

Chulalongkorn University

## Chula Digital Collections

---

Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD)

---

2020

การศึกษาปริมาณสมองที่ขาดเลือดโดยใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยโปรแกรม  
อัตโนมัติทำนายการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดทาง  
หลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันภายใน 7 วัน ในโรงพยาบาล  
จุฬาลงกรณ์

วรรณภา รักสุจริต  
คณะ แพทยศาสตร์

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/chulaetd>

 Part of the [Medical Sciences Commons](#)

---

### Recommended Citation

รักสุจริต, วรรณภา, "การศึกษาปริมาณสมองที่ขาดเลือดโดยใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยโปรแกรมอัตโนมัติทำนายการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันภายใน 7 วัน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์" (2020). *Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD)*. 4025.  
<https://digital.car.chula.ac.th/chulaetd/4025>

This Thesis is brought to you for free and open access by Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD) by an authorized administrator of Chula Digital Collections. For more information, please contact [ChulaDC@car.chula.ac.th](mailto:ChulaDC@car.chula.ac.th).

การศึกษาปริมาตรสมองที่ขาดเลือดโดยใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยโปรแกรมอัตโนมัติทำนายการเกิด  
เลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือด  
เฉียบพลันภายใน 7 วัน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2563  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

Volume of core infarction by perfusion CT automated software RAPID in predicting  
hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke  
patients within 7 days in King Chulalongkorn Memorial Hospital



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2020

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาปริมาณสารสมองที่ขาดเลือดโดยใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยโปรแกรมอัตโนมัติทำนายการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันภายใน 7 วันในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
โดย	น.ส.วรรณภา รักสุจริต
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงอรอุมา ชูติเนตร
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนิจศรี ชาญณรงค์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์ธนิษฐ์ อัครวิเชียรจินดา)  
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงอรอุมา ชูติเนตร)  
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนิจศรี ชาญณรงค์)  
..... กรรมการ  
(อาจารย์ นายแพทย์จักรพันธ์ ชัยพรหม)  
..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(อาจารย์ นายแพทย์สุชาติ หาญไชยพิบูลย์กุล)

วรรณภา รักสุจริต : การศึกษาปริมาตรสมองที่ขาดเลือดโดยใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยโปรแกรมอัตโนมัติทำนายการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันภายใน 7 วัน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. ( Volume of core infarction by perfusion CT automated software RAPID in predicting hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients within 7 days in King Chulalongkorn Memorial Hospital) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. พญ.อรอุมา ชูติเนตร, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ศ. พญ.นิจศรี ชาญณรงค์

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาปริมาตรของสมองที่ขาดเลือดโดยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยโปรแกรมอัตโนมัติสามารถใช้ทำนายการเกิดเลือดออกในสมองร่วมกับอาการทางระบบประสาทที่เลวลงหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันภายใน 7 วันได้หรือไม่

วิธีการวิจัย การศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ.2561 ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ.2563 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำและได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง perfusion CT ภายหลังการได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำและติดตามเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองภายหลังการได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำภายใน 36 ชั่วโมง

ผลการศึกษา มีผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำและมีเลือดออกในสมองจำนวน 33 ราย (19.07%) โดยมีผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองแต่ไม่มีอาการ 28 ราย (16.2%) และ ผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่มีอาการทางระบบประสาทที่เลวลง 5 ราย (2.9%) โดยปริมาตรสมองที่ขาดเลือดที่ใช้ทำนายการเกิดเลือดออกในสมองคือ มากกว่าหรือเท่ากับ 3.5 มิลลิลิตร มีความไว 75.8% และความจำเพาะ 82.1%

สรุปการศึกษา ปริมาตรของสมองที่ขาดเลือดโดยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยโปรแกรมอัตโนมัติสามารถทำนายการเกิดเลือดออกในสมองได้ แต่ไม่สามารถทำนายการเกิดเลือดออกในสมองที่มีอาการทางระบบประสาทที่เลวลงได้

สาขาวิชา      อายุรศาสตร์  
ปีการศึกษา      2563

ลายมือชื่อนิสิต .....  
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....  
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

# # 6270056430 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD:

Wannapa Raksujarit : Volume of core infarction by perfusion CT automated software RAPID in predicting hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients within 7 days in King Chulalongkorn Memorial Hospital. Advisor: Assoc. Prof. Aurauma Chutinet, M.D. Co-advisor: Prof. NIJASRI CHARNNARONG, M.D.

Objective Hemorrhagic transformation (HT) to determine value of the volume of core infarction by perfusion CT automated software RAPID in predicting hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients within 7 days after intravenous thrombolytic therapy.

Materials and methods This single-center retrospective, analytic study included patients with acute ischemic stroke who received intravenous thrombolytic therapy and were admitted at the comprehensive stroke unit, King Chulalongkorn Memorial Hospital between January 2018 and June 2020. Follow up CT brain was performed within 36 hours after intravenous thrombolysis to detect hemorrhagic transformation.

Results 173 acute ischemic stroke patients were included in this study. Hemorrhagic transformation (HT) was observed in 33 patients (19.07%). There were 28(16.2%) patients with asymptomatic ICH and 5(2.9%) patients with symptomatic ICH. ROC analysis of infarct core volume showed area under the curve (AUC) of 0.787, with a cutoff point of 3.5 ml and sensitivity 75.8% and specificity 82.1% for prediction of HT.

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2020

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

Co-advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงอรอุมา ชูติเนตร และศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนิจศรี ชาญณรงค์ ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาอย่างดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอบพระคุณพยาบาลและเจ้าหน้าที่หน่วยงานหลอดเลือดสมอง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และขอบพระคุณผู้ป่วย ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ซึ่งมีส่วนให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา

วรรณภา รักสุจริต





## สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
บทที่ 1.....	1
บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย .....	1
1.2 คำถามของการวิจัย .....	2
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย.....	2
1.4 สมมติฐาน .....	2
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	3
1.6 กรอบความคิดแนววิจัย.....	3
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	4
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย .....	4
1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข.....	5
บทที่ 2 .....	6
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง .....	6
2.2 ภาวะแทรกซ้อนการเกิดเลือดออกในสมองหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด (Post rt-PA Intracranial hemorrhage ).....	7

2.3 ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะแทรกซ้อนการเกิดเลือดออกในสมองหลังการได้รับยาละลายลิ่มเลือด..	11
2.4 เอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง CT perfusion .....	12
2.5 การศึกษาเกี่ยวกับ CT perfusion กับการทำนายการเกิดเลือดออกในสมอง.....	16
บทที่ 3 .....	23
วิธีดำเนินการวิจัย .....	23
3.1 รูปแบบการวิจัย .....	23
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	23
3.3 ขนาดตัวอย่าง .....	24
3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย .....	24
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	26
3.6 ข้อจำกัดทางการวิจัย.....	26
3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย .....	26
3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล .....	26
บทที่ 4 .....	28
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล .....	28
4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา .....	28
4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย .....	29
4.3 การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม.....	32
4.4 ข้อมูลทั่วไปของการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง CT perfusion .....	36
4.5 วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ทำให้เกิดเลือดออกในสมอง .....	38
4.6 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการและมีอาการทางระบบประสาทที่เลว ลงหลังได้รับการรักษาด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ .....	40
4.7 ข้อมูลพื้นฐานผลการตรวจเพิ่มเติมของผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการและมีอาการ ทางระบบประสาทที่เลวลง .....	42

