

Association of Platelet Indices with Severity and Prognosis of Acute Ischemic Stroke

Dr. Issa Layka*
Dr. Susan Shemali**
Sulaiman Nukari***

(Received 6 / 9 / 2020. Accepted 5 / 10 / 2020)

□ ABSTRACT □

Introduction: Platelet indices reflect the function and activity of platelets. Results from most international studies about the association of platelet indices and acute ischemic stroke are still conflicting. Our goal in this study was to identify an association between platelet indices and the severity and prognosis of acute ischemic stroke.

Methods: We studied 156 patients with acute ischemic stroke who were admitted to the neurology unit in Tishreen University Hospital during the period from August 2019 to July 2020, and compared them with 113 control subjects. The severity of ischemic stroke was evaluated according to NIHSS, and patients were stratified in prognostic groups based on mRS. Platelet indices in patients were determined 48 hours or less after the onset of symptoms.

Results: There was a negative correlation between platelet count and acute ischemic stroke ($246.7 \pm 77.9 \times 10^9/L$ in patients vs. $267.9 \pm 84.6 \times 10^9/L$ in controls, p -value=0.03). There was a statistically significant association between higher Mean Platelet Volume (MPV) values and acute ischemic stroke (11.3 ± 2.8 fL in patients vs. 8.9 ± 2.8 fL in controls, p -value=0.02). There was also an association between MPV and the severity of ischemic stroke (11.1 ± 1.4 fL in severe ischemic strokes, p -value=0.03). MPV was also related to the prognosis of acute ischemic stroke (11.2 ± 1.1 fL in bad prognosis group according to mRS, p -value=0.03).

Keywords: acute ischemic stroke, platelet indices, mean platelet volume.

* Professor - Department of Internal Medicine – Faculty of Medicine - Tishreen University, Lattakia, Syria.

** Assistant Professor – Department of Laboratory Medicine – Faculty of Medicine - Tishreen University, Lattakia, Syria.

*** Postgraduate Student (Master) – Department of Internal Medicine – Faculty of Medicine - Tishreen University, Lattakia, Syria.

العلاقة بين مشعرات الصفائح الدموية وشدة وإنذار الاحتشاء الدماغي الحاد

د. عيسى لايقة*

د. سوزان الشمالي**

سليمان النقري***

(تاريخ الإيداع 6 / 9 / 2020. قُبِلَ للنشر في 5 / 10 / 2020)

□ ملخص □

المقدمة: تعكس مشعرات الصفائح الدموية وظيفة ونشاط الصفائح. لا تزال نتائج الدراسات المتعلقة بارتباط المشعرات الصفحية بالاحتشاء الدماغي الحاد متضاربة إلى الآن. هدفت دراستنا لتحديد العلاقة بين مشعرات الصفائح الدموية وشدة وإنذار الاحتشاء الدماغي الحاد.

الطرق: شملت عينة البحث 156 مريضاً (85 ذكر و 71 أنثى) من مرضى الاحتشاء الدماغي الحاد الذين تم قبولهم في قسم الأمراض العصبية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الممتدة من شهر آب عام 2019 إلى شهر تموز عام 2020. بلغ متوسط أعمار المرضى 65 ± 11.7 سنة. ضمت مجموعة الشواهد 113 شخصاً (62 ذكر و 51 أنثى) بلغ متوسط أعمارهم 63.4 ± 21.3 سنة. قمنا بتقييم شدة الاحتشاء الدماغي حسب سلم NIHSS وإنذار المرضى حسب سلم mRS. تم تحديد مشعرات الصفائح الدموية لدى المرضى بناءً على التحاليل المجراة خلال أقل من 48 ساعة من بدء الأعراض.

النتائج: تبيّن وجود علاقة هامة إحصائياً بين كل من انخفاض تعداد الصفائح الدموية ($246.7 \pm 77.9 \times 10^9/L$) عند المرضى مقابل ($267.9 \pm 84.6 \times 10^9/L$ عند الشواهد) ($p\text{-value}=0.03$)، وارتفاع حجم الصفائح الوسطي (11.3 ± 2.8 fL) عند المرضى مقابل (8.9 ± 2.8 fL عند الشواهد) ($p\text{-value}=0.02$) مع حدوث الاحتشاء الدماغي الحاد. وجدنا علاقة هامة إحصائياً ($p\text{-value}=0.03$) بين حجم الصفائح الوسطي وشدة الاحتشاء الدماغي تبعاً لسلم NIHSS حيث كان متوسط قيم حجم الصفائح الوسطي أعلى (11.1 ± 1.4 fL) عند درجة الاحتشاء الشديدة. تم إثبات أيضاً وجود علاقة هامة إحصائياً ($p\text{-value}=0.03$) بين حجم الصفائح الوسطي وإنذار الاحتشاء الدماغي تبعاً لسلم mRS حيث كان متوسط حجم الصفائح الوسطي أعلى (11.2 ± 1.1 fL) لدى مجموعة الإنذار السيء.

كلمات مفتاحية: الاحتشاء الدماغي الحاد، السكتة الإقفارية الحادة، مشعرات الصفائح الدموية، حجم الصفائح الوسطي.

