جهة الخزل الشقي . عندما تكون النزوف كبيرة يتطور السبات نتيجة انضغاط جذع الدماغ العلوي ويترافق مع تنفس عميق غير منتظم مع حدقات متوسعة وغير متفاعلة بنفس الجانب , وصمل فصل المخ .

تسبب النزوف المهادية خزل او شلل شقي في الجانب المقابل للآفة نتيجة انضغاط المحفظة الباطنة المجاورة أو تسليخ الورم الدموي نحوها . عادة يكون هناك عجز عصبي حسي بارز يشمل كل أشكال الحس . قد تحدث حبة عند حدوث النزف ضمن المهاد المسيطر . قد يكون هناك عيب ساحة بصرية مماثل الجانب . تسبب النزوف المهادية اضطرابات عينية متعددة من خلال امتدادها سفليا لتبلغ أعلى الدماغ المتوسط . وتنتظر بانحراف العينين للأسفل والداخل مع حدقتين غير متساويتين مع انعدام التفاعل للضوء , وانحراف العين المقابلة للنزف للأسفل والانسي , مع متلازمة هورنر بنفس الجهة وغياب التقارب العيني وشلل الحلقمة العامودية ورأوة انكماشية . لاحقا , يطور المريض متلازمة ألمية مزمنة في الجانب المقابل (متلازمة ديجرين روسي) .

يتطور لدى مرضى النزف الجسري سبات عميق مع شلل رباعي خلال عدة دقائق عادة . غالبا ما يترافق مع صمل فصل المخ و حدقتان دبوسيتان متفاعلتان للضوء , و يكون هنالك خلل في حركات العين الافقية الانعكاسية المحرصة بتدوير الرأس أو بوضع الماء البارد في الأذنين . من الشائع حدوث زلة تنفسية وارتفاع توتر شرياني مع فرط تعرق , ويحدث الموت غالبا خلال بضع ساعات.



الشكل (6) نزف محدث بفرط الضغط . ورم دموي شامل للحاء الأيسر عند مريض لديه خزل شقي أيمن.

(National Institutes of Health Stroke Scale) (1) الجدول

1a. Level of consciousness	0 = Alert and responsive 1 = Arousable to minor stimulation 2 = Arousable only to painful stimulation 3 = Unarousable or reflex responses
1b. Questions Ask patient's age and month. Must be exact.	0 = Both correct 1 = One correct 2 = Neither correct
1c. Commands Ask patient to open/close eyes, grip and release non-paretic hand.	0 = Both correct 1 = One correct 2 = Neither correct
2. Best gaze Horizontal extraocular movements by voluntary or reflexive (oculocephalic maneuver) testing.	0 = Normal 1 = Partial gaze palsy; abnormal gaze in one or both eyes 2 = Forced eye deviation or total paresis which cannot be overcome by oculocephalic maneuver
3. Visual fields Test by confrontation or threat as appropriate. If monocular, score field of good eye.	0 = No visual loss 1 = Partial hemianopia, quadrantanopia, extinction 2 = Complete hemianopia 3 = Bilateral hemianopia or blindness
4. Facial palsy If stuporous, check symmetry of grimace to pain. Paralysis (lower face).	0 = Normal 1 = Minor paralysis (normal looking face, asymmetric smile) 2 = Partial paralysis 3 = Complete paralysis (upper and lower face)
5a. Left motor arm 5b. Right motor arm Arms outstretched 90° (if patient is sitting) or 45° (if supine) for 10 seconds. Encourage best effort, note paretic side.	0 = No drift 1 = Drift but does not hit bed 2 = Some antigravity effort, but cannot sustain 3 = No antigravity effort, but minimal movement present 4 = No movement at all X = Unable to assess due to amputation, fusion, etc
6a. Left motor leg 6b. Right motor leg Raise leg to 30° (always test patient supine) for 5 seconds.	
7. Limb ataxia Check finger-nose-finger; heel-shin; score only if out of proportion to weakness.	0 = No ataxia (or aphasic, hemiplegic) 1 = Ataxia present in one limb 2 = Ataxia present in two limbs X = Unable to assess as above
8. Sensory Use safety pin. Check grimace or withdrawal if stuporous. Score only stroke related losses.	0 = Normal 1 = Mild to moderate unilateral sensory loss but patient aware of touch 2 = Severe to total sensory loss, patient unaware of touch (or bilateral sensory loss or comatose)

9. Best language Ask patient to describe cookie jar picture, name objects, read sentences. May use repeating, writing, stereognosis.	0 = Normal 1 = Mild-moderate aphasia 2 = Severe aphasia (almost no information exchanged) 3 = Mute, global aphasia, or coma
10. Dysarthria Ask patient to read or repeat a list of words.	0 = Normal 1 = Mild-moderate dysarthria 2 = Severe, unintelligible or mute X = Intubation or mechanical barrier
11. Extinction and inattention Simultaneously touch patient on both hands, show fingers in both visual fields, ask patient to describe deficit, left hand.	0 = Normal, none detected (or severe visual loss with normal cutaneous responses) 1 = Neglects or extinguishes to bilateral simultaneous stimulation in any sensory modality (visual, tactile, auditory, spatial, or personal inattention) 2 = Profound hemi-inattention or extinction in more than one modality

Adapted from: Goldstein LB, Samsa GP, Stroke 1997; 28:307.

✓ التقييم الشعاعي والمخبري :

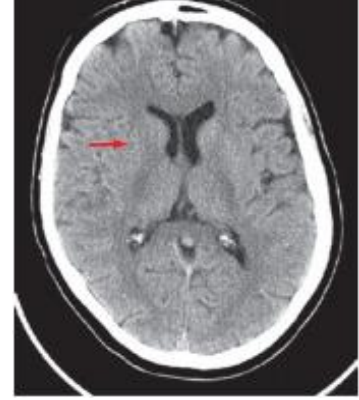
يجب إجراء ما يلي عند كل مريض المشتبه لديهم بنشبة دماغية :³¹⁻³² طبقي محوري دون حقن للدماغ أو رنين مغناطيسي , سكر دم , قياس إشباع الاوكسجين في الدم , تخطيط قلب كهربائي , تعداد عام وصيغة , شوارد وكرياتينين , PT,PTT,INR.

يجب إجراء ما يلي عند مريض النشبات الدماغية حسب التوجه السريري³¹⁻³²: وظائف كبد , مسح السموم عند وجود قصة دوائية , مستويات الكحول في الدم عند وجود قصة كحولية , غازات دم شريانية عند هبوط الأكسجة , صورة صدر عند الاشتباه بمرض صدري , بزل سائل دماغي شوكي عند الاشتباه بالنزف تحت العنكبوت وسلبية الطبقي المحوري , EEG عند الاشتباه بالاختلاجات .

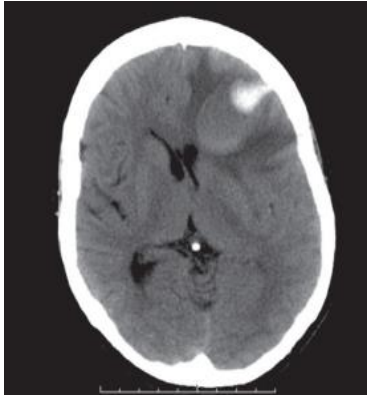
الصور التالية هي صور طبقي محوري للدماغ تظهر الاحتشاء والنزف داخل الدماغ



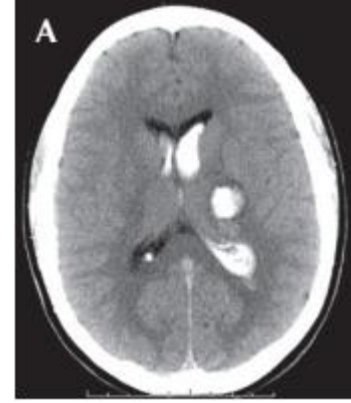
Axial CT scan demonstrates increased density in distal right M1 segment (arrow); a hyperdense MCA sign.



Axial CT scan 2 cm higher demonstrates normal insular ribbon and imperceptible change in right basal ganglia (arrow)



CT with moderate-sized left frontal hematoma with edema.



CT with left thalamic hemorrhage and blood in ventricles.

✓ التقييم القلبي :

من المهم إجراء ECG عند كل مريض النشبات الدماغية لتحري علامات نقص تروية قلبية أو لانظميات قلبية مؤهبة للنشبات مثل الرجفان الأذيني أو ضخامة أذينات أو بطينات والتي تؤهب لتشكيل الخثرات . يجب إجراء مراقبة قلبية لمدة 24 ساعة على الأقل بعد بداية النشبة الاقفارية لتحري رجفان أذيني أو لانظميات أخرى ³². تبين في مراجعة منهجية لخمس دراسات تضمنت 588 مريض مشفوي مصاب بنشبة إقفارية و موصول بهولتر لمدة 21-72 ساعة ³⁹ وجود رجفان أذيني أو رفرفة اذينية عند 4.6% من هؤلاء المرضى (95% CI 0-12.7 percent).يساعد الإيكو عبر جدار الصدر أو عبر المري على تحري

المصدر القلبي أو الأبهرى للصلوات الدماغية . ولكن يمكن تأجيلها حتى تجاوز المرحلة الحادة واستقرار المريض . عند الاشتباه بالتهاب الشغاف كسبب للنشبة الدماغية يجب إجراء إيكو قلب بأسرع ما يمكن لتأكيد التشخيص .

✓ تدبير مريض النشبة الدماغية وعلاجه :

مواضيع يجب التركيز عليها عند مرضى النشبات :

✓ نقص السكر : يمكن أن يؤدي نقص السكر إلى أعراض عصبية بؤرية تقلد النشبات . يجب إجراء تحليل سكر بأسرع ما يمكن وتصحيح نقص السكر (أقل من 60 ملغ/دل) عند وجوده . يجب تجنب نقص و ارتفاع السكر ³².

✓ ارتفاع السكر : يترافق ارتفاع السكر (أكثر من 126 ملغ/دل) عند مريض النشبة الحادة مع انذار سيئ على المدى البعيد ⁴⁰⁻⁴¹. أوصت جمعية أمراض القلب والدماغ الأمريكية AHA/ASA بضبط أرقام السكر في المجال (140-180 ملغ/دل) ³².

✓ تقييم البلع: عسرة البلع شائعة بعد النشبات الدماغية وهي عامل خطر مهم لتطور ذات رئة استنشاقية . وبالتالي يجب تقييم البلع عند كل مريض النشبات الدماغية قبل البدء بالوارد الفموي .
✓ وضعية الرأس و الجسم : يجب ضبط وضعية الرأس والجسد لكل مريض نشبة دماغية حادة من أجل تجنب ارتفاع التوتر داخل القحف والاستنشاق ⁴².

✓ يجب رفع زاوية السرير بمقدار 30 درجة عند كل المرضى الذين لديهم :
1. خطر ارتفاع التوتر داخل القحف (احتشاء دماغي واسع , نزف داخل الدماغ , آفة شاغلة للحيز).
2. خطر استنشاق (وجود عسرة بلع أو اضطراب بالوعي).
3. انكسار معاوضة قلبية أو نقص أكسجة (مرض قلبي أو رئوي مزمن).

وعند عدم وجود أي مما سبق نبقي زاوية رأس السرير بوضعية (0-15 درجة) . تؤكد التوصيات العالمية على ضرورة الحركة المبكرة لتقليل خطر الاختلاطات مثل ذات الرئة , خثار الوريد العميق , الصمة الرئوية , و قرحات الاضطجاع ³².

✓ الحمى : تترافق الحرارة مع نتائج سيئة على المدى البعيد عند مرضى النشبات الدماغية ⁴⁴⁻⁴⁵. تبين في دراسة تحليل تلوي (meta-analysis) أن ارتفاع الحرارة خلال 24 ساعة من قبول مرضى النشبة الدماغية الاقفارية الحادة يترافق مع ارتفاع نسبة الوفيات ضعفين عند متابعة المريض خلال شهر من بداية النشبة ⁴⁵. وبالتالي يجب البحث عن سبب الحرارة عند مريض النشبة الدماغية (التهاب السحايا , خراج تحت الجافية , خراجة دماغية , التهاب شغاف , انتان بولي , انتان صدري) ومعالجته بأسرع ما يمكن . يجب الحفاظ على درجة حرارة طبيعية على الأقل خلال الأيام الأولى من النشبة ⁴⁶.

✓ وحدة العناية بالنشبات الدماغية : تبين أغلب الدلائل أن قبول مرضى النشبات الدماغية الحادة في وحدة متخصصة لتدبير النشبات تترافق مع نتائج أفضل على المدى البعيد ⁴⁷⁻⁴⁸. تحوي هذه الوحدات على أطباء و ممرضين متخصصين بعلاج النشبات الدماغية , إضافة إلى أطباء جراحة

عصبية و جراحة أوعية دماغية⁴⁹⁻⁵⁰. وتحتوي على الاستقصاءات الشعاعية مثل الطبقي المحوري , الرنين المغناطيسي , تصوير الأوعية , إيكو دوبلر , وإيكو عبر القحف .
✓ ضبط الضغط الشرياني : يختلف تدبير الضغط الشرياني عند مرضى الاحتشاء عنه في النزف الدماغي .

الاحتشاء الدماغي:

يرتفع الضغط الشرياني عند مرضى النشبات الحادة . قد يكون ذلك بسبب وجود ارتفاع ضغط مزمن أو بسبب تفعيل الجملة الودية⁵¹. يعتبر ارتفاع الضغط الشرياني في المرحلة الحادة هاما في الحفاظ على ضغط الإرواء الدماغي للمناطق الاقفارية الحدية (borderline areas)⁵².

بينت دراسة (international stroke trail) والتي أجريت على 17398 مريض أن ارتفاع الضغط الانقباضي أكثر من 200 ملم زئبقي يزيد من خطر تكرار النشبات , وهبوط الضغط الانقباضي (أقل من 120 ملم زئبقي) ترافق مع زيادة عدد الوفيات بسبب أمراض الشرايين القلبية⁵³.

يجب ضبط الضغط بحيث يكون أقل أو يساوي 110/185 ملم زئبقي عند مرضى النشبة الاقفارية المؤهلين لتطبيق حالات الخثرة³². يوضح الجدول (2) مقارنة ارتفاع التوتر الشرياني عند مرضى النشبات الاقفارية. يجب أن يبقى الضغط الشرياني أقل من 105/180 ملم زئبقي لمدة لا تقل عن 24 ساعة بعد تطبيق حالات الخثرة .

عند المرضى غير المؤهلين لتطبيق حالات الخثرة , يجب عدم خفض الضغط الشرياني بشكل حاد إلا في الحالات التالية : ضغط أكثر من 120/220 ملم زئبقي , نقص تروية قلبية فعال , قصور قلب , تسليخ أبهر , اعتلال دماغي بارتفاع الضغط , قصور كلوي حاد , أو ماقبل الإرجاج أو الإرجاج³²⁻⁵⁴. يجب خفض الضغط الشرياني بمقدار لا يتجاوز 15% من قيمته القاعدية في الأربعة وعشرون ساعة الأولى من الاحتشاء.³²

يجب متابعة أدوية الضغط بعد 24 ساعة من بداية النشبة الاقفارية عند مرضى الذين لديهم سوابق ارتفاع توتر شرياني ومستقرين عصبيا³². ولكن يجب تخفيض الضغط خلال 7-10 أيام من الاحتشاء , عند مرضى التضيقات الشرايين الكبيرة داخل أو خارج القحف .