4.8 ข้อมูลทั่วไปของการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง CT perfusion ซึ่งคำนวณค่าพารามิเตอร์ต่างๆโดยอัตโนมัติ.....	46
4.9 วิเคราะห์แต่ละพารามิเตอร์เพื่อทำนายการเกิดเลือดออกในสมองโดยใช้ ROC analysis.....	48
บทที่ 5 .....	51
อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ .....	51
5.1 อภิปรายผล.....	51
5.2 สรุปผล.....	55
5.3 เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าที่เคยศึกษา .....	55
5.4 ข้อดีของการศึกษานี้.....	57
5.5 ข้อด้อยของการศึกษานี้.....	57
บรรณานุกรม.....	59
ประวัติผู้เขียน.....	72

## สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 การแบ่งประเภทเลือดออกในสมองทางเอกซเรย์ของ ECASS trial (32) .....	10
ตารางที่ 2 สรุปการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง CT perfusion ในการทำนาย การเกิด Hemorrhagic transformation .....	22
ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย .....	30
ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานผลการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม .....	34
ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลพื้นฐานค่าพารามิเตอร์ CT perfusion .....	37
ตารางที่ 6 แสดงการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆที่ทำให้เกิดเลือดออกในสมอง (Univariate analysis) .....	38
ตารางที่ 7 แสดงการวิเคราะห์แบบ binary logistic regression เพื่อหาตัวแปรอิสระที่ทำให้เกิด เลือดออกในสมอง .....	39
ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการและมีอาการทางระบบ ประสาทที่เลวลง .....	41
ตารางที่ 9 แสดงข้อมูลพื้นฐานผลการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมของ ผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการและมีอาการทางระบบประสาทที่เลวลง .....	44
ตารางที่ 10 แสดงข้อมูลพื้นฐานค่าพารามิเตอร์ CT perfusion ของผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มี อาการและมีอาการทางระบบประสาทที่เลวลง .....	47
ตารางที่ 11 แสดงค่าพารามิเตอร์ CT perfusion ในการทำนายการเกิดเลือดออกในสมอง .....	49

## สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1 ตัวอย่างของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองตามการแบ่งประเภทเลือดออกในสมองทางเอกซเรย์ของECASS trial(33).....	10
รูปที่ 2 ตัวอย่างของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง CT perfusion แบบเดิมต้องใช้การคำนวณแบบ manual หรือ semimanual จาก color -coded maps โดยดูสีเทียบกับแถบ color scale ด้านข้าง.....	13
รูปที่ 3 ตัวอย่างของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง CT perfusion แบบ Automated softwareโดย RAPID programme เพื่อช่วยคำนวณปริมาตร Ischemic core ( $CBF < 30\%$ ) ,Hypoperfusion ( $T_{max} > 6.0s$ ) และ Penumbra (Mismatch volume).....	14
รูปที่ 4 แสดงจำนวนผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีอาการไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง ที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในโครงการวิจัย ผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์คัดออกจากการศึกษาและผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์การเข้าร่วมการศึกษา.....	28
รูปที่ 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีอาการไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง ที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในโครงการวิจัยและผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองหลังได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ.....	29
รูปที่ 6 แสดง ROC analysis เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ที่ดีที่สุดในการทำนายเลือดออกในสมองพบว่าค่าปริมาตรของ $CBF < 38\%$ สามารถใช้ในการทำนายเลือดออกในสมองได้ดีที่สุด .....	50
รูปที่ 7 แสดง ROC analysis ในการใช้ ปริมาตรของ $CBF < 30\%$ หรือ ปริมาตรของเนื้อสมองที่ขาดเลือด ในการทำนายการเกิดเลือดออกในสมอง พบว่า ปริมาตรเนื้อสมองที่ขาดเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 3.5 มิลลิลิตร สามารถทำนายเลือดออกในสมองได้ โดยมีความไว 75.8% และความจำเพาะ 82.1%.....	50

## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคสมองขาดเลือดเป็นปัญหาอันดับต้น ๆ ของโลก ส่งผลต่อภาวะทุพพลภาพและเสียชีวิต และเป็นโรคที่ทำให้เกิดการเสียชีวิตเป็นอันดับหนึ่งในประเทศไทย ทั้งเพศชายและหญิง ในปี พ.ศ.2538 มีการศึกษาถึงประสิทธิผลของการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) ภายใน 3 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ พบว่า สามารถช่วยให้ผู้ป่วยอาการดีขึ้นร้อยละ 31-50 ในขณะที่ภาวะแทรกซ้อนคือการเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการ พบร้อยละ 6.4(1)หลังจากนั้นสมาคมโรคหัวใจและสมาคมโรคหลอดเลือดสมองแห่งประเทศไทยได้กำหนดแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน โดยการให้ยา rt-PA เป็นมาตรฐานการรักษาในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่มีอาการภายใน 3 ชั่วโมง มีการปรับปรุงแนวทางอย่างต่อเนื่องเพื่อเพิ่มประสิทธิผลและลดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา เช่น สามารถให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำได้ภายใน 3-4.5 ชั่วโมง หลังเกิดอาการถ้าอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด (2, 3) ในประเทศไทยเริ่มมีการให้ยา rt-PA ครั้งแรกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในปี พ.ศ. 2539 (4, 5) โดยมีผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ เฉลี่ยเดือนละ 8-10 คนต่อเดือน หนึ่งในภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาได้แก่ภาวะเลือดออกในสมองซึ่งบางรายอาจส่งผลต่อการเสียชีวิตหลาย การศึกษาพบปัจจัยที่มีผลต่อภาวะแทรกซ้อนการเกิดเลือดออกในสมองหากทราบปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อภาวะแทรกซ้อนการเกิดเลือดออกในสมองหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำอาจนำไปสู่การเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดเพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงกว่าและสามารถให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยและญาติในเบื้องต้นก่อนการรักษาแต่การทราบปัจจัยเสี่ยงแต่เพียงอย่างเดียวนั้นไม่เพียงพอ ปัจจุบันมีการใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง CT perfusion มาช่วยพิจารณาซึ่งน่าจะทำให้มีความแม่นยำ ในการทำนายความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนการเกิดเลือดออกในสมอง สะดวกต่อการนำไปใช้ให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยและญาติถึงโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนการเกิดเลือดออกในสมองและวางแผนการรักษาล่วงหน้าก่อนการรักษาได้ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ ในการนำ CT perfusion มาช่วยทำนายการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ ในการนำ CT perfusion มาช่วยทำนายการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ

## 1.2 คำถามของการวิจัย

### คำถามหลัก (PRIMARY RESEARCH QUESTION)

ปริมาตรของสมองที่ขาดเลือดโดยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองด้วยโปรแกรมอัตโนมัติไม่น้อยกว่า 70 มิลลิตรมีค่า OR7.22 สามารถใช้ทำนายการเกิดเลือดออกในสมองหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันภายใน 7 วันได้หรือไม่

### คำถามรอง (SECONDARY RESEARCH QUESTION)

1. ปริมาตรของสมองที่ขาดเลือดโดยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยโปรแกรมอัตโนมัติสามารถใช้ทำนายการเกิดเลือดออกในสมองร่วมกับอาการทางระบบประสาทที่เลวลงหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันภายใน 7 วันได้หรือไม่

2. ปริมาตรของสมองที่ขาดเลือดโดยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยโปรแกรมอัตโนมัติที่สามารถใช้ทำนายการเกิดเลือดออกในสมองหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันภายใน 7 วันมีความไวและความจำเพาะเท่าใด

## 1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย

1. เพื่อศึกษาปริมาตรของสมองที่ขาดเลือดโดยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองด้วยโปรแกรมอัตโนมัติที่น้อยกว่า 70 มิลลิตรมีค่า OR7.22 สามารถใช้ทำนายการเกิดเลือดออกในสมองหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันภายใน 7 วันได้หรือไม่

2. เพื่อศึกษาปริมาตรของสมองที่ขาดเลือดโดยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยโปรแกรมอัตโนมัติในการทำนายการเกิดเลือดออกในสมองร่วมกับอาการทางระบบประสาทที่เลวลงหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันภายใน 7 วัน