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

** مدرسة - قسم الطب المخبري - كلية الطب البشري - جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

*** طالب دراسات عليا (ماجستير) - قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب البشري - جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

مقدمة:

تعتبر السكتة الدماغية Stroke بنوعها الإقفاري والنزفي ثاني أشيع سبب للوفاة في العالم والسبب الرئيسي لحدوث العجز طويل الأمد. تشكل الاحتشاءات الدماغية 88% من مجمل حالات السكتة الدماغية [1]. يعود سبب الاحتشاء الدماغي غالباً إلى حدوث خثار شرياني أو صمة من منشأ خثاري. تلعب الصفيحات الدموية دوراً مهماً في الآلية المرضية للاحتشاء الدماغي عبر تشكيل خثرة داخل الوعاء الدموي إثر حدوث تآكل أو تمزق للويحة العصيدية [2]. إن حجم الصفيحات الوسطي (MPV) mean platelet volume وتعداد الصفيحات الدموية (Pit) platelet count هما المحددان الأساسيان لوظيفة وفعالية الصفيحات [3]، كما يرتبط ارتفاع تفاوت حجم الصفيحات (PDW) platelet distribution width بزيادة القابلية للخثار [4]. تحتوي الصفيحات كبيرة الحجم على حبيبات أغزر وهي أيضاً أكثر فعالية وظيفية وتمتلك بالتالي فعالية خثارية أعلى [5]. دُرِسَ ارتباط مشعرات الصفيحات الدموية وبالأخص MPV كعامل خطورة وإنذار عند العديد من المرضى، كمرضى المتلازمات الإكليلية الحادة، ومرضى العناية المشددة، ومرضى الداء السكري، لكن الدراسات بما يتعلق بمرضى الاحتشاء الدماغي الحاد ما تزال قليلة نسبياً [6]. إن تحري دور مشعرات الصفيحات الدموية في حدوث الاحتشاء الدماغي الحاد وتقييم أهميتها كمسعر تنبؤي بشدة وإنذار الاحتشاء قد يمكننا من اعتمادها كإجراء روتيني سهل وبسيط يوسع معرفتنا بمجموعة المرضى ذوي الخطورة العالية، وبالتالي البدء المبكر بالسيطرة على عوامل الخطورة المرافقة، واتخاذ التدابير العلاجية المناسبة للوقاية الأولية والثانوية من حدوث السكتة الدماغية الإقفارية.

طرائق البحث ومواده:

نوع الدراسة: دراسة مقطعية مُستعرضة (cross-sectional study)

عينة البحث: شملت عينة البحث 156 مريضاً (85 ذكر، و 71 أنثى) من مرضى الاحتشاء الدماغي الحاد والذين تم قبولهم في قسم الأمراض العصبية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الممتدة من شهر آب عام 2019 إلى شهر تموز عام 2020.

معايير الإدخال: مرضى الاحتشاء الدماغي الحاد المُشخصين وفقاً لآخر تعريف للجمعية الأميركية لأمراض القلب والسكتة الدماغية (2013) والمقبولين في المشفى خلال 72 ساعة على الأكثر من بدء الأعراض.

معايير الإخراج:

1. المرضى الذين لديهم سوابق حدوث سكتة دماغية.
2. مرضى السكتات الدماغية النزفية والرضوض الدماغية وخثار الجيوب الوريدية الدماغية.
3. مرضى الاحتشاء القلبي الحاد والنساء الحوامل.
4. مرضى الأورام والأمراض الالتهابية والمناعية وأمراض الطرق الهوائية الفعالة.
5. مرضى لديهم أمراض دموية أو قصور كبدي أو كلوي مزمن.
6. مرضى في سوابقهم الدوائية خافضات الشحوم أو مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين أو مضادات العامل العاشر.

جمع العينات: تم إجراء فحص سريري وأخذ قصة مرضية مفصلة من المرضى وتحديد عوامل خطورة الاحتشاء الدماغي الحاد. تم سحب التحاليل الدموية ومنها تعداد دم كامل CBC complete blood count، سكر الدم، وظائف الكلية والكبد، الشوارد الدموية، والكوليسترول والدهون الثلاثية لمرضى عينة البحث خلال 36 ساعة على الأكثر من بدء أعراض الاحتشاء الدماغي. لم تتجاوز الفترة الزمنية بين سحب التحاليل الدموية الوريدية وإجرائها أكثر من ساعتين وذلك للتقليل من حدوث انتباج الصفحات الدموية المحدث بفعل مضاد التخثر (Sysmex XP-300) تم استخدام جهاز K3 EDTA (tripotassium ethylenediaminetetraacetate). تم إجراء تحليل CBC. تم إجراء طبقي محوري (CT) computed tomography واحد على الأقل لجميع المرضى، مع إعادة الطبقي بعد 24-48 ساعة من القبول في حال عدم وجود آفة تفسر الأعراض على الطبقي الأول. تم اعتماد حساب القطر الأعظمي للآفة الإقفارية كطريقة لحساب حجم الاحتشاء الدماغي على CT. تم تقييم شدة الاحتشاء الدماغي عند القبول اعتماداً على سلم National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) تم تقسيم هذا السلم إلى تحت فئات، درجة احتشاء خفيفة (Minor) (1-4)، معتدلة (Moderate) (5-15)، معتدلة إلى شديدة (Moderate to severe) (15-20)، شديدة (severe) (>21).

تم تحديد سبب الاحتشاء الدماغي حسب تصنيف Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). أُجري تقييم إنذار الاحتشاء الدماغي عند تخريج المرضى من المشفى اعتماداً على سلم Rankin Scale (mRS) Modified، وقسم المرضى حسب هذا السلم إلى مجموعتين: مجموعة الإنذار الجيد (0-3)، مجموعة الإنذار السيء (4-6).

تم اختيار الشواهد Controls من المرضى المراجعين لعيادات الأمراض الداخلية في مشفى تشرين الجامعي ممن لم يكن في سوابقهم حدوث سكتة دماغية أيًا كان نوعها، مع اشتراط وجود عامل خطر واحد على الأقل من عوامل خطورة السكتة الدماغية القابلة للتعديل وذلك بهدف مقارنة مشعرات الصفحات الدموية عند الشواهد مع عينة المرضى.