الجدول (2) مقارنة ارتفاع التوتر الشرياني عند مرضى النشبات الاقفارية

Indication that patient is eligible for treatment with intravenous rtPA or other acute reperfusion intervention
Blood pressure level
Systolic >185 mm Hg or diastolic >110 mm Hg
Labetalol 10 to 20 mg IV over 1 to 2 minutes, may repeat x1; or
Nitropaste 1 to 2 inches; or
Nicardipine infusion, 5 mg/h, titrate up by 2.5 mg/h at 5- to 15-minute intervals, maximum dose 15 mg/h; when desired blood pressure attained, reduce to 3 mg/h
If blood pressure does not decline and remains >185/110 mm Hg, do not administer rtPA
Management of blood pressure during and after treatment with rtPA or other acute reperfusion intervention
Monitor blood pressure every 15 minutes during treatment and then for another 2 hours, then every 30 minutes for 6 hours, and then every hour for 16 hours
Blood pressure level
Systolic 180 to 230 mm Hg or diastolic 105 to 120 mm Hg
Labetalol 10 mg IV over 1 to 2 minutes, may repeat every 10 to 20 minutes, maximum dose of 300 mg; or
Labetalol 10 mg IV followed by an infusion at 2 to 8 mg/min
Systolic >230 mm Hg or diastolic 121 to 140 mm Hg
Labetalol 10 mg IV over 1 to 2 minutes, may repeat every 10 to 20 minutes, maximum dose of 300 mg; or
Labetalol 10 mg IV followed by an infusion at 2 to 8 mg/min; or
Nicardipine infusion, 5 mg/h, titrate up to desired effect by increasing 2.5 mg/h every 5 minutes to maximum of 15 mg/h
If blood pressure not controlled, consider sodium nitroprusside

Reproduced with permission from: Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke 2007; 38:1655. Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins.

يجب تطبيق alteplase الوريدي عند مرضى النشبة الإقفارية الحادة المؤهلين لتطبيقها . يوضح الجدول (3) قابلية مريض الاحتشاء الدماغي الحاد لتطبيق حالات الخثرة (alteplase) , وذلك خلال 3-4.5 ساعات من بداية الأعراض .

بالإضافة إلى تطبيق حالات الخثرة الوريدية يجب إجراء ما يلي عند مريض الاحتشاء :

- البدء بالأدوية المضادة للصفائح خلال 48 ساعة من بداية النشبة .

أجريت دراستان عالميتان (The International Stroke Trial) (IST)⁵⁶ و (Chinese Acute Stroke Trial) (CAST)⁵⁷ على مدى فعالية الأسبرين في علاج النشبة الإقفارية الحادة , وقد بينت الدراستان أن استخدام الأسبرين في علاج النشبة الإقفارية الحادة أدى إلى إنقاص معدلات النشبات والوفيات الناجمة عنها بمقدار 11 لكل ألف حالة خلال الأسابيع الأولى من النشبة⁵⁸ . يثبط الأسبرين أنزيم السيكلو أوكسيجيناز , ينقص إنتاج الثرومبوكسان A2 الذي يحرض على تراص الصفائح , وبالتالي ينقص من تشكيل الخثرات الدماغية و النشبات الناجمة عنها .

- الوقاية من خثار الوريد العميق والصمة الرئوية

يجب استخدام التميع تحت الجلد (الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي , مثل enoxaparin 40mg في اليوم , أو الهيبارين غير المجزأ بجرعة 5000 وحدة مرتين إلى ثلاث مرات باليوم) أو الجوارب الضاغطة بضغط منقطع عند كل مريض النشبة الإقفارية الحادة الذين لديهم تحدد حركة , إلا عندما يكون خطر النزف أكبر من خطر الخثار⁶⁵⁻⁶⁶⁻⁶⁷ .

- ضبط جرعات الأدوية قبل تخريج المريض .

- البدء بالأدوية الخافضة للشحوم

يجب استخدام الستاتينات في الوقاية الثانوية عند مرضى الاحتشاءات الدماغية (atorvastatin 80mg/day) , وذلك لأنها تنقص من خطر تكرار الحوادث الدماغية الخثارية .

- الإقلاع عن التدخين ومعالجة البدانة والسكري عند وجودهما .

الجدول (3) قابلية مريض الاحتشاء الدماغى الحاد لتطبيق (alteplase)

Inclusion criteria
Clinical diagnosis of ischemic stroke causing measurable neurologic deficit
Onset of symptoms <4.5 hours before beginning treatment; if the exact time of stroke onset is not known, it is defined as the last time the patient was known to be normal
Age ≥18 years
Exclusion criteria
Historical
Significant stroke or head trauma in the previous three months
Previous intracranial hemorrhage
Intracranial neoplasm, arteriovenous malformation, or aneurysm
Recent intracranial or intraspinal surgery
Arterial puncture at a noncompressible site in the previous seven days
Clinical
Symptoms suggestive of subarachnoid hemorrhage
Persistent blood pressure elevation (systolic ≥185 mmHg or diastolic ≥110 mmHg)
Serum glucose <50 mg/dL (<2.8 mmol/L)
Active internal bleeding
Acute bleeding diathesis, including but not limited to conditions defined in 'Hematologic'
Hematologic
Platelet count <100,000/mm ³ *
Current anticoagulant use with an INR >1.7 or PT >15 seconds*
Heparin use within 48 hours and an abnormally elevated aPTT*
Current use of a direct thrombin inhibitor or direct factor Xa inhibitor with evidence of anticoagulant effect by laboratory tests such as aPTT, INR, ECT, TT, or appropriate factor Xa activity assays
Head CT scan
Evidence of hemorrhage

Evidence of a multilobar infarction with hypodensity involving >33 percent of the cerebral hemisphere
Relative exclusion criteria *
Only minor and isolated neurologic signs
Spontaneously clearing stroke symptoms
Major surgery or serious trauma in the previous 14 days
Gastrointestinal or urinary tract bleeding in the previous 21 days
Myocardial infarction in the previous three months
Seizure at the onset of stroke with postictal neurologic impairments
Pregnancy
Additional relative exclusion criteria for treatment from 3 to 4.5 hours from symptom onset
Age >80 years
Oral anticoagulant use regardless of INR
Severe stroke (NIHSS score >25)
Combination of both previous ischemic stroke and diabetes mellitus

aPTT: activated partial thromboplastin time; ECT: ecarin clotting time; INR: international normalized ratio; PT: prothrombin time; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; TT: thrombin time.

* Although it is desirable to know the results of these tests, thrombolytic therapy should not be delayed while results are pending unless (1) there is clinical suspicion of a bleeding abnormality or thrombocytopenia, (2) the patient is currently on or has recently received anticoagulants (eg, heparin, warfarin, a direct thrombin inhibitor, or a direct factor Xa inhibitor), (3) use of anticoagulants is not known. For patients without recent use of oral anticoagulants or heparin, treatment with intravenous tPA can be started before availability of coagulation test results but should be discontinued if the INR, PT, or aPTT exceed the limits stated in the table.

- The available data suggest that under some circumstances – with careful consideration and weighting of risk-to-benefit – patients may receive fibrinolytic therapy despite one or more relative contraindications.

Adapted from:

1. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1317.
2. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, et al. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator. A science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2009; 40:2945.
3. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44:870

النزف داخل الدماغ

• معاكسة المميعات :

يجب إيقاف جميع الأدوية المضادة للصفائح والمميعات عند كل مريض النزف داخل الدماغ , وذلك لمدة لا تقل عن أسبوع إلى أسبوعين من بداية النزف , ومعاكسة تأثير المميعات بأسرع ما يمكن بالأدوية المناسبة⁶⁸⁻⁶⁹. يجب استخدام الفيتامين K الوريدي عند مريض النزف الدماغي الذين يتلقون الوارفارين. مريض عوز عوامل التخثر الشديد أو نقص الصفائح يجب أن يتلقوا العامل المناسب أو وحدات الصفائح المناسبة⁷⁰.

• السيطرة على ارتفاع التوتر داخل القحف :

يؤدي النزف داخل الدماغ إلى ارتفاع التوتر داخل القحف عن طريق التجمع الدموي المتشكل أو عن طريق الوذمة المتشكلة حوله, مما يساهم في الأذية الدماغية والتدهور العصبي . لذلك يجب تطبيق الإجراءات التالية لمنع ارتفاع التوتر داخل القحف عند مريض النزف الدماغي⁶⁸:

1. رفع رأس السرير بمقدار 30 درجة , بعد استبعاد نقص الحجم .
 2. التسكين (morphine) والتركين (propofol , medazolam) الجيدين و خاصة عند المريض غير المستقر أو المجري له تنبيب رغامي .
- يجب عدم استخدام الستيروئيدات لخفض التوتر داخل القحف , حيث تبين أن الديكساميثازون لا يحسن البقيا و يترافق استخدامه مع زيادة نسبة الاختلاطات وخاصة الإنتان⁷¹.

• ضبط الضغط الشرياني :

يجب علاج ارتفاع التوتر الشرياني المرافق للنزف داخل الدماغ وفق ما يلي⁶⁸⁻⁷⁰:

1. عندما يكون الضغط الانقباضي أكثر من 200 ملم زئبقي أو الضغط الوسطي أكثر من 150 ملم زئبقي , عندها يجب خفض الضغط بالأدوية الوريدية مع مراقبة الضغط كل 5 دقائق .
2. عندما يكون الضغط الانقباضي أكثر من 180 ملم زئبقي أو الضغط الوسطي أكثر من 130 ملم زئبقي مع وجود شك في ارتفاع التوتر داخل القحف , يجب مراقبة الضغط داخل القحف وانقاص الضغط الشرياني بالتسريب المتقطع أو المستمر لخافضات الضغط وريديا لحفظ ضغط الإرواء الدماغي بحدود 61 إلى 80 ملم زئبقي .
3. عندما يكون الضغط الانقباضي أكثر من 180 ملم زئبقي أو الضغط الوسطي أكثر من 130 ملم زئبقي ولا يوجد دليل على ارتفاع التوتر داخل القحف , يجب انقاص الضغط بالتسريب المستمر أو المتقطع لخافضات الضغط وريديا بحيث يكون الضغط الهدف 90/160 ملم زئبقي أو الضغط الوسطي الهدف 110 ملم زئبقي , ويجب إجراء فحص سريري للمريض كل 15 دقيقة .

تعتبر الأدوية الوريدية التالية مفيدة لخفض الضغط عند مرضى النزف الدماغي⁶⁸: labetalol , esmolol , enalapril , hydralazine , nitroprusside , nitroglycerin , nicardipine .
الوقاية من الاختلاجات وعلاجها :

نسبة حدوث الاختلاجات عند مرضى النزف الدماغي تتراوح من 4.2% إلى 29%⁶⁸, وهي شائعة في النزف الفصيصي (lobar hemorrhage) أكثر من النزف العميق⁷². يجب استخدام الأدوية المضادة للصرع (AED) الوريدية عند حدوث الاختلاجات عند مرضى النزف الدماغي⁷⁰. يعتمد اختيار الدواء المناسب على حالة المريض ومضادات الاستطباب , ولكن تؤكد التوصيات الحديثة على استخدام (fosphenytoin , phenytoin) وريديا لعلاج هذه الاختلاجات⁶⁸. لا يجوز الاستخدام الوقائي للأدوية المضادة للصرع حسب آخر التوصيات العالمية⁷⁰.

❏ عوامل خطورة النشبات الدماغية :

❖ ارتفاع التوتر الشرياني :

يعتبر ارتفاع الضغط الشرياني شائع جدا . يصاب كل واحد من بين أربعة أشخاص في الولايات المتحدة الأمريكية بارتفاع بالضغط الشرياني⁷⁴⁻⁷⁵. يزداد معدل انتشار (prevalence) ارتفاع الضغط الشرياني مع التقدم في العمر وهو أشيع عند السود منه عند البيض , وأشيع عند الإناث بعمر أكبر من 55 سنة منه عند الذكور⁷⁴⁻⁷⁶. يبين الشكل (7) المأخوذ من إحصائيات الجمعية الأمريكية لأمراض القلب (American Heart Association statistics) معدل وقوع ارتفاع الضغط الشرياني عند الرجال والنساء حسب الشرائح العمرية⁷⁶. عالميا, حوالي 54% من النشبات الدماغية و 13.5% من الوفيات الناجمة عنها سببها ارتفاع التوتر الشرياني (ضغط انقباضي أكثر من 115/75)⁷⁷.

يلعب ارتفاع التوتر الشرياني دورا مهما في الحدوث العصيدي التنكسية في الأوعية الكبيرة مما يؤدي لإنسداد هذه الأوعية و إطلاق صمات شريانية – شريانية . يلعب ارتفاع الضغط دورا في تمزق أمهات الدم الدماغية . نشاهد النزف داخل الدماغ في النوى القاعدية , الوطاء , الجسر , والمخيخ بشكل أكثر تواترا بسبب ارتفاع الضغط الشرياني الحاد والمزمن .

لا يعلم العديد من مرضى ارتفاع الضغط بمرضهم , والذين يعلمون به إما غير معالجين أو معالجين علاج غير كافي . نشر (The seventh report of the Joint National Committee) (JNC7) إحصائيات عن مرضى ارتفاع الضغط في الولايات المتحدة الأمريكية , و كانت البيانات كالتالي : 30% لا يعلمون بمرضهم وغير معالجون , 11% يعلمون بمرضهم وغير معالجون , 24% معالجون ولكن بشكل غير صحيح , و فقط 35% لديهم ضغط تحت 90/140⁷⁸. يوضح الشكل (8) إحصائية مأخوذة من الجمعية الأمريكية لأمراض القلب في عام 2006 , وتبين مدى المعرفة بوجود ارتفاع الضغط وعلاجه والسيطرة عليه حسب الفئة العمرية⁷⁶.

صدرت توصية من (The seventh report of the Joint National Committee) (JNC7) بتعديل نمط الحياة كجزء أساسي من علاج الضغط⁷⁹. يوضح الجدول (4) تصنيف وعلاج ارتفاع الضغط حسب (JNC7). دلت التجارب المجراة على مدى أكثر من 40 سنة أن علاج ارتفاع الضغط الشرياني يمنع النشبات الدماغية و أذية الأعضاء الهدفية , متضمنة القلب والكلى⁷⁹. تبين في دراسة تحليل تلوي (meta-analysis) ل 23 دراسة عشوائية (randomized trails), أن علاج ارتفاع الضغط الشرياني ينقص خطر النشبات الدماغية بمقدار حوالي 32% (95% CI, 24% to 39%; P0.004) بالمقارنة مع عدم العلاج الدوائي⁷⁹.

تؤكد التوصيات الحديثة بأن الضغط الهدف يجب أن يكون أقل من 90/140 ملم زئبقي عند الناس العاديين وأقل من 80 /130 ملم زئبقي عند المرضى السكريين⁷⁹.

من المهم أيضا السيطرة على ارتفاع الضغط الشرياني المعزول (الضغط الانقباضي أكثر أو يساوي 160 مع ضغط انقباضي أقل من 90) عند المسنين . فقد تبين في دراسة (The Systolic Hypertension in the Elderly Program) (SHEP) أن علاج ارتفاع الضغط الشرياني المعتمد على المدرات أدى إلى انخفاض معدل وقوع النشبات الدماغية بمقدار 36% (95% CI, 18%)⁸⁰. على الرغم من فعالية العلاجات الخافضة للضغط , وسهولة تشخيص ومراقبة ارتفاع الضغط الشرياني , فإن نسبة كبيرة من الناس مازال لديهم ضغط غير مشخص أو ضغط غير معالج بشكل جيد⁸¹. وفقا لأحدث البيانات العالمية , فإن 72% من مرضى ارتفاع الضغط الشرياني يعلمون بمرضهم , 61% يتلقون العلاج , 35% لديهم ارتفاع ضغط شرياني مضبوط (أقل من 90/140) . يمكن السيطرة على ارتفاع التوتر الشرياني عند أغلب المرضى ولكن الغالبية العظمى منهم يتطلبون أكثر من دوائين لخفض الضغط⁸²⁻⁸³.