3. เพื่อหาความไวและความจำเพาะของปริมาตรสมองที่ขาดเลือดโดยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยโปรแกรมอัตโนมัติที่ใช้ทำนายการเกิดเลือดออกในสมองหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันภายใน 7 วัน

## 1.4 สมมติฐาน

H0: ปริมาตรของสมองที่ขาดเลือดโดยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยโปรแกรมอัตโนมัติ ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

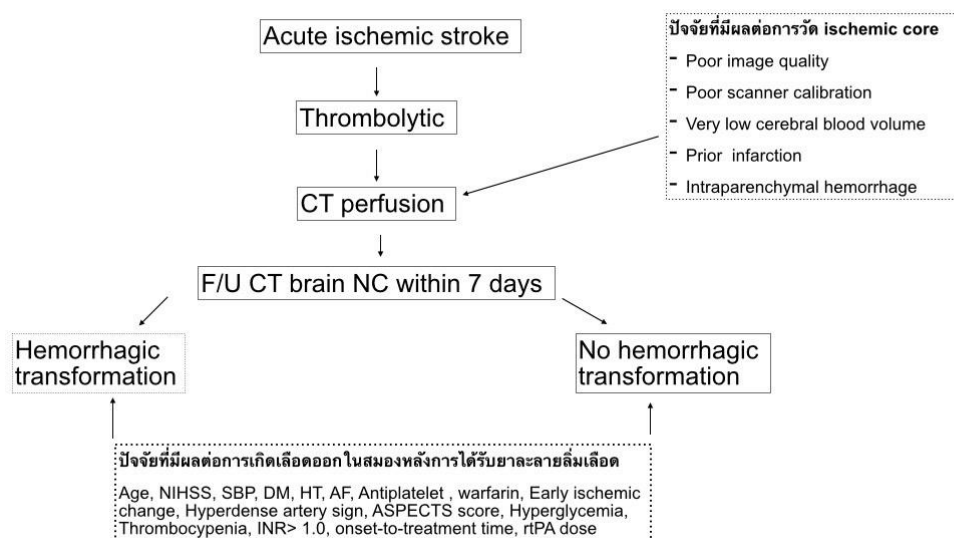
Ha: ปริมาตรของสมองที่ขาดเลือดโดยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยโปรแกรมอัตโนมัติ มีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

## 1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

1.5.1 Asymptomatic intracranial hemorrhage หมายถึงผู้ป่วยหลังได้รับยา rt-PA ทำการเอกซเรย์ คอมพิวเตอร์ที่ 24 ชั่วโมงหลังให้ยา พบเลือดออกในสมองแต่ไม่มีอาการทางระบบประสาทที่เลวลง และอาการยังคงที่ ภายใน 7 วัน

1.5.2 Symptomatic intracranial hemorrhage หมายถึง หลังผู้ป่วยได้รับยา rt-PA พบเลือดออกในสมองร่วมกับอาการทางระบบประสาทที่เลวลงภายใน 7 วัน โดยประเมินจากระดับ National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) ที่เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือ เท่ากับ 4 โดยที่ลักษณะเลือดออกในสมองจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองนั้นน่าจะเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยอาการเลวลง หรือเลือดออกในสมองนั้นทำให้เสียชีวิต(6)

## 1.6 กรอบความคิดแนววิจัย





### 1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

- Asymptomatic intracranial hemorrhage หมายถึงผู้ป่วยหลังได้รับยา rt-PA ทำการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ 24 ชั่วโมงหลังให้ยา พบเลือดออกในสมองแต่ไม่มีอาการทางระบบประสาทที่เลวลง และอาการยังคงที่ ภายใน 7 วัน
- Symptomatic intracranial hemorrhage หมายถึง หลังผู้ป่วยได้รับยา rt-PA พบเลือดออกในสมองร่วมกับอาการทางระบบประสาทที่เลวลงภายใน 7 วัน โดยประเมินจากระดับ National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) ที่เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือ เท่ากับ 4 โดยที่ลักษณะเลือดออกในสมองจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองนั้นน่าจะเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยอาการเลวลง หรือเลือดออกในสมองนั้นทำให้เสียชีวิต(6)
- Thrombolytic therapy หมายถึง การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ
- Acute ischemic stroke หรือภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน คือโรคที่เกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง ส่งผลให้เนื้อสมองถูกทำลาย การทำงานของสมองหยุดชะงักไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ ซึ่งอาการแสดงต่างๆจะมากหรือน้อย ขึ้นกับระดับความรุนแรง และตำแหน่งของสมองที่ถูกทำลาย เช่น ชาหรืออ่อนแรงที่ใบหน้าและ/หรือบริเวณแขนขาครึ่งซีกของร่างกาย พูดไม่ชัด พูดอ้อแอ้ ไม่เข้าใจคำพูด พูดไม่ได้ ปากเบี้ยว มุมปากตก น้ำลายไหล กลืนลำบาก ปวดศีรษะ เวียนศีรษะข้างเดียวทันทีทันใด ตามัว มองเห็นภาพซ้อนครึ่งซีกหรือตาบอดข้างเดียวทันทีทันใด เดินเซ ทรงตัวลำบาก เป็นต้น
- Hemorrhagic transformation หมายถึง ภาวะที่มีเลือดออกในสมองบริเวณที่เกิดการขาดเลือด

### 1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

ทำให้มีข้อมูลเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำแล้วพบเลือดออกในสมอง นอกจากนี้ยังสามารถใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง CT perfusion มาช่วยพิจารณาว่าจะทำให้มีความแม่นยำในการทำนายความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมอง นำไปใช้ให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยและญาติถึงโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกใน สมอง และวางแผนการรักษาล่วงหน้าก่อนการรักษาได้

### 1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษา retrospective study ที่เกี่ยวข้องกับข้อมูลผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในช่วงเวลาย้อนหลัง แพทย์รังสีที่อ่านผลเอกซเรย์ไม่ใช่คนๆเดียวกันในผู้ป่วยแต่ละคน จึงทำให้รายละเอียดรูปแบบการอ่านผลไม่เหมือนกัน ผลอ่านอาจจะไม่มีข้อมูลที่ผู้ทำการศึกษาสสนใจ เช่น ปริมาตรเลือดที่ออกในสมองหรือประเภทของเลือดที่ออกในสมองจำแนกตามเกณฑ์ของ ECASS trial สำหรับวิธีการแก้ไขผู้ทำการศึกษานำผลอ่านเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองผู้ป่วยที่มีรายละเอียดไม่ครบถ้วนไปทบทวนกับแพทย์ stroke neurologist เพิ่มเติม



## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคสมองขาดเลือดเป็นสาเหตุอันดับสองของการเสียชีวิตและทุพพลภาพทั่วโลก (7) โดยใน ปี พ.ศ. 2555 มีผู้เสียชีวิตด้วยโรคหลอดเลือดสมอง 6.7 ล้านคน ปัญหาดังกล่าวมีแนวโน้มทวีความรุนแรงขึ้น เนื่องจากการก้าวเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุประกอบกับสังคม(8)เมืองและวิถีชีวิตที่เปลี่ยนไปทำให้ ประชาชน ขาดการดูแลสุขภาพทั้งด้านอาหาร การออกกำลังกาย และ การควบคุมปัจจัยเสี่ยง โรคหลอดเลือด สมองเป็นภาวะที่สมองหยุดทำงานอย่างเฉียบพลัน เนื่องจากหลอดเลือดที่หล่อเลี้ยงสมองถูกรบกวน สาเหตุอาจเกิดจากหลอดเลือดตีบหรืออุดตันทำให้เกิดสมองขาดเลือดและหลอดเลือดสมองแตกซึ่ง ทั้งหมด ทำให้เกิดอาการโรคหลอดเลือดสมอง เช่น พูดไม่ชัด ปากเบี้ยว อ่อนแรงแขนขาซีกใดซีกหนึ่ง เป็นต้น ในอดีตการรักษาทำได้เพียงรักษาตาม อาการซึ่งผู้ป่วยมักเกิดอาการอัมพฤกษ์หรืออัมพาตตามมา