طرق التحليل الإحصائي:

إحصاء وصفي Description Statistical:

التكرارات والنسب المئوية للمتغيرات الكيفية، مقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت للمتغيرات الكمية.

إحصاء استدلالي Inferential Statistical:

تم اختبار كافة المتغيرات وفق Univariate regression وقد تم استبعاد كل متغير لا يحقق شرط البقاء في الدراسة (غير دال إحصائياً). استخدم اختبار Independent T student لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين واختبار One Way Anova لدراسة الفرق بين متوسط أكثر من مجموعتين.

استخدم اختبار (Fisher exact) or (chi-square) لدراسة العلاقات بين المتغيرات الكيفية.

بعد ذلك تم إدخال المتغيرات ذات القيمة الاحصائية إلى معادلة Multivariate Cox Hazard analysis للتعرف على المشعرات المستقلة للإنذار السيئ. استخدم معامل الارتباط Pearson Correlation لدراسة العلاقة بين المتغيرات الكمية.

تم اعتماد برنامج IBM SPSS statistics لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج.

تعتبر النتائج هامة إحصائياً مع $p\text{-value} < 5\%$.

النتائج والمناقشة:

النتائج: شملت عينة البحث 156 مريضاً (85 ذكر و 71 أنثى) من مرضى الاحتشاء الدماغي الحادّ متوسط أعمارهم 65.7 ± 11.7 سنة. ضمّت مجموعة الشواهد 113 شخص (62 ذكر و 51 أنثى) متوسط أعمارهم 63.4 ± 21.3 . لُخصت فروقات التوزع الديموغرافية وعوامل الخطورة في الجدول (1).

جدول (1) فروقات التوزع الديموغرافية وعوامل الخطورة في عينة مرضى الاحتشاء الدماغي الحاد المقبولين في قسم الأمراض العصبية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2019-2020 مقارنة مع الشواهد

المتغيرات الديموغرافية	الحالات (156)	الشواهد (113)	p-value
الجنس (%)			
الذكور	85(54.5%)	62(54.9%)	0.9
الإناث	71(45.5%)	51(45.1%)	
العمر (سنة)	65.7 ± 11.7	63.4 ± 12.3	0.3
التدخين	61(39.1%)	48(42.5%)	0.5
HTN	95(60.9%)	70(61.9%)	0.8
DM	66(42.3%)	49(43.4%)	0.9
CVD	57(36.5%)	43(38.1%)	0.8
TIA	12(7.7%)	9(8%)	0.5

كان ارتفاع التوتّر الشريانيّ تلاه الداء السكري عاملي الخطر الأكثر شيوعاً لدى المرضى في دراستنا، حيث بلغت نسبتها 60.9% و 42.3% على الترتيب.

تمت مقارنة القيم المتوسطة لمشعرات الصفائح الدموية $Plt-MPV-PDW$ بين عيّنتي المرضى والشواهد كما هو موضح في الجدول (2)

جدول (2) القيم المتوسطة لمشعرات الصفائح الدموية في عينة مرضى الاحتشاء الدماغي الحاد المقبولين في قسم الأمراض العصبية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2019-2020 مقارنة مع الشواهد

مشعرات الصفائح	الحالات (156)	الشواهد (113)	p-value
PLT ($10^9/L$)	246.7 ± 77.9	267.9 ± 84.6	0.03
MPV (fL)	11.3 ± 2.8	8.9 ± 1.6	0.02
PDW (%)	15.2 ± 2.5	14.5 ± 3.6	0.1

لقد وجدنا فروقات ذات دلالة إحصائية بين مُشعرين من مشعرات الصّفِيحات الدّمويّة المدروسة بين عيّنتي المرضى والشواهد، حيث تبيّن وجود انخفاض في تعداد الصّفِيحات الدّمويّة Plt عند المرضى، إذ بلغ متوسط القيم لديهم (246.7 ± 77.9) مقابل (267.9 ± 84.6) لدى الشواهد مع فارق هام إحصائياً ($p\text{-value}=0.03$). كما وجدنا زيادة في حجم الصّفِيحات الوسطي MPV لدى المرضى، حيث بلغ متوسط القيم عندهم (11.3 ± 2.8) مقابل (8.9 ± 1.6) لدى الشواهد مع فارق هام إحصائياً ($p\text{-value}=0.02$). أمّا بما يتعلق بمتوسط قيم PDW عند المرضى مقارنة بالشواهد، فلم يكن هناك فارق هام إحصائياً بين المجموعتين ($p\text{-value}=0.1$).

قمنا بدراسة العلاقة بين سبب الاحتشاء اعتماداً على تصنيف TOAST ومشعرات الصّفِيحات الدّمويّة من خلال اختبار One Way Anova. تبيّن وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين حجم الصّفِيحات الوسطي MPV والاحتشاء الدّماعيّ المسبّب بتصلّب عصيديّ لشريان كبير ($p\text{-value}=0.03$)، حيث وجدنا أنّ متوسط قيم MPV كان أعلى عند وجود تصلّب عصيديّ لشريان كبير. تبيّن وجود أيضاً علاقة هامة إحصائياً بين MPV والاحتشاء الدّماعيّ المسبّب بانسداد شريان صغير ($p\text{-value}=0.02$)، حيث وجدنا أنّ متوسط قيم MPV كان أخفض عند وجود انسداد شريان صغير كما هو موضّح في الجدول (3). لم يكن لأيّ من Plt و PDW علاقة ذات دلالة إحصائية مع أي سبب من أسباب الاحتشاء حسب تصنيف TOAST.