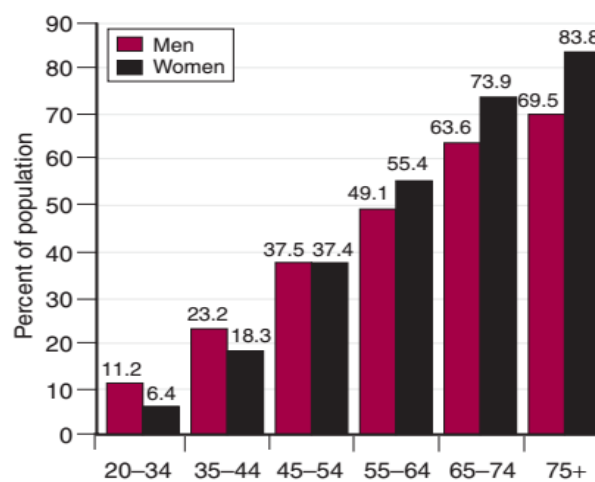
يؤدي علاج ارتفاع الضغط إلى انقاص حدوث النشبات الدماغية والمواتية في الأعمار أكثر من 80 سنة⁸⁴. في إحدى الدراسات , و أثناء متابعة 3845 مريض على مدى 1.8 سنة حيث كانت أعمارهم حوالي 80 سنة (وسطيًا 83.6 سنة) , تبين أن العلاج الفعال لإرتفاع الضغط الشرياني ترافق مع نقص بمقدار 30% في معدل حدوث النشبات القاتلة وغير القاتلة^{85a}.

يعتبر ارتفاع الضغط الانقباضي المعزول عامل مهم لتطور النشبات الدماغية . في دراسة فرامنغهام (Framingham study) , يرتفع الضغط الإنقباضي حوالي 20 ملم زئبقي بين عمر 30 و 65 سنة , ويستمر بالإرتفاع حتى عمر 80 سنة في النساء و 70 سنة في الرجال⁷⁴. تبين في دراسة (Physicians' Health Study) وفي تحليل لبيانات 11,466 رجل , أنه على الرغم من أن ارتفاع التوتر الانبساطي , ضغط النبض , والضغط الوسطي كعوامل تنبؤية هامة لحدوث النشبات الدماغية , و لكن لم يكن أي منها لوحده مشعر أفضل من ارتفاع الضغط الشرياني المعزول⁷⁶.

يعتبر نوع الدواء المستخدم في علاج الضغط مهما جدا . أثبتت العديد من الأصناف الدوائية (المدرات , حاصرات الكلس , حاصرات بيتا , حاصرات ألفا , مثبطات الخميرة القلبية للإنزيم , حاصرات مستقبلات

الأنجيوتنسين (فعاليتها في خفض الضغط الشرياني وإنقاص الوفيات ⁷⁸⁻⁸⁷⁻⁸⁸ . المدرات فعالة جدا في خفض الضغط الشرياني وخاصة عند السود الأمريكيين ⁸⁹ . بعض الدلائل تشير إلى أن حاصرات الخميرة وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين فعالة في معاكسة خلل عمل البطانة الوعائية المترافق مع ارتفاع التوتر الشرياني و أكثر فعالية في إنقاص النشاطات الدماغية مقارنة مع باقي الأدوية ⁹⁰⁻⁹¹ .

الشكل (7) معدل وقوع ارتفاع التوتر الشرياني حسب الفئات العمرية حسب الجمعية الأمريكية لأمراض القلب



Prevalence of high blood pressure in adults by age and sex (NHANES: 1999 2004). (Data from American Heart Disease and Stroke Association: Heart Statistics 2006 Update)

الجدول (4) تصنيف ارتفاع التوتر الشرياني وعلاجه حسب (JNC7)

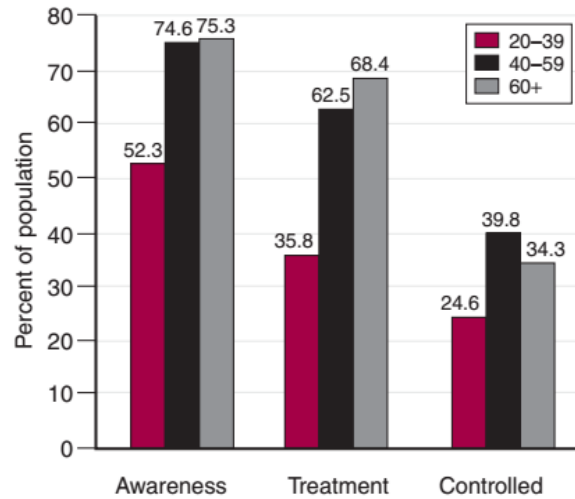
Classification	SBP, mm Hg	DBP, mm Hg	No Compelling Indication*	With Compelling Indication*
Normal	Less than 120 and	Less than 80	No antihypertensive drug	No antihypertensive drug
Prehypertension	120–139 or	80–89	No antihypertensive drug	Drugs for compelling indication
Stage 1 hypertension	140–159 or	90–99	Thiazide-type diuretics for most. May consider ACEI, ARB, BB, CCB, or combination	Drugs for compelling indication. Other drugs (diuretics, ACEI, ARB, BB, CCB) as needed
Stage 2 hypertension	More or equal to 160	More or equal to 100	Two-drug combination for most† (usually thiazide-type diuretic and ACEI or ARB or BB or CCB).	Drugs for compelling indication. Other drugs (diuretics, ACEI, ARB, BB, CCB) as needed.

ACEI indicates ACE inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; BB, -adrenergic receptor blocker; CCB, calcium channel blocker; DBP, diastolic blood pressure; EtOH, alcohol; and SBP, systolic blood pressure. Compelling indications are (1) congestive heart failure, (2) myocardial infarction, (3) diabetes, (4) chronic renal failure, and (5) prior stroke. *Lifestyle modifications are encouraged for all and include (1) weight reduction if overweight; (2) limitation of EtOH intake; (3) increased aerobic physical activity (30–45 minutes daily); (4) reduction of sodium intake (2.34 g); (5) maintenance of adequate dietary potassium (120 mmol/d); (6) smoking cessation; and (7) DASH diet (rich in fruits, vegetables, and low-fat dairy products and reduced in saturated and total fat).

*Initial combined therapy should be used cautiously in those at risk for orthostatic hypotension.

الشكل (8) يبين مدى المعرفة بوجود ارتفاع الضغط وعلاجه والسيطرة عليه حسب الفئة العمرية

Extent of awareness, treatment, and control of high blood pressure by age (NHANES: 1999-2004). (Data from American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics 2006 Update



❖ السكري:

عانى حوالي 285 مليون شخص من الداء السكري في عام 2010, وهذا الرقم مرشح للزيادة إلى حوالي 439 مليون بحلول عام 2030⁹². الزيادة الكبيرة في حدوث السكري من النمط الثاني (type 2 diabetes)سببها زيادة معدل حدوث البدانة . هنالك نمطان للسكري هما النمط الأول أو المعتمد على الأنسولين (type 1 diabetes) , والنمط الثاني أو غير المعتمد على الأنسولين (type 2 diabetes) . يشكل النمط الثاني حوالي 90% من حالات السكري .يؤدي السكري إلى اختلالات خطيرة عند عدم علاجه بشكل جيد , ومن هذه الاختلالات : اعتلال الشبكية السكري , قصور الكلية المزمن , بتر الأطراف , الأمراض القلبية الوعائية و الحوادث الوعائية الدماغية . كلا النمطين يزيدان من خطورة الأمراض الوعائية , ولكن بنماذج مختلفة . على سبيل المثال , مرضى السكري من النمط الأول أكثر عرضة للأمراض القلبية الوعائية وأمراض الأوعية المحيطية ,بينما مرضى السكري من النمط ثاني أكثر عرضة للبدانة , أمراض الأوعية المحيطية , التصلب العصيدي , والنشبات الدماغية⁹³.

السكري هو سابع سبب للوفيات في الولايات المتحدة الأمريكية , و 65 % من هذه الوفيات سببها النشبات الدماغية .

أظهرت الدراسات الوبائية أن السكري عامل خطر مستقل للحوادث الوعائية الدماغية الاحتشائية والنزفية⁹⁵. يظهر الجدول (5) دور السكري في النشبات الدماغية حسب عدة دراسات عالمية . بينت دراسة (Emerging Risk Factors Collaboration) أن نسب الخطر المعدلة (adjusted hazard ratios) (HRs) عند الإصابة بالداء السكري هي 2.27 (1.95-2.65) للنشبات الاحتشائية , 1.56 (1.19-2.05) للنشبات النزفية, و 1.84 (1.59-2.13) للنشبات غير المصنفة⁹⁶ . خطر النشبات الدماغية أعلى في الفئات الشابة المصابة بالسكري . وفقا للبيانات المأخوذة من دراسة (Greater Cincinnati/Nothorn Kentucky stroke study) , فإن السكري يزيد خطر النشبات الدماغية في كل الفئات العمرية , وهذا الخطر يكون عالي في الأعمار الأقل من 55 سنة عند الأمريكان السود و في الأعمار الأقل من 65 سنة عند البيض⁹⁷.

هناك عدة آليات يؤدي فيها السكري إلى النشبات الدماغية . تتضمن هذه الآليات : خلل عمل البطانة الوعائية , نقص مرونة الشرايين , حدثية التهابية جهازية و ثخانة الغشاء القاعدي للشعريات الدموية . تعتبر سلامة البطانة الوعائية أساسية للحفاظ على بنية ووظيفة الأوعية الدموية . يتوسط أوكسيد النتريت التوسع الوعائي , ونقص كميته يؤدي إلى خلل عمل البطانة الوعائية وتفعيل شلال التصلب العصيدي . يحدث خلل في عمل أوكسيد النتريت في مرضى السكري نتيجة عدم تفعيله أو نقص استجابة العضلات الملساء في الأوعية لتأثيره . يملك مرضى السكري من النمط الثاني شرايين أقسى وأقل مرونة من شرايين الناس الطبيعيين . يعاني مرضى السكري من النمط الأول من اضطراب بنويوي باكرو في الشريان السباتي الأصلي يتظاهر بزيادة ثخانة الطبقة المتوسطة فيه (intima-media thickness) , وهي علامة باكرو على التصلب العصيدي . يحدث عند مرضى السكري زيادة في الاستجابة الالتهابية التي تلعب دور هام في تطور الخثرة العصيدية .

هناك نماذج سريرية محددة للنشبات في مرضى السكري . على سبيل المثال , يعاني مرضى السكري من ضعف طرف ورتة كلامية (كعلامات على الإحتشاءات الفجوية) بشكل أكثر مقارنة مع المرضى غير السكريين . تبين في دراسة (Lausanne Stroke Registry) والتي أجريت بين عامي 1983 و 2002 , أن الانتشار النسبي (relative prevalence) للإحتشاءات الفجوية عند مرضى السكري عالي و الانتشار النسبي للنزوف الدماغية منخفض⁹⁸.

يترافق ارتفاع السكر عند مرضى النشبات الدماغية مع إنذار سيئ . حيث يؤدي ارتفاع السكر الحاد إلى زيادة إنتاج اللاكتات في الدماغ مما ينقص عيشية المنطقة الحدية (penumbral tissue) ويزيد في حجم الاحتشاء . يزيد ارتفاع السكر من اختلاطات النشبات الدماغية عن طريق تفعيل الاستجابة الالتهابية الجهازية و زيادة النفوذية الوعائية . يعاني مرضى الاحتشاء الدماغية الحاد المصابين بالسكري والذين لديهم ارتفاع رقم سكر عند القبول من زيادة في تجمع والتصاق الصفائح على البطانة الوعائية . بينت دراسة أجريت في غلاسكو (Glasgow) أن ارتفاع سكر المصل ترافق مع إنذار سيئ (relative HR = 1.87, 1.43-2.45)⁹⁹. يحمل ارتفاع السكر عند مرضى النزف الدماغية إنذار سيئ على المدى البعيد , وذلك لأن ارتفاع السكر يساهم بزيادة الورم الدموي والوذمة حوله . بينت توصيات (The American

المجال (140-180 ملغ/دل) لكل مريض الإحتشاء الدماغي الحاد خلال أول 24 ساعة من قبولهم في المشفى⁹⁸. بالنسبة لمرضى النزف الدماغي فقد أوصت (AHA/American Stroke Association) بمراقبة السكر وتجنب فرط السكر ونقص السكر¹⁰⁰. فقد تبين أن الإفراط في علاج فرط السكر وحدوث نقص سكر يترافق مع ارتفاع نسبة الوفيات وبالتالي يجب تجنبه . مستويات السكر تحت 60 ملغ/دل يجب اصلاحها بسرعة¹⁰⁰.

الجدول (5) يظهر دور السكري في النشبات الدماغية حسب عدة دراسات عالمية

Odds ratio/relative risk/hazard ratio			
Study	Ischemic stroke	Intracerebral hematoma	All strokes
O'Donnell et al ³	1.60 (1.29–1.99)	0.87 (0.60–1.24)	1.36 (1.10–1.68)
The Emerging Risk Factors Collaboration ⁴	2.27 (1.95–2.65)	1.56 (1.19–2.05)	
Wolf et al ⁵			Male: 1.40
			Female: 1.72
Khoury et al ⁶	Black: 3.2 (2.4–3.9)		
	White: 3.8 (3.3–4.3)		

3. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376:112–123.

4. Collaboration TERF. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215–2222.

5. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:312–318.

6. Khoury JC, Kleindorfer D, Alwell K, et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke*. 2013;44:1500–1504.

❖ التدخين

قدر عدد الوفيات السنوي الناجم عن النشبات الدماغية المسببة بالتدخين في الولايات المتحدة الأمريكية بحوالي 21400 حالة وفاة , مما يعني أن التدخين يساهم بحوالي 12% إلى 14% من كل وفيات النشبات الدماغية¹⁰¹

تدخين سيجارة واحدة فقط يزيد معدل ضربات القلب , الضغط الوسطي , و المشعر القلبي وينقص مرونة الشرايين¹⁰²⁻¹⁰³.

أكدت العديد من الدراسات على قوة الارتباط بين التدخين والنشبات الدماغية . يلخص الجدول (6) نتائج العديد من الدراسات العالمية التي قيمت الارتباط بين التدخين والنشبات الدماغية . باختصار , أظهرت هذه الدراسات زيادة خطورة النشبات الدماغية عند المدخنين بمقدار ضعفين إلى أربعة أضعاف مقارنة مع غير المدخنين ومع الأشخاص الذين أوقفوا التدخين من أكثر من عشر سنوات . في إحدى الدراسات , زادت نسبة الخطورة إلى ستة أضعاف عند مقارنة المدخنين مع الأشخاص الذين لم يتعرضوا للتدخين البيئي (environmental tobacco smoke) أو (second-hand smoke)¹⁰⁴.

تتضمن الآليات التي يزيد من خلالها التدخين من خطر النشبات الدماغية ما يلي : إحداث فرط كاربوكسيهيموغلوبين الدم (carboxyhemoglobinemia) , زيادة تجمع الصفائح , زيادة مستويات الفيبриноجين في الدم , و انقاص الكولسترول HDL¹⁰⁵ . يحتوي التبغ على أكثر من 4000 مادة كيميائية متضمنة المعادن الثقيلة و السموم الأخرى التي تحرض على تشكيل الجذور الحرة التي تؤدي إلى خلل عمل البطانة الوعائية وإحداث التصلب العصيدي الذي يؤدي بدوره إلى أذية شريانية واحتشاءات دماغية فجوية . أظهرت دراسة (The Atherosclerosis Risk in Communities) (ARIC) أن الخطر النسبي (relative risk) (RR) كان 2.30 , 1.16 , 1.94 لكل من الاحتشاءات الدماغية الفجوية , الاحتشاءات الدماغية غير الفجوية , والاحتشاءات الصمية من منشأ قلبي (cardioembolic strokes) , على الترتيب¹⁰⁶ .