#### 2.1 Reperfusion therapy

ในปีค.ศ.1995 มีการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ถึงประสิทธิผลของยาละลายลิ่มเลือดทาง หลอดเลือดดำ (Intravenous thrombolysis) โดย การให้ยา rt-PA ซึ่งพบว่าช่วยให้ผู้ป่วยที่มีอาการ โรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันภายใน 3 ชั่วโมงมี อาการดีขึ้น ร้อยละ 31-50 ที่ 3 เดือนหลังการ รักษา (1) หลังจากนั้น มีการศึกษาเพื่อขยายเวลาเพิ่มเป็น 4.5 ชั่วโมง ซึ่งพบว่ามีประสิทธิผลใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 52.4) (6) ทำให้ผู้ป่วยที่มีอาการระยะเฉียบพลันภายใน 3-4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ ได้รับการ รักษา ด้วยยา rt-PAได้มากขึ้น และเริ่มเป็นที่แพร่หลายในปัจจุบัน แม้ในปัจจุบันการรักษาโรคสมองขาด เลือดระยะเฉียบพลันอาจมีทางเลือกอื่นในการ รักษามากขึ้น เช่น การฉีดยาละลายลิ่มเลือดเข้าหลอดเลือดแดงในสมอง (Intraarterial thrombolysis) หรือ การใส่อุปกรณ์ผ่านหลอดเลือดเพื่อไปนำลิ่ม เลือดออกมา (Mechanical thrombectomy)ก็ยังมีข้อจำกัดในการรักษา เช่น การเลือกวิธีการรักษา ขึ้นกับระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยเกิดอาการจนมาถึงโรงพยาบาล ตำแหน่งของหลอดเลือดสมองที่อุดตันและ ความพร้อมของสถานพยาบาล เป็นต้น แต่การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (rt-PA) ถือ เป็นมาตรฐานการรักษาในผู้ป่วยที่มีอาการภายใน 3-4.5 ชั่วโมง (9)และสามารถให้ได้ใน รพ.ทั่วไป และปัจจุบันมีการปรับปรุงแนวทางการรักษา อย่างต่อเนื่อง เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและลด ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา

ในปี ค.ศ. 2018 มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ไม่ทราบเวลาชัดเจนที่มีอาการสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (WAKE-UP trial) โดยใช้ MRI ช่วยในการตัดสินใจให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (Intravenous thrombolysis) มีผู้ป่วยจำนวน503คนที่ พบรอยโรคใน MRI diffuse-weighted

imaging แต่ไม่พบรอยโรคในFRAIR แบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำจำนวน 246 คน กลุ่มที่สองได้รับยาหลอกจำนวน 244คน ประเมินผลเป็นmodified Ranking scale 0-1 ที่ 90วัน พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำมีผู้ที่ modified Ranking scale 0-1 มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก 131 คน (53.3%)และ102 คน (41.8%) ตามลำดับ (adjusted odds ratio,1.61;95%confidence interval 1.09-2.36;P= 0.02) (10)

ในปี ค.ศ.2019 ได้มีการศึกษาเรื่องการให้ ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (Intravenous thrombolysis)โดยใช้ perfusion imaging ภายใน 9 ชั่วโมงหลังเกิดอาการสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (EXTEND trial) โดยคัดเลือกผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลันในเวลา 4.5-9 ชั่วโมง หรือผู้ป่วยมีอาการตอนต้นนอนที่ไม่ทราบเวลาที่มีอาการสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่แน่นอนแต่ยังอยู่ใน 9 ชั่วโมง โดยใช้ CT perfusion (RAPID automated software) ช่วยในการคัดเลือกผู้ป่วยมีผู้ป่วย คือ มีอัตราส่วนของเนื้อสมองที่ขาดเลือดแต่ยังไม่ตาย (penumbra area) ต่อพื้นที่สมองที่เป็นเนื้อตาย (ischemic core) มากกว่า 1.2 และมีปริมาตรของเนื้อสมองที่ขาดเลือดแต่ยังไม่ตาย (penumbra area) มากกว่าพื้นที่สมองที่เป็นเนื้อตาย (ischemic core) 10 มิลลิตร โดยพื้นที่สมองที่เป็นเนื้อตาย (ischemic core) น้อยกว่า 70 มิลลิตร มีผู้ป่วยจำนวน 225คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำจำนวน 113 คน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 112 คน ประเมินผลเป็นmodified Ranking scale 0-1 ที่ 90วัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำมีผู้ที่ modified Ranking scale 0-1มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก 40 คน (35.4%)และ33 คน(29.5%)ตามลำดับ (adjusted risk ratio,1.44;95%confidence interval 1.01-2.06; P = 0.05)(11)

## 2.2 ภาวะแทรกซ้อนการเกิดเลือดออกในสมองหลังการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด (Post rt-PA Intracranial hemorrhage )

ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันหลังการรักษาด้วยยา rt-PA อาจมีภาวะแทรกซ้อนการเกิดเลือดออกในสมองจากการรักษา ดังต่อไปนี้

2.2.1 ไม่มีภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมอง (no Intracranial hemorrhage) หมายถึง ผู้ป่วยหลังได้รับยา rt-PA ทำการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ สมองที่ 24 ชั่วโมงหลังให้ยา ไม่พบภาวะเลือดออก และอาการของผู้ป่วยยังคงที่ ภายใน 7 วัน

2.2.2 ภาวะเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด (Hemorrhagic transformation) ภาวะเลือดออกในสมองมักเกิดใน 24 ชั่วโมงแรกหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดและ 80 % เกิดใน 12 ชั่วโมงแรก (12) อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วย 10 – 15 % ที่เกิดเลือดออกในสมองหลัง 24 ชั่วโมง (13)

ภาวะเลือดออกในสมองสามารถเกิดได้ถึงวันที่ 7 หลังให้ยาละลายลิ่มเลือด พบว่าภาวะเลือดออกหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดภายใน 24 ชั่วโมงสัมพันธ์กับการให้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ในการรักษาโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (14) เนื่องจากยาดังกล่าวอาจต้องใช้เวลานานที่จะดูดซึมเข้าในระบบเลือดจนได้ระดับรักษา (therapeutic level) (15) แนวทางเวชปฏิบัติของ american heart association จึงแนะนำให้แพทย์เฝ้าดูอาการทางระบบประสาทผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำอย่างใกล้ชิดในช่วง 24 ชั่วโมงแรกโดยที่ไม่เริ่มยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) หรือยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) และให้ทำการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองซ้ำที่ 24 ชั่วโมงหลังให้ยาละลายลิ่มเลือด หากไม่พบเลือดออกในสมองก็สามารถพิจารณาเริ่มยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาละลายลิ่มเลือดได้ (16)

ในปัจจุบันการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (intravenous thrombolytic therapy) เพื่อรักษาโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันทำให้ผลลัพธ์การรักษาโรคดีขึ้น (6) ถึงแม้จะมีประสิทธิภาพการรักษาที่ดีแต่การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะเลือดออกในสมอง (symptomatic intracranial hemorrhage) อุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกในสมองหลังได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำอยู่ที่ 2 % – 7 % แตกต่างกันขึ้นกับคำนิยามของภาวะเลือดออกในสมองที่ใช้ในแต่ละการศึกษา (17) ภาวะดังกล่าวมีอาการทางคลินิกได้หลากหลายตั้งแต่เป็นจุดเลือดออกขนาดเล็ก (petechial hemorrhage) ไม่มีอาการทางระบบประสาทจนถึงเลือดออกในเนื้อสมอง (parenchymal hemorrhage) ซึ่งผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาทที่เลวลง (neurological deterioration)

การเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลังการรักษาด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำเป็นกระบวนการที่ซับซ้อน มีพยาธิกำเนิด (pathophysiology) จากหลายกระบวนการอันได้แก่ ภาวะการเสียหายของเนื้อสมองที่ขาดเลือดจากการไหลกลับของเลือด (reperfusion injury), การทำงานผิดปกติของตัวกรองกั้นระหว่างเลือดและสมอง (blood brain barrier) และภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy)

ภาวะการเสียหายของเนื้อสมองที่ขาดเลือดจากการไหลกลับของเลือด (reperfusion injury) เกิดจากการที่ลิ่มเลือดในหลอดเลือดที่อุดตันละลายหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดส่งผลทำให้เกิดภาวะเลือดออกในสมอง (18) โดยพบว่าความดันโลหิตสูง (hypertension) เป็นปัจจัยตัวเสริม

(19, 20) การเกิดเลือดออกในสมองจากกระบวนการดังกล่าวจึงมักเกิดที่ตำแหน่งเดิมที่สมองขาดเลือด นอกจากนี้ยังพบว่าการเกิดการเสียหายของเนื้อสมองที่ขาดเลือดจากการไหลกลับของเลือด (reperfusion injury) อาจเกิดได้ทั้งที่ยังมีการอุดตันของหลอดเลือดอยู่โดยเกิดจากการไหลกลับของเลือดผ่านแขนงหลอดเลือดฝอย (collateral vessels) (21) การที่เส้นเลือดสมองอุดตันทำให้เกิดการขาดเลือดของเซลล์เยื่อหลอดเลือด (endothelial cell) ทำให้เกิดการอักเสบบริเวณหลอดเลือดกระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวสร้างโปรตีน matrix metalloproteinases (MMPs) ซึ่งเป็นโปรตีนที่รบกวนการทำงานของโปรตีนไทด์จังก์ชัน (tight junction) ส่งผลให้ตัวกรองกั้นระหว่างเลือดและสมอง (blood brain barrier) ทำงานผิดปกติ เกิดการรั่วซึมของเลือดออกไปในเนื้อสมองเกิดเป็นเลือดออกในสมอง (22-24) นอกจากนี้มีการศึกษาในมนุษย์พบว่ายา alteplase สามารถกระตุ้นการหลั่งโปรตีน matrix metalloproteinases (MMPs) (25, 26) สำหรับในสัตว์ทดลองก็พบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) ทำให้ตัวกรองกั้นระหว่างเลือดและสมอง (blood brain barrier) ทำงานผิดปกติ (27)

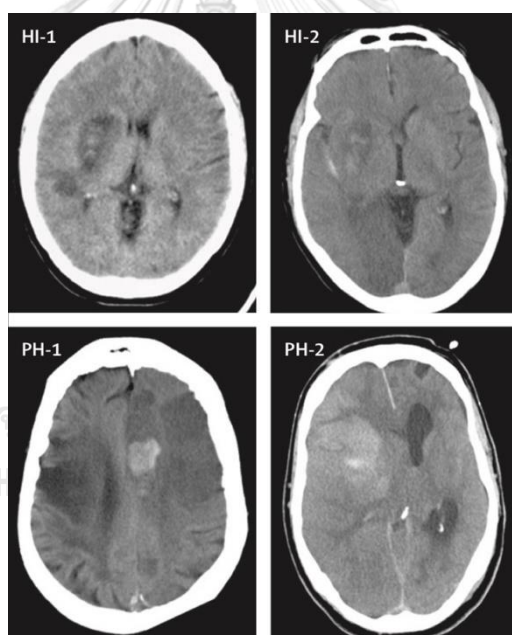
ยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic therapy) alteplase ทำให้มีภาวะแข็งตัวของเลือดผิดปกติซึ่งทำให้เกิดภาวะเลือดออกในสมองได้ โดยยา alteplase ออกฤทธิ์โดยการเปลี่ยน plasminogen เป็น plasmin จากนั้น plasmin จะทำหน้าที่สลาย fibrin clot เป็น fibrin split product ทำให้ระดับของ fibrinogen ในเลือดลดลง มีการศึกษาในมนุษย์พบว่าระดับ fibrinogen ที่ต่ำลงจากยา alteplase สัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมอง (28, 29)

การแบ่งประเภทเลือดออกในสมองตาม ECASS trial มีความสัมพันธ์กับการดำเนินโรคผู้ป่วยอีกด้วย (prognosis) โดยมีการศึกษาพบว่าประเภทเลือดออกในสมอง PH – 2 (parenchymal hemorrhage 2) สัมพันธ์กับอาการทางระบบประสาทที่เลวลง (neurological deterioration) ใน 24 ชั่วโมง และอัตราการเสียชีวิตที่มากขึ้นที่ 3 เดือน (3 month mortality) (30, 31) สำหรับประเภทเลือดออกในสมอง

HI – 1 (hemorrhagic infarction 1) และ HI – 2 (hemorrhagic infarction 2) ไม่พบว่ามี ความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่มากขึ้นหรือความพิการที่ 3 เดือน (30) เลือดออกในสมองประเภท PH – 1 มีความสัมพันธ์กับอาการทางระบบประสาทที่เลวลง (neurological deterioration) ใน 24 ชั่วโมงแต่ไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่มากขึ้นหรือความพิการที่ 3 เดือน (30)

ECASS	
HI – 1	Small petechiae
HI – 2	More confluent petechiae
PH – 1	< 30% of the infarcted area with mild space-occupying effect
PH – 2	> 30% of the infarcted area with significant space-occupying effect

ตารางที่ 1 การแบ่งประเภทเลือดออกในสมองทางเอกซเรย์ของ ECASS trial (32)



รูปที่ 1 ตัวอย่างของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองตามการแบ่งประเภทเลือดออกในสมองทางเอกซเรย์ของ ECASS trial (33)

3.2.2.1 มีภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมองแต่ไม่มีอาการ (asymptomatic intracranial hemorrhage) หมายถึงผู้ป่วยหลังได้รับยา rt-PA ทำการเอกซเรย์ คอมพิวเตอร์ที่ 24 ชั่วโมงหลังให้ยา พบเลือดออกในสมองแต่ไม่มีอาการทางระบบประสาทที่เลวลง และอาการยังคงที่ ภายใน 7 วัน

3.2.2.2 มีภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมองร่วมกับอาการทางระบบประสาทที่เลวลง (symptomatic intracranial hemorrhage) พบได้ประมาณ 2-7% หลังจากการให้ rt-PA ขนาด 0.9 mg/kg ซึ่งภาวะแทรกซ้อนแบบ symptomatic intracranial hemorrhage นี้ยังสามารถจำแนกได้หลายแบบ เช่น

**NINDS definition (1) :** หมายถึงผู้ป่วยหลังได้รับยา rt-PA พบเลือดออกในสมองหรืออาการทางระบบประสาทที่เลวลงภายใน 36 ชั่วโมง

**ECASS-III definition (6) :** หมายถึงหลังผู้ป่วยได้รับยา rt-PA พบเลือดออกในสมองร่วมกับอาการทางระบบประสาทที่เลวลงภายใน 7 วัน โดยประเมินจากระดับ National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) ที่เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 4 โดยที่ลักษณะเลือดออกในสมองจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองนั้นน่าจะเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยอาการเลวลง หรือเลือดออกในสมองนั้นทำให้เสียชีวิต