جدول (3) العلاقة بين سبب الاحتشاء تبعاً لتصنيف TOAST وحجم الصّفِيحات الوسطي MPV لدى مرضى الاحتشاء الدّماعيّ الحادّ المقبولين في قسم الأمراض العصبية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2019-2020

تصنيف TOAST	Mean \pm SD(fl)	P-value
تصلّب عصيديّ لشريان كبير	10.7 \pm 1.8	0.03
صمة من مصدر قلبي	9.8 \pm 2.8	0.08
أسباب أخرى أو غير محددة	9.5 \pm 2.2	0.2
انسداد شريان صغير	9.2 \pm 1.4	0.02

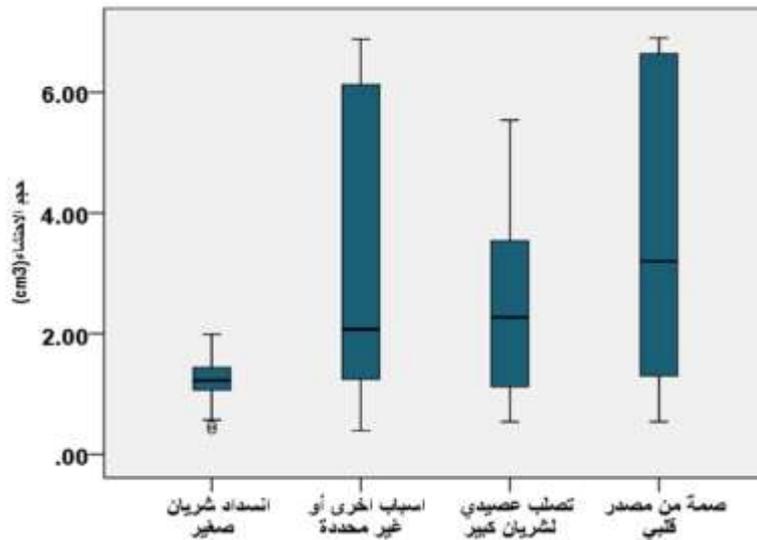
قمنا بمقارنة قيم متوسطات مشعرات الصّفِيحات الدّمويّة عند المرضى مع شدّة الاحتشاء الدّماعيّ تبعاً لسلم NIHSS. وجدنا علاقة ذات دلالة هامة إحصائياً ($p\text{-value}=0.03$) بين حجم الصّفِيحات الوسطي MPV وشدّة الاحتشاء الدّماعيّ، حيث ارتبطت قيم MPV الأعلى بارتفاع عدد نقاط NIHSS أي بازدياد شدّة الاحتشاء الدّماعيّ. بلغ متوسط قيم MPV (11.1 ± 1.4) عند درجة الاحتشاء الشديدة Severe، بينما بلغ متوسط قيم MPV (8.4 ± 0.4) عند درجة الاحتشاء الخفيفة Minor. لم نجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين كل من Plt و PDW مع شدّة الاحتشاء الدّماعيّ تبعاً لسلم NIHSS. يوضّح الجدول (4) العلاقة بين مشعرات الصّفِيحات الدّمويّة وسلم NIHSS.

جدول (4) العلاقة بين القيم المتوسطة لمشعرات الصفائح الدموية وشدة الاحتشاء الدماغي تبعاً لسلم NIHSS لدى مرضى الاحتشاء الدماغي الحاد المقبولين في قسم الأمراض العصبية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2019-2020

NIHSS	PLT (10 ⁹ /L)	MPV (fl)	PDW (%)
Minor (1-4)	244.7±54.1	8.4±0.4	18.2±1.2
Moderate (5-15)	246.2±101.4	9.6±1.8	16.6±2.3
Moderate to severe (16-20)	268.1±83.3	10.3±1.1	16.3±2.1
Severe (> 21)	236.9±68.2	11.1±1.4	15.1±2.8
P-value	0.08	0.03	0.09

تم إجراء CT دماغ لجميع مرضى عينة الدراسة عند القبول، مع إعادة إجرائه بعد 24-72 ساعة من القبول في حال عدم ظهور أية آفات حديثة لمناطق ناقصة التروية تفسر الأعراض. قمنا باستبعاد المرضى الذين ظهرت لديهم آفات إقفارية قديمة على CT الدماغ (احتشاءات صامتة) من الدراسة. تم حساب حجم الاحتشاء الدماغي على CT اعتماداً على القطر الأعظمي للآفة (11) هولندية. بلغ متوسط قيم القطر الأعظمي للاحتشاء الدماغي في دراستنا 2.7cm [0.4-6.1]. قمنا بعدها بدراسة العلاقة بين حجم الصفائح الوسطي MPV وحجم الاحتشاء الدماغي على CT الدماغ باستخدام معامل الارتباط (Pearson correlation). بلغت قيمة معامل الارتباط $r=0.02$ مع $p\text{-value}=0.7$. خلصت دراستنا بالتالي إلى وجود علاقة ارتباط إيجابية ضعيفة بين المتغيرين المدروسين مع عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية.

قمنا بدراسة العلاقة بين القيم المتوسطة لحجم الاحتشاء الدماغي على CT وسبب الاحتشاء وفق تصنيف TOAST من خلال اختبار One Way Anova وتبين وجود فروقات ذات دلالة إحصائية ($p\text{-value}=0.001$)، حيث كانت القيم المتوسطة لحجم الاحتشاء الدماغي مرتفعة أكثر عندما يكون سبب الاحتشاء صمة من مصدر قلبي. يوضح الشكل (1) العلاقة بين حجم الاحتشاء الدماغي وتصنيف TOAST.