يزيد التدخين من خطر تطور النزف داخل الدماغ والنزف تحت العنكبوت . أكدت دراسة (Multiple Risk Factor Intervention Trial) على وجود علاقة قوية بين التدخين والنزف تحت العنكبوت , النزف داخل الدماغ , والاحتشاء الدماغ¹⁰⁷.

يزيد التدخين من خطر تشكل أمهات الدم الدماغية المؤدية للنزف تحت العنكبوت . أظهرت الدراسات أن الرجال المدخنين بشدة (أكثر من 20 سيجارة باليوم) والنساء المدخنات , لديهم خطر نسبي (adjusted RRs) لنزف أمهات الدم بمقدار 7.3 (95% CI: 3.8–14.3) و 2.1 (95% CI: 1.2–3.6) , بالترتيب , وذلك عند مقارنتهم مع الرجال والنساء غير المدخنين¹⁰⁸.

يؤدي التدخين إلى النزف داخل الدماغ عن طريق أذية الشرايين داخل البرانشيم الدماغية مما يؤدي لتمزقها وحدوث النزف¹⁰⁹⁻¹¹⁰ . بينت دراسة (The Hemorrhagic Study Project) أن التدخين هو عامل خطر مستقل لتطور النزف داخل الدماغ¹¹¹.

يؤدي إيقاف التدخين إلى نقص تطور النشبات الدماغية , وهذا ما أكدته العديد من الدراسات حول العالم . في دراسة حشدية على الرجال الآسيويين , تبين أن المدخنين بشدة (أكثر من 20 سيجارة باليوم) والذين أوقفوا

التدخين لديهم خطر أقل بشكل ملحوظ لتطور نشوبات دماغية اقفارية ونزف تحت العنكبوت بالمقارنة مع ابدین
لم يوقفوا التدخين (, HR: 0.66 [95% CI: 0.55–0.79] and 0.58 [95% CI: 0.38–0.90],¹¹² respectively).

الجدول (6) يبين ترافق التدخين مع الحوادث الوعائية الدماغية حسب عدة دراسات عالمية

Study	Title	Population	Results	Risk	Ref.
Asplund <i>et al.</i>	Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project	Eight European countries 93,695 men and women	Smoking confers an increased risk of stroke	HR: Men: 1.82 Women: 2.84	[60]
Putala <i>et al.</i>	Silent brain infarcts and leukoaraiosis in young adults with first-ever ischemic stroke	Finland 669 young adults	Smoking is an independent risk factor for silent brain infarcts	OR: 1.69 (95% CI: 1.05–2.72)	[61]
Myint <i>et al.</i>	Risk factors for first-ever stroke in the EPIC-Norfolk prospective population-based study	UK 25,000 individuals	There is an increased risk of stroke among current smokers compared with never-smokers Ex-smokers did not have increased risk of stroke compared with nonsmokers Excess stroke risk seems to decline after smoking cessation	RR: 1.70 (95% CI: 1.29–2.23)	[62]

60. Asplund K, Karvanen J, Giampaoli S, et al. Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project. *Stroke*. 2009;40:2319–2326.

61. Putala J, Kurkinen M, Tarvos V, Salonen O, Kaste M, Tatlisumak T. Silent brain infarcts and leukoaraiosis in young adults with first-ever ischemic stroke. *Neurology*. 2009;72:1823–1829.

62. Myint PK, Sinha S, Luben RN, Bingham SA, Wareham NJ, Khaw KT. Risk factors for first-ever stroke in the EPIC-Norfolk prospective population-based study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15:663–669.

❖ البدانة :

تعتبر البدانة جزء هام من المتلازمة الاستقلابية (يبين الجدول (7)¹¹³ تعريف المتلازمة الاستقلابية). والتي تعتبر عامل خطر رئيسي هام جدا لتطور النشوبات الدماغية و الأمراض القلبية الوعائية^{114-115-a}. تساهم البدانة في الأمراض الوعائية عن طريق النسيج الشحمي الحشوي¹¹⁶⁻¹¹⁷ يمكن قياس كمية النسيج الشحمي الحشوي بالاعتماد على الرنين المغناطيسي¹¹⁶⁻¹¹⁷. يتناسب محيط الخصر مع كمية النسيج الشحمي ويمكن اعتماده كبديل عن الرنين المغناطيسي في تقدير كمية النسيج الشحمي الحشوي¹¹⁶. تترافق البدانة الجذعية مع زيادة خطر التصلب العصيدي والاحتشاءات الدماغية¹¹¹⁻¹¹⁶⁻¹¹⁸.

تعرف البدانة عادة عن طريق قياس مشعر كتلة الجسم (BMI) (body mass index), ويحسب بتقسيم الوزن مقدرًا بالكيلو غرام على مربع طول الجسم مقدرًا بالمتري. وفقًا لمنظمة الصحة العالمية, يعرف الأشخاص الذين لديهم BMI أكثر أو يساوي 25 كغ/م² بأنهم زائدو الوزن و يعرف الأشخاص الذين لديهم BMI أكثر أو يساوي 30 كغ/م² بأنهم بدينون. وتصنف البدانة إلى درجات حسب قيمة BMI : درجة أولى (30-34.9) درجة ثانية (35-39) درجة ثالثة (أكثر أو يساوي 40). هناك علاقة خطية مثبتة بين زيادة مشعر كتلة الجسم و حدوث النشبات الإقفارية¹²⁰⁻¹²¹. تساهم البدانة أيضا في حدوث عوامل خطورة أخرى تؤدي إلى النشبات الدماغية مثل ارتفاع التوتر الشرياني, السكري و اضطرابات الشحوم. ومع ذلك فإن البدانة تبعا عامل خطر مستقل لتطور النشبات الدماغية¹²².

تعتبر الآليات الالتهابية و المناعية عوامل هامة لتطور النشبات الدماغية¹²³⁻¹²⁴. تترافق البدانة مع اضطراب في السبل المسؤولة عن استقلاب السكر والشحوم, وقد أشارت الدلائل الحديثة إلى أن البدانة تساهم أيضا في الحديثة الالتهابية. تزداد تراكيز البروتين الإرتكاسي C (C-reactive protein) (CRP) والانتريليوكين 6 (interleukin-6) (IL-6) مع وجود البدانة¹²⁵⁻¹²⁶, بالإضافة إلى العامل المنخر للورم ألفا (tumour necrosis factor alpha) (TNFα)¹²⁶, البروتين الجاذب الكيماوي المفرز من الوحيدات 1 (monocyte chemoattractant protein 1) (MCP-1)¹²⁷, الانتريليوكين 8 (interleukin-8)¹²⁷ و الجزيئ اللاصق داخل الخلوي الذواب (soluble intracellular adhesion molecule 1) (ICAM-1)¹²⁸. هذا التوافق الإيجابي بين البدانة والفعالية الالتهابية أدى إلى اعتبار البدانة حالة التهابية, ولكن التفعيل المناعي الذي يحدث في البدانة يختلف عن ذلك التفعيل المناعي الحادث في الانتان, حيث أن تراكيز المشعرات قبل الالتهابية يكون أقل في البدانة مقارنة مع الانتان, ولكن تبقى هذه التراكيز مرتفعة لمدة أكثر في البدانة مقارنة مع الانتان. وبالتالي يمكننا اعتبار البدانة حديثة التهابية مزمنة منخفضة الدرجة. تنشأ هذه الاستجابة الالتهابية من خلال عمل نسيج الشحمي أثناء وجود البدانة¹²⁹.

يلعب النسيج الشحمي دور غدي هام في الجسم و وذلك عن طريق مشتقة من النسيج الشحمي تسمى الأديبوكينات (leptin and adiponectin) adipokine و التي تحافظ على التوازن الاستقلابي في الجسم وتنظم الفعاليات الفيزيولوجية مثل استقلاب الشحوم والسكريات, تنظيم الضغط, الحساسية للأنسولين و استحداث الأوعية الدموية الجديدة¹³⁰⁻¹³¹. تساهم الحديثة الالتهابية المترافقة مع البدانة بزيادة حدوث النشبات الدماغية, عن طريق رفع مستويات (CRP) و (IL-6)¹³²⁻¹³³.

**الجدول (7)²²² يبين تعريف المتلازمة الاستقلابية حسب (The NCEP Adult Treatment Panel III)
(ATP III)**

metabolic syndrome is the presence of 3 of the following:
1.abdominal obesity as determined by waist circumference102 cm or 40 inches for men and 88 cm or 35 inches for women
2.triglycerides 150 mg/dLHDL cholesterol 40 mg/dL for men and 50 mg/dL for women
3.BP130/85 mm Hg
4.fasting glucose 110 mg/dL

The International Diabetes Foundation (IDF) modified the definition by the necessary inclusion of a waist circumference 88 cm for men and 80 cm in women plus 2 of the other NCEP-ATP III criteria¹³⁴

❖ اضطرابات الشحوم :

بينت أغلب الدراسات الوبائية ترافق المستويات العالية من الكوليسترول (LDL) والمستويات المنخفضة من الكوليسترول (HDL) مع زيادة خطر النشبات الدماغية^{135 a-b}. تبين في دراسة (Multiple Risk Factor Inervention Trail (MRFIT) والتي تضمنت أكثر من 350000 رجل , أن الخطر النسبي (relative risk) للموت الناجم عن النشبات الدماغية غير النزفية يزداد مع ارتفاع أرقام الكوليسترول¹³⁶. تبين في دراسة (Asia Pacific Cohort Study) (APCSC), والتي تضمنت 352033 شخص , زيادة 25% بمعدل النشبات الاقفارية لكل ارتفاع (38.7 ملغ/دل) في مستويات الكوليسترول¹³⁷. وقد بينت دراسة استباقية حشدية (prospective cohort study) ل 27937 أنثى أمريكية بعمر أكثر أو يساوي 45 سنة , أن المستويات العالية من الكوليسترول تترافق مع زيادة خطر النشبات الاقفارية¹³⁸⁻¹³⁹. يترافق ارتفاع مستويات الكوليسترول مع التصلب العصيدي في الشرايين السباتية¹⁴⁰⁻¹⁴¹.

أكدت معظم الدراسات الوبائية على العلاقة العكسية (inverse relationship) بين ارتفاع مستويات الكوليسترول عالي الكثافة (HDL) (high-density lipoprotein cholesterol) والنشبات الدماغية¹⁴². ومن هذه الدراسات : دراسة كوبينهاغن (Copenhagen City Heart Study) , (Oyabe Study) التي أجريت على الرجال والنساء في اليابان¹⁴³⁻¹⁴⁴. تبين في مراجعة منهجية (systematic review) لخمس دراسات حشدية أن كل ارتفاع 10 ملغ/دل في مستوى الكوليسترول HDL يخفض خطر النشبات الدماغية بمعدل 11% إلى 15%¹⁴⁵.

يوضح الجدول (8) طريقة علاج الشحوم حسب توصيات (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel 3 (NCEP))¹⁴⁶⁻¹⁴⁷. تنقص الستاتينات (statins) من مستويات الكوليسترول (LDL) (low-density lipoprotein) حوالي 30% إلى 50% , حسب الجرعة الدوائية . ينقص العلاج بالستاتينات من خطر النشبات الدماغية عند مرضى التصلب العصيدي¹⁴⁸⁻¹⁴⁹.

تساهم الستاتينات بانقاص نمو الخثرة العصيدية في الشرايين السباتية وتنقص خطر وقوع النشبات الدماغية¹⁵⁰⁻¹⁵¹. يمكن أن تملك هذه الأدوية تأثيراً على البطانة الوعائية , ولكن تأثيرها الرئيسي هو خفض الكوليسترول (LDL). تبين في مراجعة تلوية (meta-analysis) ل 26 دراسة تضمنت أكثر من 90000 مريض أن الستاتينات تنقص خطر كل النشبات الدماغية حوالي 21%¹⁵² (95% CI, 15% to 27%). قيمة الكوليسترول (LDL) القاعدي في هذه المراجعة تراوحت بين 124 ملغ/دل و 188 ملغ/دل وسطياً 149 ملغ/دل. تبين أن خطر النشبات الدماغية ينقص بمقدار 15.6% لكل نقص 10% في قيمة الكوليسترول (LDL) (95% CI, 6.7% to 23.6%). وقد تبين في مراجعة تلوية (meta-analysis) لدراسات أخرى تضمنت حوالي 165792 مريض , أن العلاج بالستاتينات مع وسائل العلاج الأخرى , ينقص خطر النشبات الدماغية بمعدل 21.1% لكل انخفاض 39 ملغ/دل في قيمة الكوليسترول (LDL) (95% CI, 6.3 to 33.5; P0.009¹⁵³).

الجدول (8) يوضح طرق علاج فرط الشحوم حسب توصيات NCEP

Factor	Goal	Recommendations
LDL-C 0 –1 CHD risk factor*	LDL-C 160 mg/dL	Diet, weight management, and physical activity. Drug therapy recommended if LDL-C remains 190 mg/dL. Drug therapy optional for LDL-C 160–189 mg/dL
2 CHD risk factors and 10-year CHD risk 20%	LDL-C 130 mg/dL	Diet, weight management, and physical activity. Drug therapy recommended if LDL-C remains 160 mg/dL.
2 CHD risk factors and 10-year CHD risk 10%–20%	LDL-C 130 mg/dL, or optionally LDL-C 100 mg/dL	Diet, weight management, and physical activity. Drug therapy recommended if LDL-C remains 130 mg/dL (optionally 100 mg/dL).
CHD or CHD risk equivalent† (10-year risk 20%)	LDL-C 100 mg/dL or optionally LDL-C 70 mg/dL	Diet, weight management, and physical activity. Drug therapy recommended if LDL-C 130 mg/dL. Drug therapy optional for LDL-C 70–129 mg/dL.
Non-HDL-C in persons with triglyceride 200 mg/dL	Goals are 30 mg/dL higher than LDL-C goal	Same as LDL-C with goals 30 mg/dL higher.
Low HDL-C	No consensus goal	Weight management and physical activity. Consider niacin (nicotinic acid) or fibrate in high-risk persons with HDL-C 40 mg/dL

Lp(a)	No consensus goal	Treat other atherosclerotic risk factors in patients with high Lp(a). Consider niacin (immediate- or extended-release formulation), up to 2000 mg/d for reduction of Lp(a) levels, optimally in conjunction with glycemic control and LDL control.
-------	-------------------	--

CHD indicates coronary heart disease; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; and Lp(a), lipoprotein a. *To screen for dyslipidemia, a fasting lipoprotein profile (cholesterol, triglyceride, HDL-C, and LDL-C) should be obtained every 5 y in adults. It should be obtained more often if 2 CHD risk factors are present (risk factors include cigarette smoking; hypertension; HDL-C 40 mg/dL; CHD in a male first-degree relative 55 y or in a female first-degree relative 65 y; or age 45 y for men or 65 y for women) or if LDL-C levels are borderline or high. Screening for Lp(a) is not recommended for primary prevention unless (1) unexplained early cardiovascular events have occurred in first-degree relatives or (2) high Lp(a) is known to be present in first-degree relatives. †CHD risk equivalents include diabetes or other forms of atherosclerotic disease (peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, or symptomatic carotid artery disease).