**SITS-MOST definition (34):** หมายถึงหลังผู้ป่วยได้รับยา rt-PA พบเลือดออกในสมองร่วมกับอาการทางระบบประสาทที่เลวลง โดยประเมินจากระดับ NIHSS ที่เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 4 โดยลักษณะเลือดออกจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองนั้นจะต้องเป็นแบบ parenchymal hematoma type2 โดยกำหนดระยะเวลาที่ 22-36 ชั่วโมง หรือเลือดออกในสมองนั้นทำให้เสียชีวิต

ในการศึกษาเลือกใช้คำจำกัดความของ ECASS III definition เนื่องจากมีใช้แพร่หลายในงานวิจัยสามารถใช้ศึกษาเปรียบเทียบกับงานวิจัยอื่นได้

## 2.3 ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะแทรกซ้อนการเกิดเลือดออกในสมองหลังการได้รับยาละลายลิ่มเลือด

มีการศึกษาถึงปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ สามารถจำแนกให้เป็นกลุ่มเพื่อให้เข้าใจง่ายดังต่อไปนี้

- 1) ลักษณะทางคลินิก: ได้แก่ อายุ (19), ระดับความรุนแรงของอาการ stroke โดยประเมินจากระดับ NIHSS (35) , ความดันโลหิตซิสโตลิกแรกรับ (SBP) (35)
- 2) โรคประจำตัวและการใช้ยา: ได้แก่ เบาหวาน (36) , ความดันโลหิตสูง (37) , หัวใจเต้นผิดจังหวะ Atrial fibrillation (19) , ยาต้านเกร็ดเลือด (anti-platelet) (35) , ยาด้านการแข็งตัวของเลือด (warfarin) (35)



### 3) ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง

CT-finding ได้แก่: Early ischemic change (19) , Hyperdense artery sign (35) , ASPECTS score (38)

4) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ: ได้แก่ระดับน้ำตาลในเลือดสูงเมื่อแรกรับ (36) , ระดับเกล็ดเลือดต่ำ (35), ค่าINR  $\geq 1.0$  (39)

5) Specific treatment : ได้แก่ Onset-to-treatment time (35), การใช้ยา Nicardipine ระหว่างให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (40) และขนาดยา rt-PA (41)

## 2.4 เอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง CT perfusion

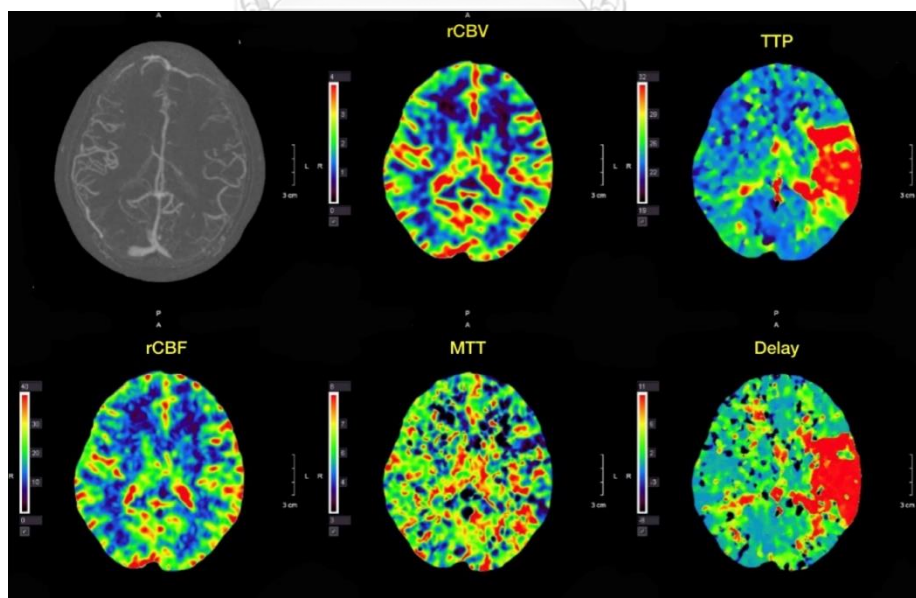
การประเมินperfusion ทำเพื่อหาขอบเขตของเนื้อสมองที่มีเลือดไปเลี้ยงลดลงแต่เนื้อสมองยังไม่ตาย (penumbra area) ซึ่งการประเมินนี้เป็นการสร้างภาพทางรังสีวิทยาที่สามารถวัดออกมาเป็นค่าต่างๆ ได้แก่ cerebral blood volume (CBV), cerebral blood flow (CBF) ,mean transit time (MTT) , time to maximum residual function (Tmax) และ time to peak (TTP) โดยปกติ perfusion ของเนื้อสมองทั้งสองข้างควรจะพอกๆกัน

1. Cerebral blood flow (CBF) หมายถึง ปริมาณเลือดที่วิ่งผ่านสมองในช่วงเวลาหนึ่ง หน่วยเป็น ปริมาณเลือด(มิลลิลิตร)/เนื้อสมอง 100 กรัม/นาที โดย  $CBF = CBV / MTT$  ค่าปกติอยู่ที่ 50ml/100 g/min (42)
2. Cerebral blood volume (CBV) หมายถึง ปริมาณเลือดทั้งหมด ทั้งเลือดที่อยู่ในหลอดเลือดและเนื้อสมอง หน่วยเป็น ปริมาณเลือด(มิลลิลิตร) / เนื้อสมอง 100 กรัม ค่าปกติอยู่ที่ 5 ml/100 g (42)
3. Mean transit time (MTT) หมายถึง ระยะเวลาเฉลี่ยที่สารทึบรังสีทั้งหมดผ่านสมองบริเวณนั้น หน่วยเป็นวินาที สามารถคำนวณได้จากสูตร  $MTT = CBV / CBF$
4. Time to peak (TTP) หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่สารทึบรังสีถูกฉีดเข้าหลอดเลือดจน enhance สูงสุดในเนื้อสมอง หน่วยเป็นวินาที
5. Time to maximum (Tmax) หมายถึง ระยะเวลาที่ได้จากการนำ time-attenuation curve ไปคำนวณด้วยสมการทางคณิตศาสตร์ (deconvolution) เพิ่มเติม (43)

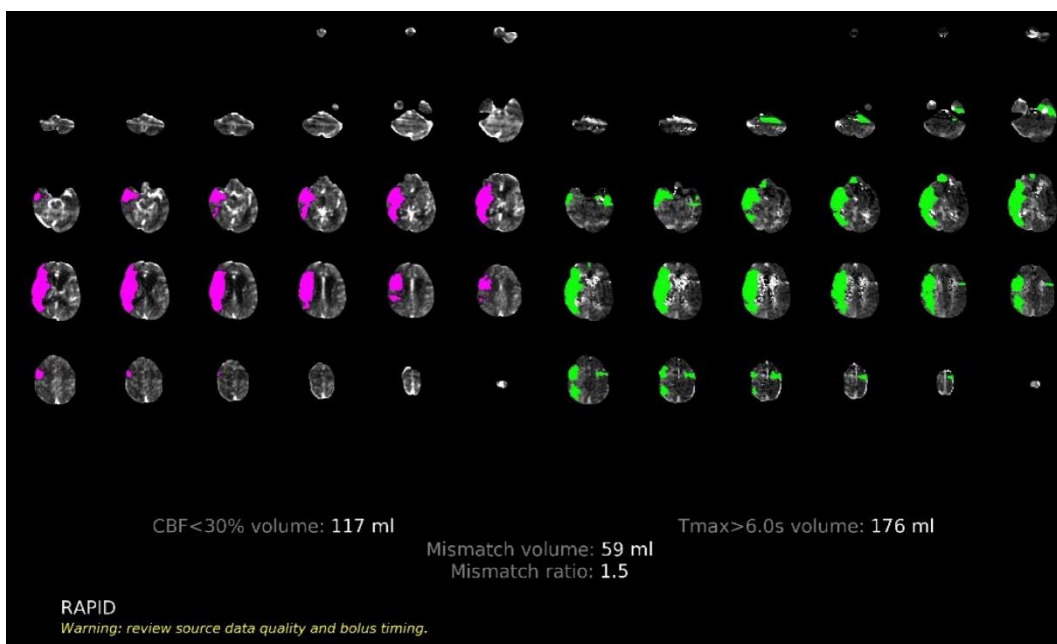
โดย Infarct core คือ บริเวณสมองที่เป็นเนื้อตาย Hypoperfusion คือเนื้อสมองที่ขาดเลือด และ penumbra หรือ mismatch volume คือ ปริมาตรของเนื้อสมองที่ขาดเลือดด้วยปริมาตรสมองที่เป็นเนื้อตาย (Hypoperfusion – Infarct core) และ mismatch ratio คือ ปริมาตรของ Hypoperfusionหารด้วย infarct core