الشكل (1) القيم المتوسطة لحجم الاحتشاء الدماغي على CT وسبب الاحتشاء حسب تصنيف TOAST لمرضى الاحتشاء الدماغي الحاد المقبولين في قسم الأمراض العصبية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2019-2020.

تم تقييم إنذار الاحتشاء الدماغي لدى عينة المرضى اعتماداً على سلم mRS، وتم تقسيمهم حسب الإنذار إلى مجموعتين، مجموعة الإنذار الجيد مع قيم على سلم mRS من (0-3)، ومجموعة الإنذار السيء مع قيم على سلم mRS لديهم من (4-6). بلغت نسبة مرضى الإنذار الجيد 57.1%، وبلغت نسبة مرضى الإنذار السيء 42.9%. بلغ عدد الوفيات 21 وفاة، ما يشكل نسبة 31.34% من مجموعة مرضى الإنذار السيء، ونسبة 13.46% من عينة البحث.

قمنا بدراسة العلاقة بين القيم المتوسطة لمشعرات الصفائح الدموية وإنذار الاحتشاء الدماغي الحاد وفقاً لسلم mRS ووجدنا علاقة ذات دلالة إحصائية بين حجم الصفائح الوسطي MPV وإنذار الاحتشاء الدماغي الحاد تبعاً لسلم mRS (p -value=0.03). بلغ متوسط قيم MPV عند مجموعة المرضى ذوي الإنذار الجيد (9.6 ± 1.2) بينما بلغ (11.2 ± 2.1) عند مجموعة المرضى ذوي الإنذار السيء أي أنّ زيادة حجم الصفائح الوسطي توافقت مع الإنذار السيء عند العينة المدروسة. لم نجد فروقات ذات دلالة إحصائية عند العينة المدروسة بين كل من Plt و PDW مع إنذار الاحتشاء الدماغي الحاد تبعاً لسلم mRS (p -value>0.05). يبيّن الجدول (5) العلاقة بين قيم متوسطات مشعرات الصفائح الدموية وإنذار الاحتشاء الدماغي الحاد تبعاً لسلم mRS.

جدول (5) العلاقة بين مشعرات الصفائح الدموية وإنذار الاحتشاء الدماغي الحاد تبعاً لسلم mRS عند مرضى الاحتشاء الدماغي الحاد المقبولين في قسم الأمراض العصبية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2019-2020

مشعرات الصفائح الدموية	mRS		p-value
	(89) Good (0-3)	(67) Poor (4-6)	
PLT ($10^9/L$)	246.6±84.4	259.9±71.6	0.06
MPV (fL)	9.6±1.2	11.2±1.1	0.03
PDW (%)	16.9±1.8	17.9±2.6	0.4

لاحظنا عند مقارنة نتائج التحاليل المخبرية بين المجموعتين الإنذاريين لعينة الدراسة وجود فروقات ذات دلالة إحصائية في متوسطات قيم الشحوم الثلاثية TG، حيث بلغت قيمة متوسط TG عند مجموعة مرضى الإنذار الجيد (157.03 ± 61.1)، بينما بلغت قيمة متوسط TG عند مجموعة مرضى الإنذار السيء (135.5 ± 33.9)، مع وجود فارق ذا دلالة إحصائية (p -value=0.02). أي أنّ متوسط قيم الشحوم الثلاثية TG كان أعلى عند مجموعة مرضى الإنذار الجيد. لم يُلاحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية في متوسطات قيم الكوليستيرول بين المجموعتين الإنذاريين لعينة الدراسة.

جدول (6) فروقات متوسطات قيم كل من الشحوم الثلاثية والكوليستيرول بين مجموعتي مرضى الاحتشاء الدماغي الحاد المقبولين في قسم الأمراض العصبية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2019-2020 والمُصنَّفين حسب الإنذار تبعاً لسلم mRS

المشعرات المخبرية	mRS		p-value
	(89)Good (0-3)	(67)Poor (4-6)	
TG (mg/dl)	157.03±61.1	135.5±33.9	0.02
Cholesterol (mg/dl)	199.3±60.04	214.4±57.6	0.1

المناقشة:

بلغت نسبة الذكور في دراستنا 54.5% من مجمل العينة، وهذا يتوافق مع كون الجنس الذكر أحد عوامل خطورة حدوث السكتة الدماغية غير القابلة للتعديل. يبلغ المعدل السنوي لحدوث السكتة الدماغية 5.89 لكل 1000 عند الذكور، و4.91 لكل 1000 عند الإناث، علماً أن معدل حدوث السكتة الدماغية طوال عمر الإنسان أعلى عند الإناث وذلك يعود لكون متوسط عمر الإناث أعلى من متوسط عمر الذكور [7,8].

وجدنا في توزع المتغيرات الديموغرافية أن ارتفاع التوتّر الشرياني كان عامل الخطورة الأكثر شيوعاً عند مجموعة المرضى، وهذا متوقع باعتبار أن ارتفاع التوتّر الشرياني يعدّ أشيع عامل خطر قابل للتعديل عند مرضى السكتة الدماغية بنوعها الإقفاري والنزفي [9].

بمقارنة قيم متوسطات مشعرات الصفائح الدموية بين عيّنتي البحث والشواهد، وجدنا انخفاض في تعداد الصفائح الدموية Plt عند عينة البحث مقارنة بالشواهد مع فارق هام إحصائياً (p-value=0.03). يمكن تفسير هذه النتيجة بحدوث زيادة استهلاك الصفائح خلال الطور الحاد للاحتشاء الدماغي [10]، حيث ينقص تعداد الصفائح الدموية بشكل ثانوي لفرط تفعيل الصفائح وحدث عملية التراكم أو التجمّع [11]. يمكن أيضاً تفسير هذه النتيجة كجزء من ردة الفعل الالتهابية الحاصلة إثر حدوث الاحتشاء الدماغي [12].