القسم الثاني

القسم العملي

تعتبر الحوادث الوعائية الدماغية من أهم الأمراض العصبية وأكثرها تواترا , وهي سبب هام للعجز عند المسنين , حيث تعد السبب الثاني للوفيات حول العالم . وفقا لمنظمة الصحة العالمية فإن 15 مليون شخص يعانون من نشبة حول العالم سنويا ومنهم 5 مليون يموتون وحوالي 5 مليون يعانون من عجز دائم . وتبلغ كلفة الرعاية الصحية المتعلقة بالنشبات حوالي 5 بليون دولار سنويا وبين عام 2012 و عام 2030 ستبلغ كلفة الرعاية الطبية لمرضى النشبات أرقام مذهلة ومعظم هؤلاء المرضى تتراوح اعمارهم بين 65 و 79 سنة . لقد حصل تطور كبير في العقود الأخيرة في تشخيص وعلاج النشبات الدماغية بشكل باكر , لكن ما زالت الخطوة الأهم هي معرفة عوامل الخطورة وعلاجها وبالتالي الوقاية من حدوث النشبات وتجنب الكلفة الصحية الهائلة لعلاجها وخاصة في البلدان النامية . لقد تمت دراسة عوامل خطورة النشبات بشكل واسع في البلدان الغربية وخاصة ارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري ومعرفة دور كل منها في تطور الحوادث الوعائية الدماغية . وبسبب قلة المعلومات المتوافرة في بلادنا عن عوامل خطورة النشبات الدماغية كان لابد من إجراء دراسة تبين مدى انتشار هذه العوامل في المجتمع السوري ومعرفة مدى تأثيرها على تطور النشبات الدماغية . قمنا بدراسة مدى تأثير عوامل الخطورة التالية على تطور الحادث الوعائي الدماغى :

- ارتفاع التوتر الشرياني : درسنا هذا العامل بسبب تأثيره المعروف حسب الدراسات العالمية 155 في تطور الحوادث الوعائية الدماغية . سنقوم بدراستنا بمعرفة دور ارتفاع التوتر الشرياني في تطور الحوادث الوعائية الدماغية في المجتمع السوري .
- التدخين : يزيد التدخين من خطورة الحوادث الوعائية الدماغية حوالي ضعفين إلى ثلاثة أضعاف مقارنة بالناس غير المدخنين 104 وبسبب ارتفاع نسبة المدخنين في المجتمع السوري كان لابد من دراسة تأثيره على تطور الحوادث الوعائية الدماغية .
- السكري : هو مرض مجتمعي شائع ومعروف دوره في تطور الحوادث الوعائية الدماغية حسب الدراسات العالمية 93 . وبسبب شيوع الداء السكري في مجتمعاتنا وقلة الوعي الصحي تجاه مخاطره الوعائية , قمنا بدراسة تأثيره على تطور الحادث الوعائي الدماغى في المجتمع السوري .
- زيادة الوزن : تلعب البدانة دور هام في تطور الحوادث الوعائية الدماغية وختصة الاحتشائية عند الرجال والنساء 114 . هل تساهم البدانة بتطور الحوادث الوعائية الدماغية في سورية ؟ . سنجيب عن هذا السؤال في بحثنا .
- اضطرابات الشحوم : قمنا بدرستنا بمعرفة مدى تأثير ارتفاع الكولسترول LDL وانخفاض الكولسترول HDL في تطور الحوادث الوعائية الدماغية في المجتمع السوري . حيث درست هذه العوامل بشكل جيد في الدراسات العالمية وتبين أنها عوامل خطر هامة لتطور الحادث الوعائي الدماغى 135 .

نمط الدراسة : دراسة مستقبلية حالة -شاهد (case-control study)

مكان الدراسة : مستشفى المواساة و الأسد الجامعيان

زمن الدراسة : استمرت الدراسة في الفترة بين تموز 2016 حتى تموز 2017

معايير الاشتمال :

1. كل المرضى المقبولين بقصة حادث وعائي دماغي للمرة الأولى , يعرف بأنه تطور أعراض وعلامات عصبية بشكل حاد دامت أكثر من 24 ساعة أو أدت الى الوفاة بغياب سبب واضح باستثناء السبب الوعائي
2. المرضى الذين حضروا خلال خمسة أيام من بداية الاعراض .
3. تم أخذ المعلومات عن المريض غير القادر على التواصل الكلامي من مرافقه , بشرط أن يكون قريب درجة أولى يعيش مع المريض بنفس المنزل ويعلم أدويته وتاريخه الطبي . أما مجموعة الشاهد المشاركين في الدراسة فتم جمعهم من الأشخاص الذين لديهم عامل خطر أو أكثر من العوامل المدروسة دون أن يكون لديهم حادث وعائي دماغي حالي أو سابق من الأشخاص مرافقي المرضى أو الموظفين في المشفى .

معايير الاستبعاد :

المرضى الذين لديهم أسباب غير وعائية للحادث الوعائي الدماغي أو المرضى المقبولين بالمشفى بتشخيص متلازمة اكليلية حادة أو نزف تحت عنكبوت أو لا يمكن الحصول على المعلومات من المريض (تغيم وعي) أو من مرافقيه (عدم معرفتهم بالحالة) .

مراحل العمل :

- تم اختيار مرضى العينة وفق معايير الاشتمال الموضحة سابقا
- تم تحديد عوامل الخطورة التالية التي سوف تدرس علاقتها بتطور النشبات الاقفارية والنزفية:

1. التدخين
2. ارتفاع التوتر الشرياني
3. السكري
4. اضطراب شحوم الدم
5. زيادة الوزن

- تم اخذ القصة السريرية والتاريخ المرضي من قبل الباحث أو طبيب الدراسات العليا للمريض (أو مرافقيه بحال عدم قدرة المريض على التعبير أو تدني الوعي) وتم تدوين المعلومات التالية في السجل الطبي :
 1. من حيث وجود قصة عائلية او شخصية سابقة للنشبات.
 2. السوابق المرضية مثل ارتفاع التوتر الشرياني والسكري
 3. القصة الدوائية ومدى التزام المريض بها
 4. وعن العادات السابقة كالتدخين وكميته
- تم اجراء الفحص السريري والفحص العصبي من قبل الباحث أو طالب الدراسات العليا
- تم قياس وتدوين التوتر الشرياني عند فحص المريض عند القبول وبشكل دوري كل 12 ساعة حتى تخرجه من المشفى، وتم اعتبار التوتر الشرياني فوق 90/160 هو الحد الفاصل لاعتبار أن المريض لديه ارتفاع توتر شرياني بحال عدم وجود تشخيص أو علاج سابق، حيث يرتفع التوتر الشرياني كاستجابة للحادث الوعائي الدماغى، وأخذنا هذه القيمة الحدية بناء على الدراسات العالمية السابقة¹⁵⁵.
- تم اجراء تصوير طبقي محوري للدماغ عند قبول المريض وبعد 48 ساعة (بحال عدم ظهور الاقفار على الطبقي)، وتم اجراء مرنان مغناطيسي للدماغ في بعض الحالات مثل نشبات الدوران الخلفي الاقفارية أو عند الشك بالتشخيص بواسطة الطبقي المحوري.
- تم سحب التحاليل المخبرية التالية لجميع المرضى: CBC,urea,creatinine,Na,K,PT,PTT,INR,LDL,HDL, Fasting Glucose. ، وتم اعتبار أن المريض سكري بحال كان السكر الصيامي < 126 مغ/دل، أو بوجود داء سكري مشخص ومعالج سابقاً. وتم اعتبار اضطراب شحوم الدم كولسترول HDL أقل من 40مغ/دل أو كولسترول LDL أكثر من 100 مغ/دل.
- تم قياس وزن أغلب المرضى وحساب BMI وتدوينها على السجل الطبي. وتم اعتباران BMI>25 هي زيادة وزن سوف تدرس علاقتها بتطور النشبات.

الاعتبارات الأخلاقية :

1. تم إجراء الدراسة وفقاً للمعايير الأخلاقية المنصوص عليها ضمن جامعة دمشق .
2. تم جمع المعلومات من كل مريض بعد أخذ موافقته الكتابية والشفهية مع ضمان خصوصية كل مريض وعدم نشر أي معلومة ذات طابع شخصي .
3. وقد تم تقديم الرعاية الصحية لكل المرضى حسب البروتوكولات العلاجية المتبعة للحوادث الوعائية الدماغية ولم يتم إجراء أي تدخل علاجي أو تشخيصي خارج إطار هذه البروتوكولات .
4. لم يحصل المرضى المشاركون في الدراسة على فوائد إضافية بالمقارنة مع المرضى غير المشاركين بها

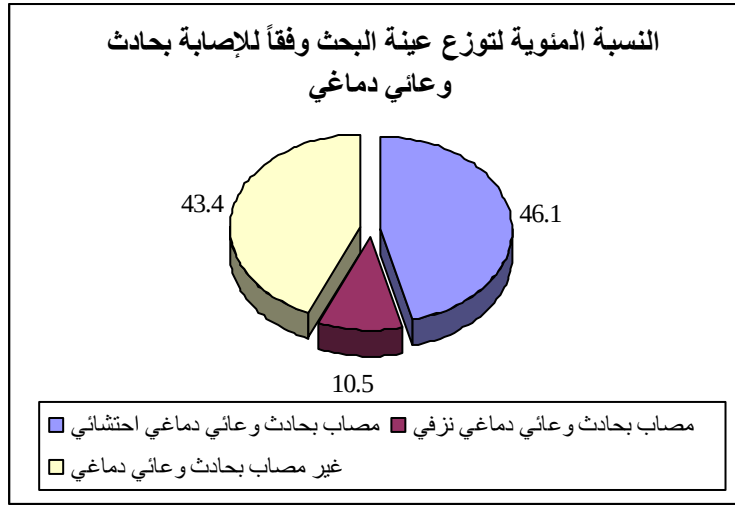
النتائج :

تضمن البحث 228 عينة تراوحت أعمارهم بين 35 و 96 عاماً وكانوا مقسمين إلى ثلاث مجموعات رئيسية مختلفة (مصاب بحادث وعائي دماغي احتشائي، مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي، غير مصاب بحادث وعائي دماغي)، وقد كان توزع المرضى في عينة البحث وفقاً للإصابة بحادث وعائي دماغي والمتغيرات الأخرى كما يلي:

1 - توزع عينة البحث وفقاً للإصابة بحادث وعائي دماغي:

جدول رقم (1) يبين توزع عينة البحث وفقاً للإصابة بحادث وعائي دماغي.

النسبة المئوية	عدد المرضى	الإصابة بحادث وعائي دماغي
46.1	105	مصاب بحادث وعائي دماغي احتشائي
10.5	24	مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي
43.4	99	غير مصاب بحادث وعائي دماغي
100	228	المجموع



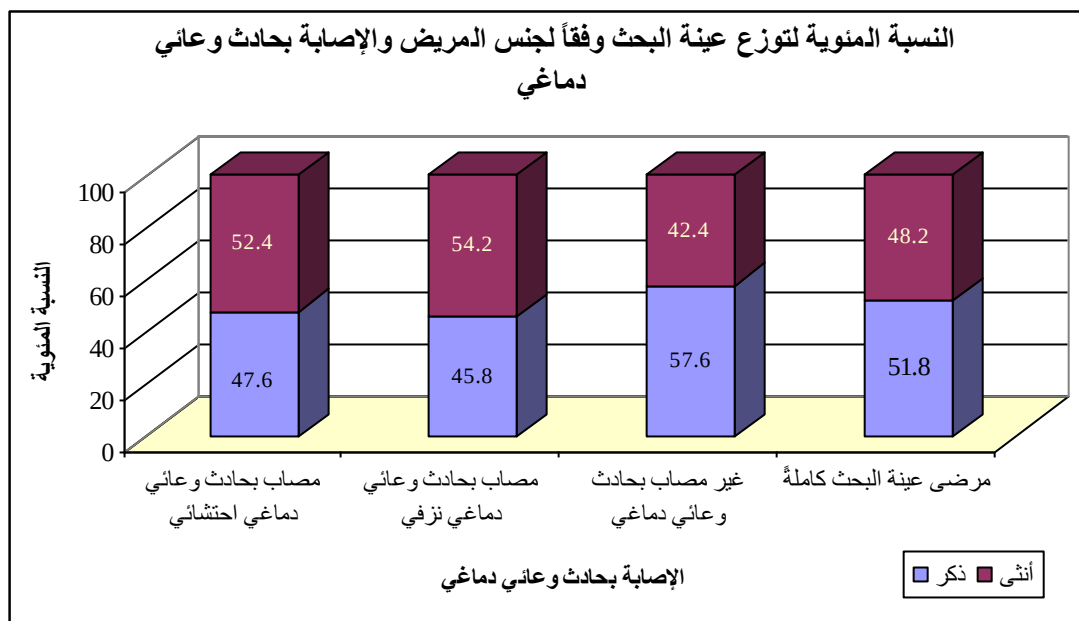
مخطط رقم (1) يمثل النسبة المئوية لتوزيع عينة البحث وفقاً للإصابة بحادث وعائي دماغي.

يبين المخطط السابق أن نسبة مرضى الاحتشاء الدماغي (46%) كانت أعلى بالمقارنة مع مرضى النزف الدماغي (10%) وهذا ما يتوافق مع النسب العالمية⁶. ويبين أن نسبة الشواهد حوالي 43 % من مجمل عينات الدراسة .

2 - توزيع عينة البحث وفقاً لجنس المريض والإصابة بحادث وعائي دماغي:

جدول رقم (2) يبين توزيع عينة البحث وفقاً لجنس المريض والإصابة بحادث وعائي دماغي.

النسبة المئوية			عدد المرضى			الإصابة بحادث وعائي دماغي
المجموع	أنثى	ذكر	المجموع	أنثى	ذكر	
100	52.4	47.6	105	55	50	مصاب بحادث وعائي دماغي احتشائي
100	54.2	45.8	24	13	11	مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي
100	42.4	57.6	99	42	57	غير مصاب بحادث وعائي دماغي
100	48.2	51.8	228	110	118	مرضى عينة البحث كاملة



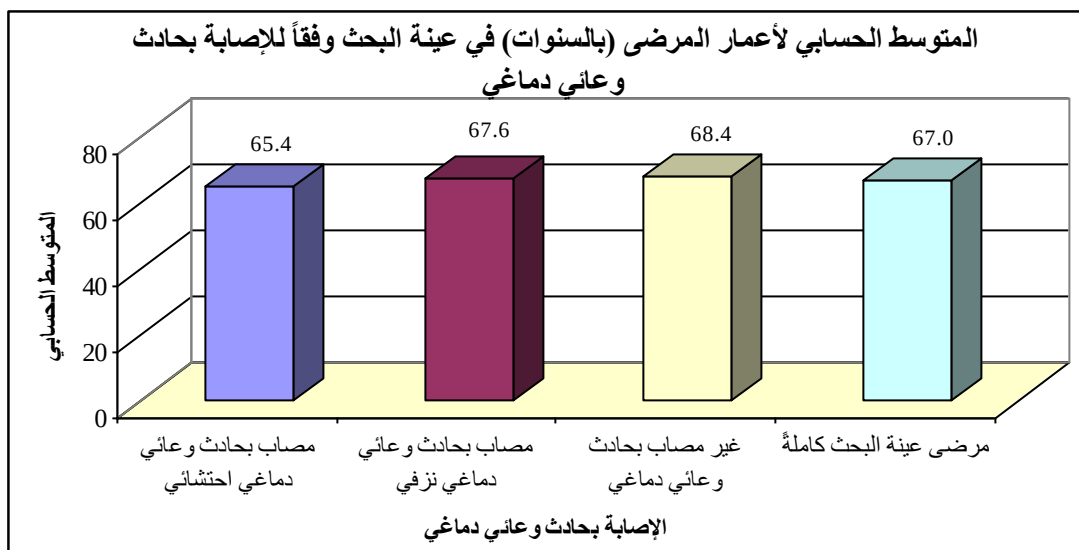
مخطط رقم (2) يمثل النسبة المئوية لتوزيع عينة البحث وفقاً لجنس المريض والإصابة بحادث وعائي دماغي.

يبين المخطط السابق أن نسبة الذكور في مجمل العينة كانت حوالي 51% ونسبة الإناث كانت حوالي 49%. حوالي نصف المرضى ذكور ونصفهم إناث في كل مجموعة من مجموعات المرضى

3 - المتوسط الحسابي لأعمار المرضى في عينة البحث وفقاً للإصابة بحادث وعائي دماغي:

جدول رقم (3) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لأعمار المرضى (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً للإصابة بحادث وعائي دماغي.