ในการแปลผลแบบ qualitative data ดูจากสี color -coded maps โดยบริเวณสมองที่เป็นเนื้อตาย (infarct core) จะมีการลดลงของ CBV,CBF อย่างมีนัยสำคัญ และมีการเพิ่มขึ้นของ MTT,TTP,Tmax ส่วนบริเวณที่เป็น penumbra คือมีการลดลงของ CBF แต่ CBV จะยังปกติ และมีการเพิ่มขึ้นของ MTT,TTP,Tmax (43) ดังรูปที่ 2

ในอดีตการคำนวณหาปริมาตรของ infarct core และ hypoperfusion ต้องใช้การคำนวณแบบ manual หรือ semimanual จาก color -coded maps ปัจจุบันมีการพัฒนา CT perfusion เป็น Automated software เพื่อช่วยคำนวณ infarct core ,hypoperfusion และ penumbra เช่น iSchemaView's RAPID, Olea Sphere ช่วยในการคำนวณบริเวณ penumbra และ infarct core ให้สะดวกมากขึ้นโดยจะแสดงผลเป็นปริมาตรของ infarct core ( $CBF < 30\%$ ) และ hypoperfusion ( $Tmax > 6$  sec) เป็นมิลลิลิตร พร้อมแสดงผล mismatch volume (penumbra) และ mismatch ratioทำให้แปลผลได้ง่าย ดังรูปที่ 3



รูปที่ 2 ตัวอย่างของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง CT perfusion แบบเดิมต้องใช้การคำนวณแบบ manual หรือ semimanual จาก color -coded maps โดยดูสีเทียบกับแถบ color scale ด้านข้าง



รูปที่ 3 ตัวอย่างของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง CT perfusion แบบ Automated software โดย RAPID programme เพื่อช่วยคำนวณปริมาตร Ischemic core (CBF<30%) ,Hypoperfusion (Tmax > 6.0s) และ Penumbra (Mismatch volume)

ในการศึกษานี้เลือกใช้ RAPID CT perfusion ซึ่งพัฒนาขึ้นโดย Stanford university ในปี พศ. 2555 (44) โดยได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (FDA) ในปี พศ. 2562 เพื่อใช้ในการคัดเลือกผู้ป่วยสมองขาดเลือดเพื่อทำการใส่อุปกรณ์ผ่านหลอดเลือดเพื่อนำลิ่มเลือดออกมา (Mechanical thrombectomy) นอกจากนี้ยังใช้ในงานวิจัยที่สำคัญ เช่น DAWN trial (45) ศึกษาผู้ป่วยที่มีอาการของสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มาในเวลา 6-24 ชั่วโมง นับจากเวลาที่พบว่าอาการปกติ (last known normal) เพื่อคัดเลือกผู้ป่วยในการทำ mechanical thrombectomy โดยขนาดพื้นที่ของสมองที่ขาดเลือดไม่เกิน 1 ใน 3 ของ MCA territory และ เส้นเลือดต้นเป็นเส้นเลือดใหญ่ internal carotid artery และ/หรือ middle cerebral artery M1 โดยมี clinical imaging mismatch (CIM) โดยใช้ CT perfusion (RAPID automated software)

0 - < 21 CC ของ core infarct และ NIHSS score  $\geq 10$  (และอายุ  $\geq 80$  ปี)

0 - < 31 CC ของ core infarct และ NIHSS score  $\geq 10$  (และอายุ < 80 ปี)

31 - < 51 CC ของ core infarct และ NIHSS score  $\geq 20$  (และอายุ < 80 ปี)

พบว่ากลุ่มที่ได้ทำ mechanical thrombectomy ได้ผลดีกว่า คือมีผู้ป่วยที่ modified ranking scale 0-2 ที่ 90วันมากกว่า

DEFUSE 3 trial (46) ศึกษาผู้ป่วยที่มีอาการของสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มาในเวลา 6-16 ชั่วโมง นับจากเวลาที่พบว่าอาการปกติ เพื่อคัดเลือกผู้ป่วยในการทำ mechanical thrombectomy และเส้นเลือดที่ต้นนั้นเป็นเส้นเลือดใหญ่ proximal middle cerebral artery หรือ internal carotid artery โดยใช้ CT perfusion โดยใช้ CT perfusion (RAPID automated software) ประเมินดังต่อไปนี้ Infarct core volume < 70 ml, penumbra volume > 15 ml, penumbra/ infarct core ratio > 1.8 พบว่ากลุ่มที่ได้ทำ mechanical thrombectomy ได้ผลดีกว่า คือมีผู้ป่วยที่ modified ranking scale 0-2 ที่ 90วันมากกว่า ใน American stroke association guidelines 2019 ได้อ้างอิง DAWN trial และ DEFUSE 3 trial เพื่อใช้ในการคัดเลือกผู้ป่วยในการทำ mechanical thrombectomy ไว้ด้วย

EXTEND study(11) คัดเลือกผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลันในเวลา 4.5-9 ชั่วโมง หรือผู้ป่วยมีอาการตอนตื่นนอนที่ไม่ทราบเวลาที่มีอาการสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่แน่นอนแต่ยังอยู่ใน 9 ชั่วโมง โดยใช้ CT perfusion (RAPID automated software) ช่วยในการคัดเลือกผู้ป่วยมีผู้ป่วย คือ มีอัตราส่วนของเนื้อสมองที่ขาดเลือดแต่ยังไม่ตาย (penumbra area) ต่อพื้นที่สมองที่เป็นเนื้อตาย (ischemic core) มากกว่า 1.2 และมีปริมาตรของเนื้อสมองที่ขาดเลือดแต่ยังไม่ตาย (penumbra area) มากกว่าพื้นที่สมองที่เป็นเนื้อตาย (ischemic core) 10 มิลลิลิตร โดยพื้นที่สมองที่เป็นเนื้อตาย (ischemic core) น้อยกว่า 70 มิลลิลิตร มีผู้ป่วยจำนวน 225 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำจำนวน 113 คน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอดเลือดจำนวน 112 คน ประเมินผลเป็น modified Ranking scale 0-1 ที่ 90 วัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำมีผู้ป่วยที่ modified Ranking scale 0-1 มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอดเลือด 40 คน (35.4%) และ 33 คน (29.5%) ตามลำดับ (adjusted risk ratio, 1.44; 95% confidence interval 1.01-2.06; P = 0.05)

จากการที่งานวิจัยสำคัญเลือกใช้ CT perfusion (RAPID automated software) อย่างแพร่หลาย จึงเป็นที่น่าเชื่อถือ และเป็นโปรแกรมที่ รพ.จุฬาลงกรณ์เลือกใช้ในปัจจุบันในการคัดเลือกผู้ป่วยสมองขาดเลือดเพื่อทำการใส่อุปกรณ์ผ่านหลอดเลือดเพื่อไปนำลิ่มเลือดออกมา ( Mechanical thrombectomy) แต่ยังไม่มียุทธศาสตร์ศึกษาเกี่ยวกับการทำหัตถการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