وجدنا أيضاً زيادة في حجم الصفائح الوسطي MPV عند عينة البحث مقارنة بالشواهد مع فارق هام إحصائياً (p-value=0.02). إن الصفائح الدموية كبيرة الحجم التي يُعبّر عنها بقيمة MPV تُعتبر مشعراً لزيادة عملية تفعيل الصفائح، حيث تحوي الصفائح كبيرة الحجم عدداً أكبر من الحبيبات خاصة الحبيبات الكثيفة (Dense granules) التي تؤهب أكثر لحدوث الخثار من الصفائح الدموية طبيعية الحجم [13]. أكدت عدة دراسات دور زيادة تفعيل الصفائح الدموية في حدوث الاحتشاء الدماغي [14]. تبقى قيمة MPV خلال مرحلة تكوّن الصفائح مستقرة طوال دورة حياتها في الدم المحيطي والتي تُقدّر وسطياً بحوالي 8 أيام. لا تتأثر قيمة MPV بالحدث الالتهابي الحاصلة إثر حدوث الاحتشاء الدماغي عند قياسها خلال 12-48 ساعة من حدوث الاحتشاء، لكنها تزداد بمقدار بسيط (2-4%) ويفارق هام إحصائياً بعد مرور 2-6 أيام من حدوث السكتة. نستنتج مما سبق أن قيمة MPV المُقاسة خلال 48 ساعة من حدوث الاحتشاء الدماغي تُعكس حالة ما قبل الاحتشاء الدماغي ولا تتأثر بالطور الحاد [6,15,16] (acute phase).

لاحظنا وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين MPV وسبب الاحتشاء الدماغي حسب تصنيف TOAST وذلك بعد مقارنة مشعرات الصفائح الدموية مع كل سبب من أسباب الاحتشاء، حيث وجدنا قيم MPV أعلى عندما كان الاحتشاء الدماغي مسبباً بتصلب عصيدى لشريان كبير. يمكن أن تُفسر هذه النتيجة بوجود أهبة عالية للخثار بسبب التصلب العصيدى، وبالتالي وجود فرط في تفعيل الصفائح وزيادة نشاط النوايات ما يزيد الأهبة لحدوث السكتة الإقفارية. رغم صحة هذه الفرضية نظرياً، إلا أنه لا يمكننا الحكم على صحتها وفق دراستنا بسبب عدم وجود عدد كافٍ من حالات الاحتشاء الدماغي الحاد المسببة بتصلب عصيدى لشريان كبير (19 مريض فقط).

كما وجدنا أن قيم MPV أخفض عندما كان سبب الاحتشاء الدماغي هو انسداد شريان صغير، الأبحاث التي درست العلاقة بين الصفائح الدموية والاحتشاءات المسببة بانسداد شريان صغير قليلة ونتائجها متناقضة. لقد وجدنا أن تفعيل الصفائح يحدث بشكل أكبر وأكثر أهمية في السكتات الإقفارية التي سببها انسداد شريان كبير مقارنة بالسكتات التي سببها انسداد شريان صغير [17].

تبيّن بمقارنة مشعرات الصفائح الدموية مع شدة الاحتشاء الدماغي حسب سلم NIHSS وجود علاقة هامة إحصائياً بين ارتفاع قيم MPV وزيادة نقاط سلم NIHSS (p-value=0.03). يمكن تفسير هذه النتيجة بكون الصفائح الدموية كبيرة الحجم أكثر قدرة على إحداث الخثار وأكثر فعالية من حيث إفرازها لوسائط وأنزيمات التخثر. ينتج عن ذلك تضخم أكبر للحثية الخثرية، وبالتالي تظاهرات عصبية أشد تعكس هذا التضخم.

لم نجد علاقة بين أي مشعر من مشعرات الصفائح الدموية مع حجم الاحتشاء الدماغي على CT عند عينة البحث وذلك بعد إجراء مقارنة بينهما باستخدام معامل الارتباط (Pearson correlation). على الرغم من أن CT الدماغ يفشل أحياناً في كشف الآفات الإقفارية الحادة، إلا أن حجم الاحتشاء الدماغي المقاس على CT يُعتبر مشعراً هاماً مرتبطاً بشكل جيد مع شدة وإنذار الاحتشاء الدماغي [18]. لا يمكننا الجزم بعدم وجود علاقة بين حجم الاحتشاء الدماغي على CT ومشعرات الصفائح الدموية، لأن الطريقة المعتمدة في دراستنا لقياس حجم الاحتشاء الدماغي على CT كانت بقياس القطر الأعظمي للآفة الاحتشائية. رغم شيوع استخدام هذه الطريقة وجدواها بشكل عام في تقييم شدة الاحتشاءات الدماغية إلا أنها أقل دقة وفعالية من طرائق أخرى كطريقة manual tracing of perimeter، والتي تُعتبر أدق طريقة لقياس حجم الاحتشاء الدماغي على CT [19]، ولكنها بحاجة إلى طبيب أشعة متخصص لاستخدامها وتوثيقها في التقارير الشعاعية.

بالمقارنة بين مشعرات الصفائح الدموية وإنذار الاحتشاء الدماغي اعتماداً على mRS، تبيّن وجود علاقة ذات دلالة إحصائية (p-value=0.03) بين حجم الصفائح الوسطي وإنذار الاحتشاء، حيث ارتبطت زيادة MPV بإنذار أسوأ عند مرضى الاحتشاء الدماغي الحاد. تعكس هذه النتيجة الفعالية الأشد للصفائح كبيرة الحجم في تحريض فرط الخثار وبالتالي زيادة شدة الاحتشاء الدماغي الذي قد ينتهي بإحداث العجز العصبي أو الوفاة. يمكن الاعتماد على هذه النتيجة حيث وجدنا أنه يمكن الأخذ بقيمة MPV المُقاسة خلال أقل من 48 ساعة من بدء أعراض الاحتشاء الدماغي يمكن كمشعر تنبؤي للإنذار السيء والوفاة بعد مرور سنة على حدوث السكتة الإقفارية [20].