المتغير المدروس = عمر المريض (بالسنوات)					
الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	عدد المرضى	الإصابة بحادث وعائي دماغي
13.0	65.4	37	96	105	مصاب بحادث وعائي دماغي احتشائي
11.5	67.6	47	90	24	مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي
12.4	68.4	35	93	99	غير مصاب بحادث وعائي دماغي
12.6	67.0	35	96	228	مرضى عينة البحث كاملة



مخطط رقم (3) يمثل المتوسط الحسابي لأعمار المرضى (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً للإصابة بحادث وعائي دماغي.

نلاحظ أن أعمار مرضى الاحتشاء الدماغي كانوا بحدود 65 سنة , وأن أعمار المرضى النزف الدماغي كانت حوالي 67 سنة , وأعمار مرضى الشواهد حوالي 68 سنة . بشكل عام كانت أعمار مرضى الدراسة حوالي 67 سنة . نلاحظ تقارب بأعمار مرضى الدراسة بشكل عام

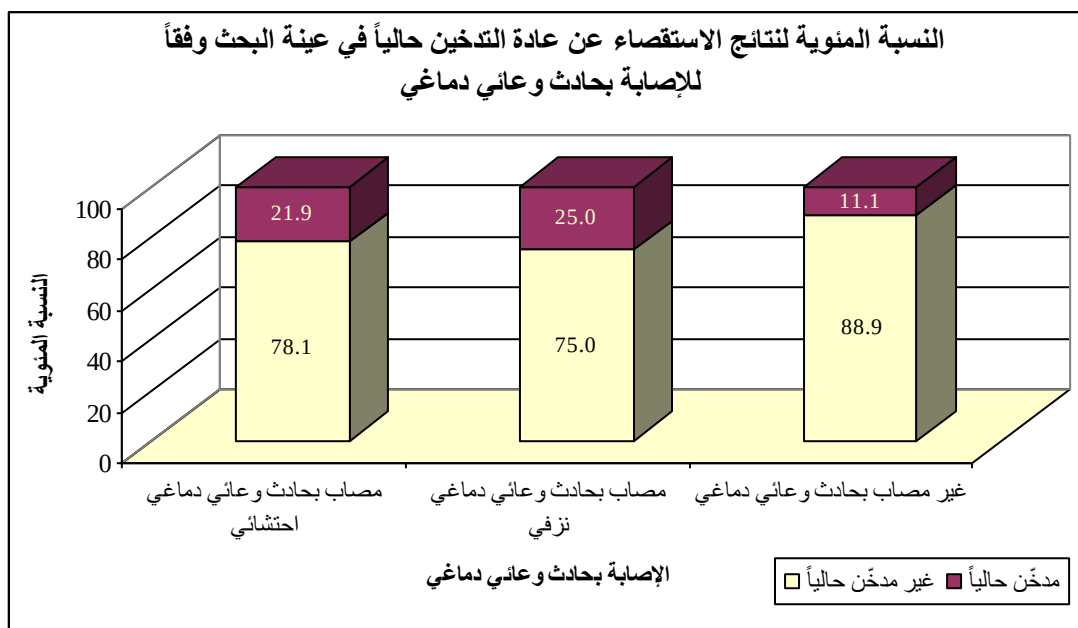
نتائج الاستقصاء عن عوامل الخطورة المدروسة في عينة البحث وفقاً للإصابة بحادث وعائي دماغي

جدول رقم (3) يبين نتائج تحديد وجود عوامل الخطر في عينة البحث وفقاً للإصابة بحادث وعائي دماغي.

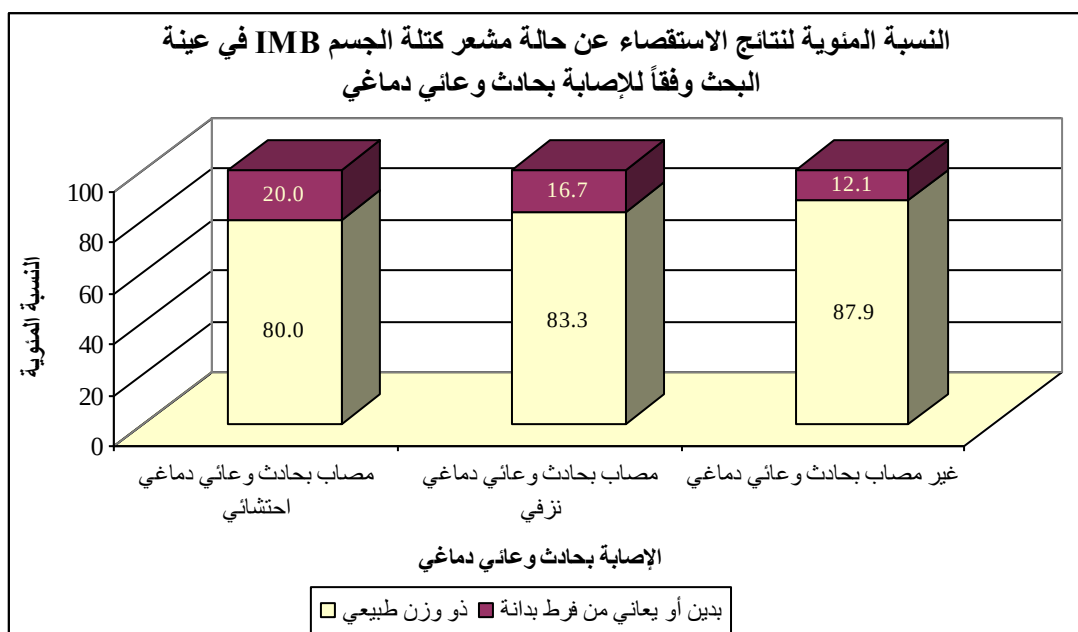
النسبة المئوية			عدد المرضى			فئة المتغير المدروس	المتغير المدروس
غير مصاب بحادث وعائي دماغي	مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي	مصاب بحادث وعائي دماغي احتشائي	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي	مصاب بحادث وعائي دماغي احتشائي		
88.9	75.0	78.1	88	18	82	غير مدخن حالياً	عادة التدخين الحالية
11.1	25.0	21.9	11	6	23	مدخن حالياً	
87.9	83.3	80.0	87	20	84	ذو وزن طبيعي	حالة مؤشر كتلة الجسم BMI
12.1	16.7	20.0	12	4	21	بدني أو يعاني من فرط بدانة	
80.8	50.0	76.2	80	12	80	ضغط شرياني طبيعي	حالة الضغط الشرياني BP
19.2	50.0	23.8	19	12	25	ضغط شرياني أكبر من 9/16	
77.8	58.3	44.8	77	14	47	لا توجد	وجود سوابق ارتفاع ضغط شرياني HTN
22.2	41.7	55.2	22	10	58	توجد	
85.9	83.3	75.2	85	20	79	ضمن الحدود الطبيعية	حالة تركيز الكوليسترول LDL منخفض الكثافة
14.1	16.7	24.8	14	4	26	أكبر من 100	

النسبة المئوية			عدد المرضى			فئة المتغير المدروس	المتغير المدروس
غير مصاب بحادث وعائي دماغي	مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي	مصاب بحادث وعائي دماغي احتشائي	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي	مصاب بحادث وعائي دماغي احتشائي		
86.9	79.2	75.2	86	19	79	ضمن الحدود الطبيعية	حالة تركيز الكوليسترول مرتفع الكثافة HDL
13.1	20.8	24.8	13	5	26	أقل من 40	
80.8	54.2	51.4	80	13	54	ضمن الحدود الطبيعية	حالة سكر الدم الصيامي
19.2	45.8	48.6	19	11	51	أكبر من 126	

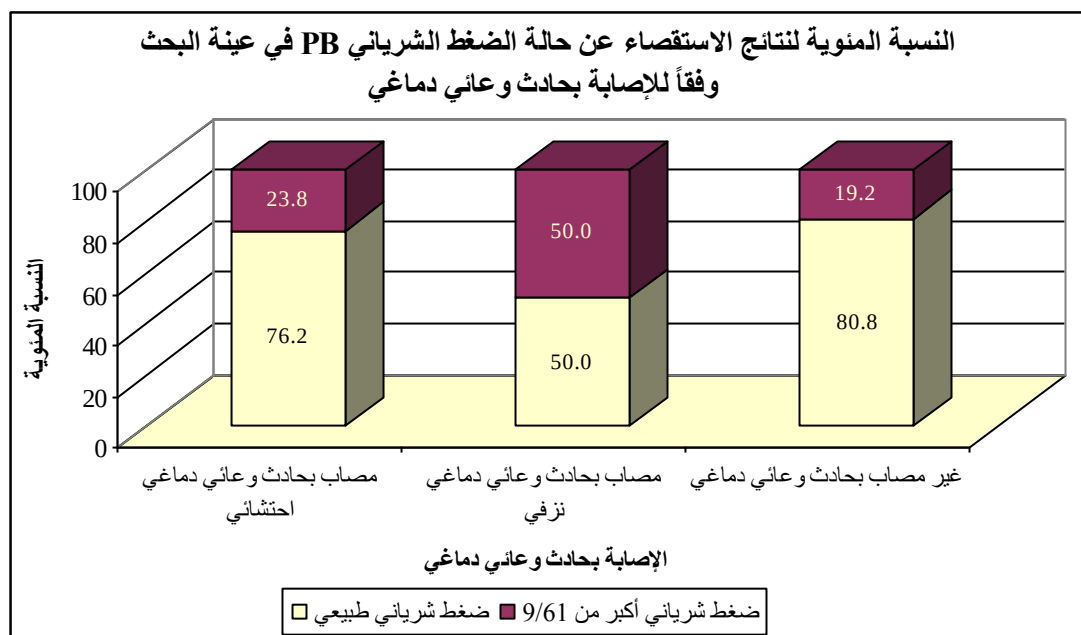
سنوضح في المخططات التالية مدى انتشار عوامل الخطورة المدروسة في عينة الدراسة والنسبة المئوية لكل منها :



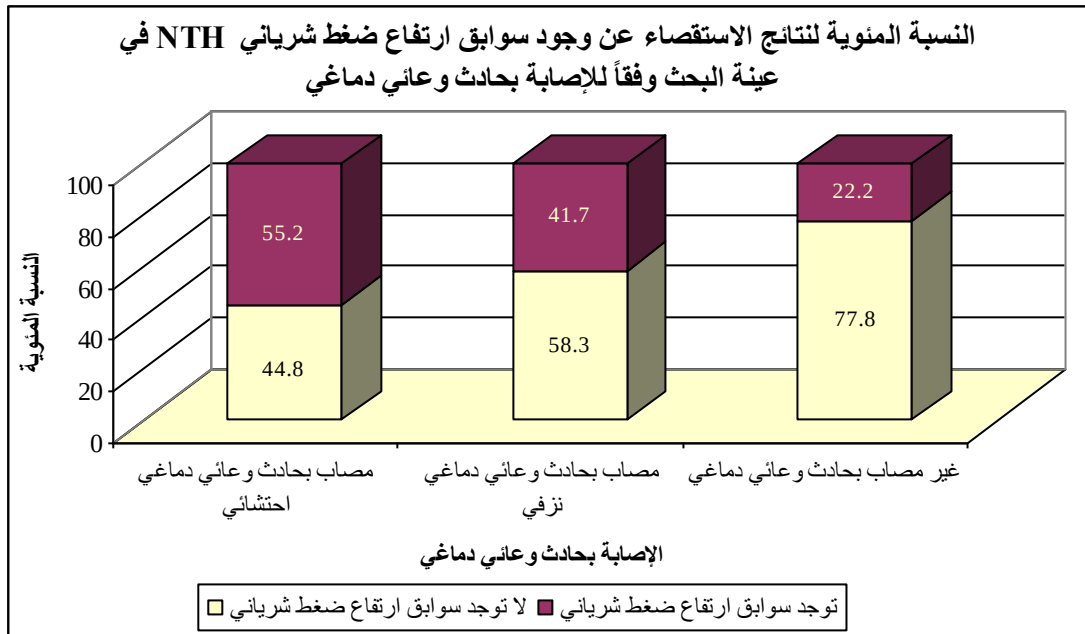
يوضح المخطط السابق أن نسبة المرضى المدخنين في مرضى الحوادث الوعائية الدماغية الاحتشائية كانت حوالي 21 % وكانت حوالي 11% عند مجموعة الشواهد . سيكون لذلك أهمية إحصائية في نتائج دراستنا



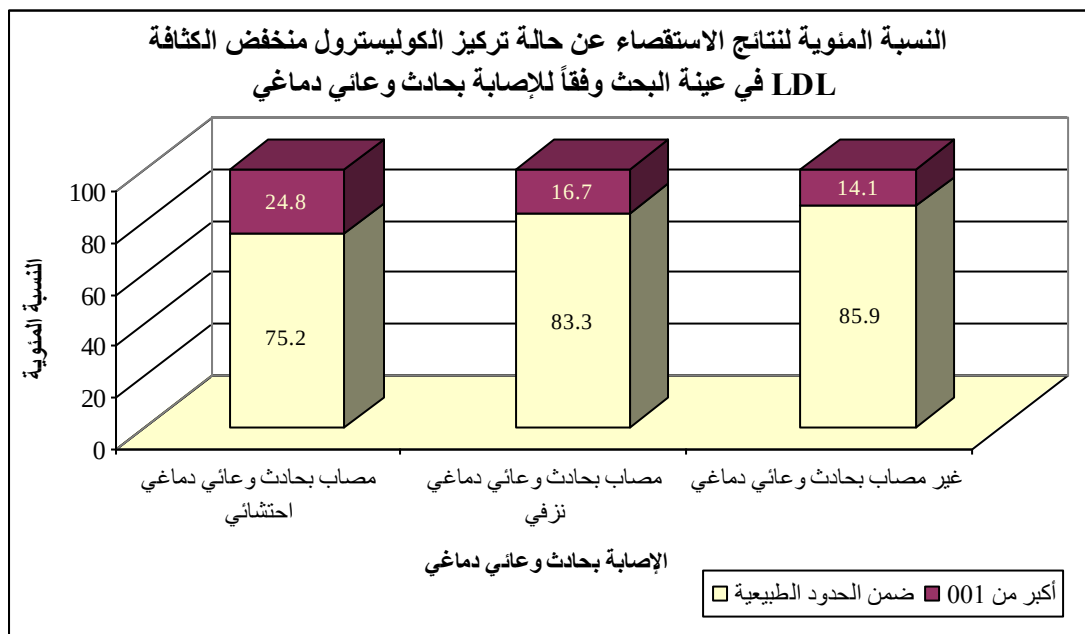
يبين المخطط السابق أن النسب المئوية لتكرار زيادة الوزن عند عينات الدراسة كانت : 20% , 16% , 12% لكل من مرضى الاحتشاء ومرضى النزف والشواهد على التوالي .