أخيراً، لاحظنا بمقارنة النتائج المخبرية المُقاسة خلال 48 ساعة من حدوث الاحتشاء الدماغي بين مجموعتي المرضى الإنذاريتين تبعاً ل mRS نتيجة مثيرة للاهتمام. كان متوسط قيم الشحوم الثلاثية TG عند مجموعة مرضى الإنذار الجيد مرتفعاً بالمقارنة مع متوسط قيم TG عند مجموعة مرضى الإنذار السيء مع وجود فرق ذو أهمية إحصائية

(p-value=0.02). توصلت عدة دراسات لارتباط ارتفاع الشحوم الثلاثية عند مرضى الاحتشاء الدماغي مع أعراض أقل شدة عند القبول وإنذار أفضل خلال الستة أشهر التالية لحدوث الاحتشاء [21,22]. نفت دراسات أخرى وجود مثل هذه العلاقة [16]. لا بد من التنويه أن فرط الشحوم الثلاثية مرتبط بزيادة حدوث الأمراض القلبية الوعائية ومن ضمنها السكتة الدماغية الإقفارية [23].

وجدت عدة دراسات أن ارتفاع MPV يسبق الحدوث الحادة في السكتة الإقفارية، كانت أكبرها دراسة PROGRESS التي شملت 3134 مريضاً كان في سوابقهم حدوث سكتة دماغية، مع فترة متابعة وسطية بلغت 3.9 سنة [24]. تم إثبات أن زيادة تفعيل الصفائح في السكتة الإقفارية غير مرتبط بالحالة الالتهابية، حيث تستمر قابلية الصفائح للتجمع aggregation بعد السكتة الدماغية الإقفارية عند 60% من المرضى لمدة 3-9 أشهر بعد حدوث السكتة. هذه الفترة تتخطى بشكل واضح الفترة اللازمة للتغيرات الحاصلة في الحالة الالتهابية التي تلي حدوث أذية النسيج الدماغي [25].

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات ومحددات الدراسة:

بيّنت دراستنا أن هناك علاقة هامة إحصائياً بين كل من انخفاض تعداد الصفائح الدموية وارتفاع حجم الصفائح الدموية مع حدوث الاحتشاء الدماغي الحاد. أظهرت دراستنا أيضاً وجود علاقة بدلالة إحصائية بين حجم الصفائح الوسطي وبعض أسباب الاحتشاء الدماغي حسب تصنيف TOAST حيث كان متوسط قيم حجم الصفائح الوسطي أعلى عندما كان الاحتشاء مسبباً بتصلب عصيدى لشريان كبير، وأخفض في الاحتشاء المسبب بانسداد شريان صغير. أثبتت دراستنا أن هناك علاقة هامة إحصائياً بين حجم الصفائح الوسطي وشدة الاحتشاء الدماغي تبعاً لسلم NIHSS حيث كان متوسط قيم حجم الصفائح الوسطي أعلى عند درجة الاحتشاء الشديدة. تم إثبات أيضاً أن هناك علاقة هامة إحصائياً بين حجم الصفائح الوسطي وإنذار الاحتشاء الدماغي تبعاً لسلم mRS حيث كان متوسط حجم الصفائح الوسطي أعلى لدى مجموعة الإنذار السيء. هناك علاقة هامة إحصائياً بين متوسط قيم الشحوم الثلاثية وإنذار الاحتشاء الدماغي الحاد تبعاً لسلم mRS حيث كان متوسط قيم الشحوم الثلاثية أعلى لدى مجموعة الإنذار الجيد.

يعتبر صغر حجم العينة المدروسة من محددات دراستنا، إضافة إلى تأثر قيم مشعرات الصفائح الدموية بفعل مضاد التخثر EDTA الموجود في الأنابيب المخبرية، والذي يحدث انتباهاً في الصفائح الدموية بمرور الوقت. مع ذلك لقد حاولنا قدر الإمكان أن يكون هذا التأثير في حدوده الدنيا من خلال تقليل الفاصل بين سحب التحاليل الدموية وإجرائها في المخبر. تمتلك بعض عوامل خطر السكتة الإقفارية كالتدخين وارتفاع الضغط الشرياني وأمراض نقص التروية القلبية تأثيراً على حجم الصفائح الوسطي MPV، لكننا حاولنا التقليل من هذا التأثير من خلال الاعتماد على شواهد لديهم عوامل خطورة مماثلة. تتأثر قيم مشعرات الصفائح الدموية ببعض العلاجات الدوائية وهذا ما يحد من قوة دراستنا بدرجة معينة، إذ وجد في سوابق عدد من مرضى الدراسة استخداماً لأدوية قد تمتلك تأثيراً على المشعرات الصفيفية. قمنا باستبعاد المرضى الموضوعين سابقاً على خافضات الشحوم، مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين ومضادات العامل العاشر في محاولة لتقادي تأثر نتائج الدراسة بتأثير هذه الأدوية على بعض المشعرات الصفيفية. لم

نقم باستبعاد المرضى الموضوعين سابقاً على الأسبيرين أو الكلوبيدوغريل لأن ذلك كان من شأنه أن يحد من حجم عينة الدراسة بشكل كبير، مع العلم أنه لم يوجد تأثير للأسبيرين على حجم الصفيحة الدموية في الزجاج [26] in vitro.

لا تُعدّ دراستنا كافيةً لإثبات وجود علاقة سببية بين أي من مشعرات الصفيحات الدموية وحدث الاحتشاء الدماغيّ الحادّ. يحتاج اعتبار أحد مشعرات الصفيحات الدموية كعامل مؤهّب مستقل لحدوث الاحتشاء الدماغيّ إلى الكثير من الدراسات الحشدية طويلة الأمد، لا سيّما بعد إثبات تأثرها (خاصةً حجم الصفيحات الوسطي) بأغلب عوامل خطر السكتة الدماغية.

تؤكد النتائج التي توصلنا إليها في دراستنا الأهمية السريرية لمشعرات الصفيحات الدموية، وبشكل خاص حجم الصفيحات الوسطي MPV، كتحليل مخبري روتيني سهل الإجراء يمكن الاعتماد عليه في التنبؤ بشدة الأعراض والإنذار عند مرضى الاحتشاء الدماغيّ الحادّ.

التوصيات:

1. اعتماد حجم الصفيحات الوسطي MPV كمسعر روتيني للتنبؤ بشدة وإنذار الاحتشاء الدماغيّ الحادّ.
2. دراسة العلاقة بين مشعرات الصفيحات الدموية وحجم الاحتشاء الدماغيّ اعتماداً على طريقة manual tracing of the perimeter.
3. دراسة العلاقة بين قيم الشحوم الثلاثية وشدة وإنذار الاحتشاء الدماغيّ الحادّ.

References:

1. Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol* [Research Support, Non-U.S. Gov't] 2009; 8:345-54.
2. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, et al. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke* 2004; 34:1688-1691.
3. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: Measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7:157-161.
4. vagdatil, E, E Gounari, E lazariidou, E Katsibourlia, F Tsikopoulou, and I Labriouanou "Platelet Distribution Width: A simple, practical and specific Marker of Activation of Coagulation." *Hippokratia* 2010;14:28-32.
5. Jakubowski JA, Thomson CB, Vaillancourt R, et al. Arachidonic acid metabolism by platelets of differing size. *Br J Haematol* 1983; 53:503-511.
6. Muscari A, Puddu DM, Cenni A, et al. Mean platelet volume (MPV) increase during acute non-lacunar ischemic strokes. *Thromb Res* 2009; 123:587-591.
7. Sealy-Jefferson S, Wing JJ, Sa´nchez B, et al. Age- and ethnic-specific sex differences in stroke risk. *Gend Med* 2012; 9(2):121Y128. doi:10.1016/j.genm.2012.02.002.
8. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, et al. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke* 2006; 37(2):345Y350. doi:10.1161/01.STR.0000199613.38911.b2.
9. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heartdisease and stroke statistics V2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127(1):e6Ye245.

10. Tohgi H, Suzuki H, Tamura K, Kimura B. Platelet volume, aggregation, and adenosine triphosphate release in cerebral thrombosis. *Stroke* 1991; 22:17–21. DOI:10.1161/01.STR.22.1.17.
11. Aggregation. Bigalke B, Schuster A, Sopova K, Wurster T, et al. (2012). Platelets in atherothrombosis - diagnostic and prognostic value of platelet activation in patients with atherosclerotic diseases. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 10: 589-596.
12. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J.* 2001; 22:1561-71.
13. Jackson SP, Nesbitt WS, Westein E. Dynamics of platelet thrombus formation. *J Thromb Haemost* 2009; 7(Suppl. 1):17–20.
14. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2482–94.
15. Smith NM, Pathansali R, Bath PM. Altered megakaryocyte-platelet-haemostatic axis in patients with acute stroke. *Platelets* 2002; 13:113–20.
16. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. *Stroke* 1995; 26:995–9.
17. Smith NM, Pathansali R, Bath PM. Platelets and stroke. *Vasc Med.* 1999; 4(3):165-72.
18. Pantano P, Caramia F, Bozzao L, Dieler C, von Kummer R. Delayed increase in infarct volume after cerebral ischemia: correlations with thrombolytic treatment and clinical outcome. *Stroke* 1999; 30:502–7
19. Reproducibility of Measurements of Cerebral Infarct Volume on CT Scans H.B. van der Worp, MD; S.P. Claus, MD; P.R. Bär, PhD; L.M.P. Ramos, MD; A. Algra, MD; J. van Gijn, MD, FRCP; L.J. Kappelle, MD.
20. Mean Platelet Volume in Acute Phase of Ischemic Stroke as Predictor of Mortality and Functional Outcome after 1 Jose Carlos Arevalo-Lorido, MD, Juana Carretero-Gomez MD, Alejandra Alvarez-Oliva, MD, Concepcion Gutierrez-Montano, ~ MD, Jose Maria Fernandez-Recio, MD, and Francisco Najarro-Diez, MD.
21. Dziedzic T, Slowik A, Gryz EA, Szczudlik A. Lower serum triglyceride level is associated with increased stroke severity. *Stroke* 2004; 35:151–2.
22. Weir CJ, Sattar N, Walters MR, Lees KR. Low triglyceride, not low cholesterol concentration, independently predicts poor outcome following acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16:76–82.
23. Ovbiagele B, Buck BH, Liebeskind DS, Starkman S, Bang OY, Ali LK, et al. Prior antiplatelet use and infarct volume in ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2008; 264:140–4.
24. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. PROGRESS Collaborative Group. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004; 35:622–6.
25. Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E, et al. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation* 1999; 100(7):736–42.
26. Jagroop IA, Tsiara S, Mikhailidis DP. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: Methodological issues. *Platelets* 2003; 14:335-336.