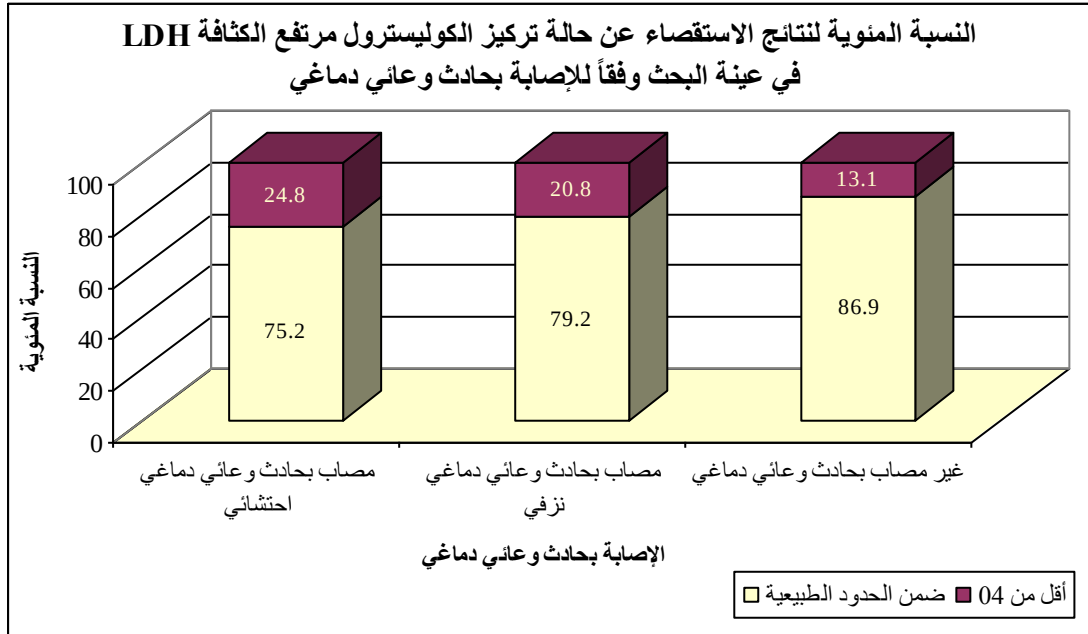
يوضح المخطط السابق أن النسبة المئوية لتكرار ارتفاع التوتر الشرياني في مرضى النزف الدماغي كانت الأعلى (50%) بالمقارنة مع باقي مجموعات الدراسة .



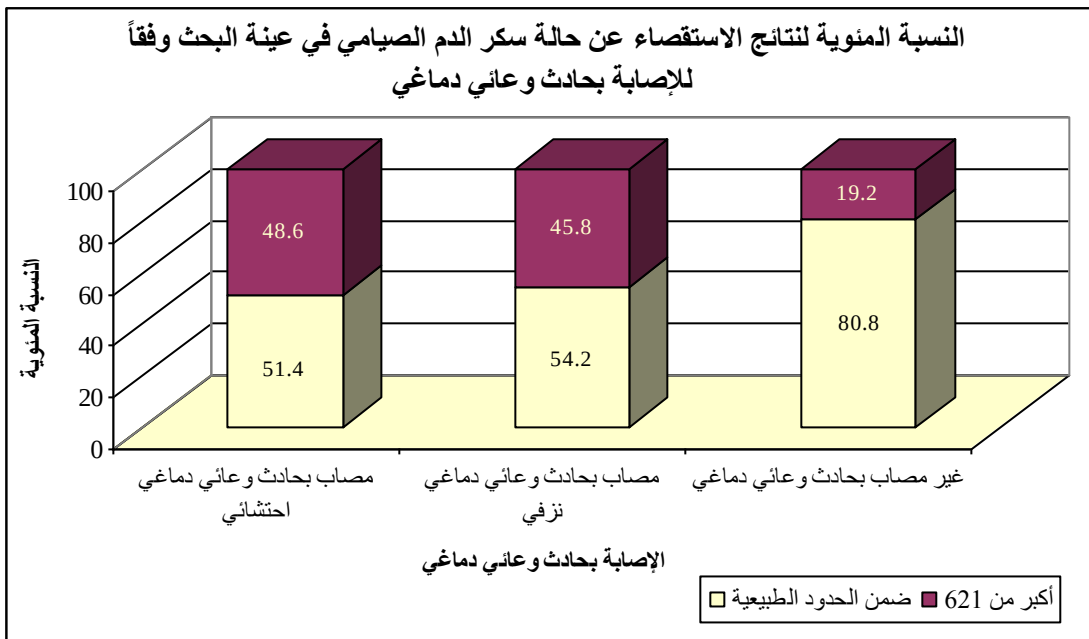
يوضح المخطط السابق أن النسبة المئوية لتكرار سوابق ارتفاع التوتر الشرياني عند مرضى الاحتشاء والنزف الدماغي كانت : 55% , 41% على التوالي . وكانت هذه النسب أعلى مقارنة مع مجموعة الشواهد (22%) .



يوضح المخطط السابق أن النسبة المئوية لتكرار ارتفاع قيمة الكوليسترول LDL كانت : 24% , 16% , 14% لكل من مرضى الاحتشاء ومرضى النزف والشواهد على التوالي



يوضح المخطط السابق أن النسبة المئوية لتكرار انخفاض قيم الكوليسترول HDL في مرضى الاحتشاء (24%) كانت الأعلى بالمقارنة مع مرضى النزف الدماغي (20%) والشواهد (13%)



يوضح المخطط السابق ارتفاع النسبة المئوية لتكرار ارتفاع سكر الدم الصيامي عند مرضى الاحتشاء الدماغي (48%) والنزف الدماغي (45%) مقارنة مع مرضى الشواهد (19%)

دراسة العلاقة بين الإصابة بحادث وعائي دماغي والمتغيرات المتعلقة بعوامل الخطورة المدروسة في عينة البحث:

تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات كل من عوامل الخطورة المدروسة (عادة التدخين حالياً، حالة مشعر كتلة الجسم BMI، حالة الضغط الشرياني BP، وجود سوابق ارتفاع ضغط شرياني HTN، حالة تركيز الكوليسترول منخفض الكثافة LDL، حالة تركيز الكوليسترول مرتفع الكثافة HDL، حالة سكر الدم الصيامي) بين مجموعات العينة المدروسة (مصاب بحادث وعائي دماغي احتشائي، مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي، غير مصاب بحادث وعائي دماغي) كما يلي:

جدول رقم (4) يبين نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات فئات بعض عوامل الخطورة المدروسة بين مجموعات العينة المدروسة (مصاب بحادث وعائي دماغي احتشائي، مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي، غير مصاب بحادث وعائي دماغي).

المتغيران المدروسان = المتغير المدروس × الإصابة بحادث وعائي دماغي						
المتغير المدروس	الإصابة بحادث وعائي دماغي (أ)	الإصابة بحادث وعائي دماغي (ب)	المتغير المدروس	المتغير المدروس	المتغير المدروس	المتغير المدروس
عادة التدخين الحالية	مصاب بحادث وعائي دماغي احتشائي	مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي	129	0.107	1	0.743
	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	204	4.274	1	0.039
	مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	123	3.128	1	0.077
حالة مشعر كتلة الجسم BMI	مصاب بحادث وعائي دماغي احتشائي	مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي	129	0.139	1	0.709
	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	204	2.333	1	0.127
	مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	123	0.353	1	0.553
حالة الضغط الشرياني BP	مصاب بحادث وعائي دماغي احتشائي	مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي	129	6.551	1	0.0105
	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	204	0.642	1	0.423
	مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	123	9.726	1	0.002
وجود سوابق ارتفاع ضغط شرياني HTN	مصاب بحادث وعائي دماغي احتشائي	مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي	129	1.443	1	0.230
	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	204	23.302	1	0.000
	مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	123	3.794	1	0.051
حالة تركيز الكوليسترول منخفض الكثافة LDL	مصاب بحادث وعائي دماغي احتشائي	مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي	129	0.717	1	0.397
	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	204	3.646	1	0.056
	مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	123	0.099	1	0.754
حالة تركيز الكوليسترول مرتفع الكثافة HDL	مصاب بحادث وعائي دماغي احتشائي	مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي	129	0.165	1	0.684
	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	204	4.458	1	0.035
	مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	123	0.917	1	0.338
حالة سكر الدم الصيامي	مصاب بحادث وعائي دماغي احتشائي	مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي	129	0.059	1	0.809
	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	204	19.514	1	0.000
	مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي	غير مصاب بحادث وعائي دماغي	123	7.435	1	0.006

المناقشة Discussion:

قمنا بدراسة 228 عينة وتقسيمهم إلى ثلاث مجموعات (مصاب بحادث وعائي دماغي احتشائي , مصاب بحادث وعائي دماغي نزفي , غير مصاب بحادث وعائي دماغي كعينة شاهد) , ثم قمنا باستقصاء نسب وجود عوامل الخطورة التالية :ارتفاع التوتر الشرياني , التدخين , ارتفاع الشحوم , البدانة , والسكري عند كل من هذه المجموعات . ثم قمنا بالمقارنة بين المجموعات وفقا للعامل المدروس على مرحلتين : المرحلة الاولى , مقارنة مجموعة المصابين بحادث وعائي احتشائي مع كل من مجموعة المصابين بحادث وعائي دماغي نزفي و مجموعة غير المصابين . المرحلة الثانية , مقارنة مجموعة المصابين بحادث وعائي دماغي نزفي مع مجموعة غير المصابين بحادث وعائي دماغي

بعد المقارنات تبين لدينا مايلي :

1. ساهم ارتفاع التوتر الشرياني $BP > 160/90$ ملم/زئبقي بتطور الحوادث الوعائية الدماغية النزفية والاحتشائية , ولكن مساهمته بالحوادث النزفية كانت ذات أهمية إحصائية أكبر من الاحتشائية . حيث تبين أن نصف مرضى الحوادث الوعائية الدماغية النزفية لديهم $BP > 160/90$ ملم/زئبقي . وهو مشابه للدراسة الأمريكية والصينية، رغم أن الدراسة الصينية درست دور ارتفاع التوتر الشرياني في النشبات الاقارية فقط. ويعد ارتفاع التوتر الشرياني عامل الخطورة الأشيع وبلغت نسبة المرضى 55% بما يشسبه الدراسات الأمريكية والإيرانية

(61%، 66%). وبما يختلف مع الدراسة الصينية.

2. ساهم التدخين بتطور الحوادث الوعائية الدماغية الاحتشائية , ولم يتبين وجود علاقة ذات أهمية إحصائية بين التدخين والإصابة بالحوادث الوعائية الدماغية النزفية . وهو يشابه النتائج بالدراسات الأمريكية والصينية والإيرانية. حيث كان التدخين هو عامل الخطورة الأشيع في الدراسة الصينية.

3. لم يساهم ارتفاع مشعر كتلة الجسم <25 في تطور الحوادث الوعائية الدماغية الاحتشائية والنزفية . على خلاف باقي الدراسات حيث ترافق ارتفاع BMI كعامل خطورة هام للحوادث الوعائية الدماغية الاحتشائية. قد يكون بسبب نقص انتشار البدانة في المجتمع السوري بشكل عام أو لصغر العينة المدروسة لدينا.

4. ساهم انخفاض مستوى الكولسترول $HDL < 40mg/dl$ في تطور الحوادث الوعائية الدماغية الاحتشائية ولم يساهم في تطور الحوادث النزفية . لم يتبين أن لارتفاع مستويات الكولسترول LDL دورا هاما في تطور الحوادث الوعائية الدماغية الإحتشائية والنزفية . على عكس الدراسات العالمية حيث كان ارتفاع LDL هام لتطور الحوادث الوعائية الدماغية الاحتشائية وفي الدراسة الصينية (58%، قيمة $P < 0.0001$)، ولم تدرس قيمة LDL بالدراسة الأمريكية وإنما دراسة قيمة $APO A/APO B$ وكانت أحد عوامل الخطورة.

5. ساهم ارتفاع مستوى سكر الدم الصيامي <126 ملغ/دل في تطور الحوادث الوعائية الدماغية الاحتشائية والنزفية . بما يتشابه مع الدراسات الصينية والأمريكية والإيرانية .

وفيما يلي الجداول التي توضح مقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة:

الدراسة الامريكية				دراستنا				عامل الخطورة
نزف		احتشاء		نزف		احتشاء		
قيمة P	نسبة المرضى	قيمة P	نسبة المرضى	قيمة P	نسبة المرضى	قيمة P	نسبة المرضى	
0.0001	%83	0.003	%66	0.002	%50	0.015	%23.8	ارتفاع التوتر الشرياني
0.04	%31	0.01	%37	0.07	%25	0.039	%21.9	تدخين حالي
0.009	%60	0.01	%55	0.05	%41	0.000	%55	سوابق ارتفاع توتر شرياني
0.04	%20	0.04	%21	0.006	%45	0.000	%48	السكري

155 جدول المقارنة مع الدراسة الأمريكية

الدراسة الصينية		دراستنا		عامل الخطورة
احتشاء		احتشاء		
قيمة P	نسبة المرضى	قيمة P	نسبة المرضى	
<0.0001	57%	0.015	23.8%	ارتفاع التوتر الشرياني
<0.0001	80%	0.039	21.9%	تدخين حالي
<0.0001	58%	0.075	24%	ارتفاع LDL المصلي
لم يدرس	لم يدرس	0.000	48%	السكري
0.0051	49%	0.55	20%	ارتفاع BMI
<0.0001	57.6%	لم تدرس	لم تدرس	نقص الفعالية الفيزيائية

154 جدول المقارنة مع الدراسة الصينية

الدراسة الإيرانية		دراستنا		عامل الخطورة
النشبات الاحتشائية والنزفية		نزف	احتشاء	
%61.1		%50	%23.8	ارتفاع التوتر الشرياني
%15.4		%25	%21.9	تدخين حالي
% 21.6		%45	%48	السكري
لم يدرس		%16	%20	ارتفاع BMI

156 جدول المقارنة مع الدراسة الإيرانية

الاستنتاج :

- تبين وجود علاقة هامة بين الحادث الوعائي الاحتشائي والتدخين .
- تبين وجود علاقة هامة بين الحوادث الوعائية الدماغية الاحتشائية و النزفية و ارتفاع التوتر الشرياني (أكثر من 90/160 ملم زئبقي) .
- تبين وجود علاقة هامة بين سوابق ارتفاع التوتر الشرياني وتطور الحوادث الوعائية الاحتشائية
- تبين وجود علاقة هامة بين الحادث الوعائي الدماغي الاحتشائي وانخفاض مستويات الكولسترول HDL .
- تبين وجود علاقة هامة بين السكري وتطور الحادث الوعائي الدماغي الاحتشائي والنزفي .
- تبين عدم وجود علاقة هامة بين ارتفاع قيم الكولسترول LDL وتطور الحوادث الوعائية الدماغية الاحتشائية والنزفية .
- تبين عدم وجود علاقة بين زيادة الوزن وتطور الحوادث الوعائية الدماغية الاحتشائية والنزفية

التوصيات :

1. إجراء دراسة مماثلة لكن على عدد أكبر من المرضى وبمراكز متعددة حتى يمكننا الاستفادة من النتائج وتعميمها على المجتمع السوري .
2. إجراء دراسات تتضمن عوامل الخطورة الأخرى المدروسة في البلدان الأخرى مثل : الرجفان الأذيني , حالات فرط الخثار العائلية أو المكتسبة , الكحولية , الشقيقة , مانعات الحمل الفموية
3. القيام ببرامج وطنية للتوعية من خطر ارتفاع التوتر الشرياني بإحداث النشبات والتعاون مع أطباء القلبية من أجل ضبط التوتر الشرياني للتقليل من حدوث النشبات .
4. المتابعة الدورية والمراقبة الصارمة لمرضى السكري من أجل التقليل من حدوث النشبات
5. توعية المدخنين وإبراز مخاطر التدخين في حدوث النشبات وفائدة الإقلاع عنه
6. أهمية مراقبة شحوم الدم HDL والعمل على رفعه من خلال زيادة النشاط الفيزيائي أو بالأدوية المناسبة .
7. القيام بدراسة أكبر حول علاقة الكولسترول LDL بتطور الحوادث الوعائية الدماغية .

المراجع : References

1. MONICA Manual, Part IV:Event Registration. Section 2: Stroke event registration data component. Office of Cardiovascular Diseases, World Health Organization; 1999 [cited 16 Oct 2008].
2. BRFSS 2013 Survey Data and Documentation. Centers for Disease Control and Prevention Web site. http://www.cdc.gov/brfss/annual_data/annual_2013.html. Accessed September 1, 2014.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of stroke: United States, 2006–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:379–382.
4. Howard VJ, McClure LA, Meschia JF, Pulley L, Orr SC, Friday GH. High prevalence of stroke symptoms among persons without a diagnosis of stroke or transient ischemic attack in a general population: the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Arch Intern Med*. 2006;166:1952–1958. doi: 10.1001/archinte.166.18.1952.
5. Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, Howard VJ, Johnston SC, Khavjou OA, Lackland DT, Lichtman JH, Mohl S, Sacco RL, Saver JL, Trogon JG; on behalf of the American Heart Association Advocacy Coordinating Committee and Stroke Council. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2015;46:e179]. *Stroke*. 2013;44:2361–2375.
- .GCNKSS, NINDS, and 6. NHLBI; GCNKSS and NINDS data for 1999 provided July 9, 2008; estimates compiled by NHLBI.
7. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, Khawwoda A, Lisabeth L. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol*. 2008;7:915– 926. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70193-5.
8. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z; OxfordVascular Study. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2005;366:1773–1783. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67702-1.
9. Lewsey JD, Gillies M, Jhund PS, Chalmers JW, Redpath A, Briggs A, Walters M, Langhorne P, Capewell S, McMurray JJ, Macintyre K. Sex differences in incidence, mortality, and survival in individuals with stroke in Scotland, 1986 to 2005. *Stroke*. 2009;40:1038–1043. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.542787.
10. Osler W: Aequanimitas with Other Addresses to Medical Students, Nurses and Practitioners of Medicine. Philadelphia: Blakiston, 1932.
11. Broderick J, Brott T, Kothari R, et al: The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. Preliminary first-ever and total incidence rates of strokes among blacks. *Stroke* 1998;29:415-421.
12. Chen ZM, Xu Z, Coillins R, et al: Blood pressure, blood cholesterol and stroke mortality in a population with low mean cholesterol level. *Cerebrovasc Dis* 1998;8(suppl 4):1.
- 12a. Rosamond W, Flegal K, Furie A, et al: Heart disease and stroke statistics—2008 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Committee. *Circulation* 2008;117:e25-e146.
13. Fields WS, Lemak NA: A History of Stroke: Its Recognition and Treatment. New York: Oxford University Press, 1989.
14. Gilman S, Russell N: DeJong, 1907-1990. *Ann Neurol* 1991;29:108-109.
15. Friedlander WJ: About three old men: An inquiry into how cerebral atherosclerosis has altered world politics. *Stroke* 1972;3:467-473.

19. Nuland S: *Doctors: The Biography of Medicine*. New York: Knopf, 1988.
20. Adams F: *The Genuine Works of Hippocrates: Translated from the Greek*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1939.
21. Clark E: Apoplexy in the Hippocratic writings. *Bull Hist Med* 1963;37:301-314.
22. Vesalius A: *De Humani Corporis Fabrica*. Basileae, Italy: J Oporini, 1543.
23. Wepfler JJ: *Observationes Anatomicae, ex Cadaveribus Eorum, quos Sustulit Apoplexia, cum Exercitatione de Ejus Loco Affecto*. Schaffhausen, Germany: Joh Caspari Suteri, 1658.
24. Willis T: *The London Practice of Physick*. London: Printed for Thomas Basset at the George in Fleet Street and William Croke at the Green-Dragon without Temple-Bar 1685.
27. Caplan LR: Posterior circulation ischemia: Then, now, and tomorrow. The Thomas Willis lecture—2000. *Stroke* 2000;31:2011-2023.
28. Hooper R: *The Morbid Anatomy of the Human Brain Illustrated by Coloured Engravings of the Most Frequent and Important Organic Diseases to Which That Viscus Is Subject*. London: Rees, Orme, Brown, and Green, 1831.
29. Cruveilhier J: *Anatomie Pathologique du Corps Humain: Descriptions Avec Figures Lithographiées et Coloriées des Diverses Alterations Morbides Dont le Corps Humain Est Susceptible*. Paris: JB Bailliere, 1835-1842.
30. Bright R: *Reports of Medical Cases, Selected with a View of Illustrating the Symptoms and Cures of Diseases by a Reference to Morbid Anatomy*. London: Longman, Rees, Orme, Brown, and Green, 1831.
- 30a. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Burn J. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521-2
- 30b. Bonita R, Beaglehole R. Modification of Rankin scale: recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988; 19: 1497-50
31. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007; 38:2001.
32. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44:870.
33. Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke* 1997; 28:307.
36. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke* 1997; 28:2119.
37. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999; 53:126.
38. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary

Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke 2007; 38:1655.

39.Liao J, Khalid Z, Scallan C, et al. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. Stroke 2007; 38:2935.

40.Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. BMJ 1997; 314:1303.

41 .Béjot Y, Aboa-Eboulé C, Hervieu M, et al. The deleterious effect of admission hyperglycemia on survival and functional outcome in patients with intracerebral hemorrhage. Stroke 2012; 43:243.

42.Summers D, Leonard A, Wentworth D, et al. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary care of the acute ischemic stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. Stroke 2009; 40:2911.

44.Greer DM, Funk SE, Reaven NL, et al. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. Stroke 2008; 39:3029.

45.Prasad K, Krishnan PR. Fever is associated with doubling of odds of short-term mortality in ischemic stroke: an updated meta-analysis. Acta Neurol Scand 2010; 122:404.

46.Ginsberg MD, Busto R. Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern. Stroke 1998; 29:529.

47.Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, et al. Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. Lancet 2007; 369:299.

48.Di Carlo A, Lamassa M, Wellwood I, et al. Stroke unit care in clinical practice: an observational study in the Florence center of the European Registers of Stroke (EROS) Project. Eur J Neurol 2011; 18:686.

49.Alberts MJ, Latchaw RE, Jagoda A, et al. Revised and updated recommendations for the establishment of primary stroke centers: a summary statement from the brain attack coalition. Stroke 2011; 42:2651.

50.Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, et al. Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. Stroke 2005; 36:1597.

51.Qureshi AI. Acute hypertensive response in patients with stroke: pathophysiology and management. Circulation 2008; 118:176.

52.Aiyagari V, Gorelick PB. Management of blood pressure for acute and recurrent stroke. Stroke 2009; 40:2251.

53.Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, et al. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. Stroke 2002; 33:1315.

54.National Institute for Health and Clinical Excellence. Stroke: The diagnosis and acute management of stroke and transient ischaemic attacks. Royal College of Physicians, London 2008. file://www.nice.org.uk/CG068 (Accessed on February 01, 2011).

56. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349:1569.
57. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349:1641.
58. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000; 31:1240.
65. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2013; 44:870.
66. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e601S.
67. Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011; 155:625.
68. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007; 38:2001.
69. 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.
70. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010; 41:2108.
71. Pongvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, et al. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 1987; 316:1229.
72. Kuramatsu JB, Sauer R, Mauer C, et al. Correlation of age and haematoma volume in patients with spontaneous lobar intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:144.
74. Kannel WB: Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JAMA* 1996;275:1571-1576
75. National Heart, Lung, and Blood Institute: Working Group Report on Primary Prevention of Hypertension: National High Blood Pressure Education program. NHLBI doc 93-2669. Bethesda, Md: National Institutes of Health, 1993.
76. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics 2006 Update. 77. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371:1513–8.

78. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
79. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903–1913.
80. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265:3255–3264
81. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med*. 2001;345:479–486.
82. Black HR, Elliott WJ, Neaton JD, Grandits G, Grambsch P, Grimm RH Jr, Hansson L, Lacouciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, White WB, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Fakouhi TD, Anders RJ. Baseline characteristics and early blood pressure control in the CONVINCE Trial. *Hypertension*. 2001;37:12–18.
83. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, Black HR, Hamilton BP, Holland J, Nwachuku C, Papademetriou V, Probstfield J, Wright JT Jr, Alderman MH, Weiss RJ, Piller L, Bettencourt J, Walsh SM. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4:393–404.
84. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel J-P, et al: Antihypertensive drugs in very old people: A subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1999;353:793-796.
85. Howard G, Manolio TA, Burke GL, et al: Does the association of risk factors and atherosclerosis change with age? *Stroke* 1997;28:1693-1701.
- 85a. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. HYVET Study Group. *N Engl J Med* 2008; 358:1887-1898.
87. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P: Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review. *Stroke* 2003;34:2741-2749.
88. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of different blood-pressure lowering regimens on major cardiovascular events: Results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003;362: 1527-1535.
89. Hall WD, Kong W: Hypertension in blacks: nonpharmacologic and pharmacologic therapy. In Saunders E (ed): *Cardiovascular Disease in Blacks*. Philadelphia: FA Davis, 1991, pp 157-169.
90. Rajagopalan S, Harrison D: Reversing endothelial dysfunction with ACE inhibitors. A new trend? *Circulation* 1996;94:240-243.
91. Iadecola C, Gorelick PB: Hypertension, angiotensin, and stroke: Beyond blood pressure. *Stroke* 2004;35:348-350
92. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:933–944.

93. Putaala J, Liebkind R, Gordin D, et al. Diabetes mellitus and ischemic stroke in the young: clinical features and long-term prognosis. *Neurology*. 2011;76:1831–1837.
94. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376:112–123.
95. Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2007;30:1730–1735.
96. Collaboration TERF. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215–2222.
97. Khoury JC, Kleindorfer D, Alwell K, et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke*. 2013;44:1500–1504.
98. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, et al. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology*. 2004;62:1558–1562.
99. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, et al. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *Br Med J*. 1997;314:1303–1306.
100. Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:2032–2060.
101. Thun MJ, Apicella LF, Henley SJ. Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths: confounding in the courtroom. *JAMA*. 2000;284:706–712.
102. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Reneman RS, Van Bortel LM. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1881–1886.
103. Silvestrini M, Troisi E, Matteis M, Cupini LM, Bernardi G. Effect of smoking on cerebrovascular reactivity. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16:746–749.
104. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control*. 1999;8:156–160.
105. Penn A, Snyder CA. 1,3 butadiene, a vapor phase component of environmental tobacco smoke, accelerates arteriosclerotic plaque development. *Circulation*. 1996;93:552–557.
106. Ohira T, Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Mosley TH, Jr, Folsom AR. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke*. 2006;37:2493–2498.
107. Neaton JD, Wentworth DN, Cutler J, Stamler J, Kuller L. Risk factors for death from different types of stroke. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Ann Epidemiol*. 1993;3:493–499.
108. Juvela S, Hillbom M, Numminen H, Koskinen P. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1993;24:639–646.

- 109●. Kurth T, Kase CS, Berger K, Schaeffner ES, Buring JE, Gaziano JM. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke*. 2003;34:1151–1155. Large prospective cohort study that followed physicians participating in the Physician’s Health Study for almost 18 years. Current smokers had a dose-dependent increased risk of hemorrhagic stroke.
- 110●. Kurth T, Kase CS, Berger K, Gaziano JM, Cook NR, Buring JE. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke*. 2003;34:2792–2795. Large prospective cohort study of US women participating in the Women’s Health Study. Current smokers had a dose-dependent increased risk of hemorrhagic stroke.
111. Feldmann E, Broderick JP, Kernan WN, et al. Major risk factors for intracerebral hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke*. 2005;36:1881–1885.
112. Song YM, Cho HJ. Risk of stroke and myocardial infarction after reduction or cessation of cigarette smoking: a cohort study in Korean men. *Stroke*. 2008;39:2432–2438.
113. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486–2497
114. Grundy SM, Brewer Jr B, Cleeman JI, et al: NHLBI/AHA Conference proceedings. Definition of metabolic syndrome. *Circulation* 2004;109: 433-438.
115. Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, et al: Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. *Stroke* 2006;37:806-811.
- 115a. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee H-S, et al: Metabolic syndrome and ischemic stroke risk. Northern Manhattan Study. *Stroke* 2008;39:30-35.
- 115b. Li W, Ma D, Liu M, et al: Association between metabolic syndrome and risk of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:539-547.
116. Depres J-P, Lemieux I, Prud’homme D: Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese subjects. *BMJ* 2001;322: 716-720
117. Lear SA, Humphries KH, Kohli S, et al: Visceral adipose tissue, a potential risk factor for carotid atherosclerosis. Results of the Multicultural Community Health Assessment Trial (M-CHAT). *Stroke* 2007;38:2422-2429.
118. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, et al: Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and typespecific stroke. *Arch Intern Med* 2007;167: 1420-1427.
122. Strazzullo P, D’Elia L, Cairella G, et al. Excess body weight and incidence of stroke: Meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke* 2010; 41: e418–e426.
123. Murray KN, Bugey HF, Denes A, et al. Systemic immune activation shapes stroke outcome. *Mol Cell Neurosci* 2013; 53: 14–25.

124. Smith CJ, Lawrence CB, Rodriguez-Grande B, et al. The immune system in stroke: clinical challenges and their translation to experimental research. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013; 8: 867–887.
125. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131–2135.
126. Maachi M, Piéroni L, Bruckert E, et al. Systemic low-grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNFalpha, leptin and IL-6 levels in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 993–997.
127. Kim C-S, Park HS, Kawada T, et al. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 1347–1355.
128. Thompson AM, Zhang Y, Tong W, et al. Association of obesity and biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in adults in Inner Mongolia, China. *Int J Cardiol* 2011; 150: 247–252.
129. Jood K, Jern C, Wilhelmsen L, et al. Body mass index in mid-life is associated with a first stroke in men: A prospective population study over 28 years. *Stroke* 2004; 35: 2764–2769.
130. Guri AJ, Bassaganya-Riera J. Systemic effects of white adipose tissue dysregulation and obesity-related inflammation. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 689–700.
131. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 1078–1081.
132. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 2001; 32: 2575–2579.
133. Patterson CC, Smith AE, Yarnell JWG, et al. The associations of interleukin-6 (IL-6) and downstream inflammatory markers with risk of cardiovascular disease: the Caerphilly Study. *Atherosclerosis* 2010; 209: 551–557.
134. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059–1062.
135. Tell GS, Crouse JR, Furberg CD: Relation between blood lipids, lipoproteins, and cerebrovascular atherosclerosis. A review. *Stroke* 1988;19:423–430.
- 135a. Kurth T, Everett BM, Buring JE, et al: Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology* 2007;68:556–562.
- 135b. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, et al: Association of serum lipid indices with large artery atherosclerotic stroke. *Neurology* 2008; 70:841–847.

136. Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med*. 1989;320:904–910.
137. Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, MacMahon S, Woodward M. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol*. 2003;32:563–572.
138. Horenstein RB, Smith DE, Mosca L. Cholesterol predicts stroke mortality in the Women's Pooling Project. *Stroke*. 2002;33:1863–1868.
196. Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology*. 2007;68:556–562.
139. Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology*. 2007;68:556–562.
140. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Savage PJ, Borhani NO, Kittner SJ, Tracy R, Gardin JM, Price TR, Furberg CD. Thickening of the carotid wall: a marker for atherosclerosis in the elderly? Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Stroke*. 1996;27:224–231.
141. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, O'Leary D, Wolf PA. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1997;337:516–522.
142. Sanossian N, Saver JL, Navab M, Ovbiagele B. High-density lipoprotein cholesterol: an emerging target for stroke treatment. *Stroke*. 2007;38: 1104–1109.
143. Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ*. 1994;309:11–15.
144. Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. HDL-cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke*. 2000;31:1882–1888.
145. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2008;196:489–496.
146. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227–239.
147. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486–2497.
148. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004;35:2902–2909.
149. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–1278.
150. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH: Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 1998;128:89-95.
151. Paciaroni M, Hennerici M, Agnelli G, Bogousslavsky J: Statins and stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:170-182.

152. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004;35:2902–2909.
153. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2009;8:453–463.
154. Yong Gan¹, Jiang Wu, Shengchao Zhang .Prevalence and risk factors associated with stroke in middleaged and older Chinese: A community-based cross-sectional study SCIENTific REPOrtS | 7: 9501 | DOI:10.1038/s41598-017-09849-z.
155. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376:112–123
156. Babak Daneshfard¹ , Sadegh Izad et al. Epidemiology of stroke in Shiraz, Iran. *Iran J Neurol* 2015; 14(3): 158-163.