## 2.5 การศึกษาเกี่ยวกับ CT perfusion กับการทำนายการเกิดเลือดออกในสมอง

Aviv RI et al (คศ.2009) ทำการศึกษาในประเทศCanada ในปีคศ. 2006-2007 เกี่ยวกับการทำนายhemorrhagic transformation โดยใช้ CT perfusion มีผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน 41 คน ที่มาภายในเวลา 3ชม. มีผู้ที่ได้รับ IV rtPA 20คน IA tPA 2 คน มีผู้ที่เกิดเลือดออกในสมอง 15 คน (37%) และ 8 คน(20%) มีเลือดออกแบบ parenchymal hematoma พบว่าsurface area product(PS) โดยดูจากCT perfusion ซึ่งบอกถึง blood-brain barrier permeability ในผู้ที่เกิด hemorrhagic transformation มากกว่าผู้ที่ไม่เกิด hemorrhagic transformation โดยมี cutoff pointที่ 0.23 mL/100gm/min (sensitivity 94%,specificity 84%, positive predictive value 94%, negative predictive value 75%)(47)

Bennink E et al (คศ.2015) ทำการศึกษาในประเทศ Netherlands ในปี คศ. 2009-2013 มีผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน 60 คน ได้ IV rtPA 55 คน IA tPAหรือ mechanical thrombectomy 4 คน เกิดhemorrhagic transform 20 คน พบว่า ในกลุ่มที่มีhemorrhagic transformation มี infarct core และมี blood-brain barrier permeability มากกว่าโดยการคำนวณ relative PS (rPS)ในกลุ่มที่มีและไม่มี hemorrhagic transformation มีความต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value =0.002) ที่ cutoff point 1.12 (sensitivity 75%, specificity 75%)(48)

Hom j et al (คศ.2011) ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี คศ. 2006-2009 มีผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน 32 คน เกิด hemorrhagic transformation 6 คน โดยใช้ admission blood-brain barrier permeability (admission BBBP) จาก CT perfusion ทำนายการเกิด hemorrhagic transformation ที่ cutoff point 7 mL/100g/min พบว่าสามารถทำนายการเกิด hemorrhagic transformation ได้ โดยมี sensitivity 100%, specificity 79% พบว่ามี false positive 5คน (มีผู้ที่ admission BBBP มากกว่า 7 mL/100g/minแล้วไม่มี hemorrhagic transformation 5 คน)(49)

Jain AR et al (คศ.2013) ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ปี 2009-2010 มีผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน 83 คน เกิด hemorrhagic transformation 16 คน โดยเปรียบเทียบกลุ่มที่มีhemorrhagic transformation มีค่า rCBVน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มี hemorrhagic transformation อย่างมีนัยสำคัญ (P Value 0.0037) ที่ค่า cutoff point rCBV 1.09 สามารถ

ทำนายการเกิด hemorrhagic transformation ได้ (sensitivity 100%, specificity 58.3%) โดยพบว่า rCBV ที่ลดลง 0.1 จะเกิด hemorrhagic transformation เพิ่มขึ้น 12%(50)

Kim T et al (คศ.2018) ทำการศึกษาในประเทศเกาหลี ปี 2013-2015 มีผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน 46 คน ที่ได้รับ IV rtPA และ/หรือ ได้รับการทำ mechanical thrombectomy เกิด hemorrhagic transformation 15 คน ใช้ CT perfusion เพื่อหาบริเวณที่มี blood-brain barrier permeability ที่เพิ่มขึ้น โดย cutoff point ที่ 7 mL/100g/min พบว่าสามารถทำนายการเกิด hemorrhagic transformation ได้ โดยพบว่า over all sensitivity 80% specificity 71% การศึกษานี้สรุปว่า blood-brain barrier permeability มีประโยชน์ในการทำนายความเสี่ยงที่จะไม่เกิด hemorrhagic transformation มากกว่าทำนายความเสี่ยงว่าการเพิ่มขึ้นของ blood-brain barrier permeability ช่วยทำนายการเกิด hemorrhagic transformation เนื่องจากมี negative predictive values และ sensitivity มากกว่า positive predictive value และ specificity(51)

Li Y et al (คศ.2007) ทำการศึกษาในประเทศจีน ในปี คศ. 2011-2014 มีผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน 106 คน ที่ได้รับ IA tPA เกิด hemorrhagic transformation 48 คน ทำ CT perfusion เพื่อหาบริเวณที่เป็น infarct core แทนค่าด้วย  $K^{trans}$  โดยพบว่าผู้ที่มี hemorrhagic transformation มีค่า mean  $K^{trans}$  มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ cut off ของ  $K^{trans}$  ที่ 0.35 mL/100g/min ช่วยทำนายการเกิด hemorrhagic transformation ได้ sensitivity 55%, specificity 68.2% (52)

Lin k et al (คศ.2007) ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ปี 2004-2006 มีผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน 50 คน มีผู้ที่ได้รับ rtPA 18 คน พบว่าเกิด hemorrhagic transformation 6 คน ทำ CT perfusion เพื่อหา infarct core แทนค่าด้วย  $PS_{infarct}$  พบว่าในกลุ่มที่มี hemorrhagic transformation มีค่า PS มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ โดยในกลุ่มที่มี hemorrhagic transformation มีค่า PS 5.2-13 mL/100g/min (mean 9.8) และในกลุ่มที่ไม่มี hemorrhagic transformation มีค่า PS อยู่ในช่วง 0-5.9 mL/100g/min (mean 2.7) พบว่า cutoff point ที่ PS มากกว่า 5.1625 mL/100g/min ทำนายการเกิด hemorrhagic transformation ได้ sensitivity 100% , specificity 88.6%(53)

Lin k et al (คศ.2012) ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด hemorrhagic transformation มีผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน โดยทุกคนเป็น middle cerebral artery infarction 84 คน มีผู้ที่ได้รับ rtPA 39 คน พบว่าเกิด hemorrhagic transformation 22 คน โดยที่เป็น symptomatic ICH 8 คน พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด hemorrhagic transform จาก CT perfusion ที่cutoff point ของ CBV  $\leq 0.5$  ml/100g สามารถทำนายการเกิด hemorrhagic transform ได้ sensitivity 86.4% , specificity 77.4% , PPV 57.6%,NPV 94% (54)

Liu L et al (คศ.2017) ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี คศ. 2008-2013 มีผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน 52 คน มีผู้ที่ได้รับ IV rtPA 15 คน IV rtPA และ mechanical thrombectomy 7 คน IV rtPA และ IA rtPA 2 คน พบว่าเกิด hemorrhagic transformation 18 คน ใช้CT perfusionเพื่อทำนายการเกิดhemorrhagic transformation โดยพิจารณา ASPECTS scoreร่วมด้วย แบ่งเป็นกลุ่มที่ ASPECT 0-7และมากกว่า 7 พบว่ากลุ่มที่ CBV-ASPECTS 0-7 พบhemorrhagic transformationมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีhemorrhagic transformation อย่างมีนัยสำคัญ 8 (44%) และ 3(9%)ตามลำดับ โดยมี sensitivity 44%, specificity 91%,PPV 72%,NPV 75%(55)

Ozkul-Wermester O et al (คศ.2014) ทำการศึกษาในประเทศฝรั่งเศส ในปี คศ. 2009-2010 มีผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน 86 คน ได้รับ IV rtPA 31 คน พบว่าเกิด hemorrhagic transformation 27 คน วัด permeability surface product(PS) ซึ่งบ่งบอกถึง permeabilityของ blood-brain barrier พบว่าการเพิ่มขึ้นของ PS สามารถทำนายการเกิด hemorrhagic transformationได้ โดยกลุ่มที่มีhemorrhagic transformation มีค่า infarct PS มากกว่ากลุ่มที่ไม่มี hemorrhagic transformation อย่างมีนัยสำคัญ ( $P=0.047$ ) โดยค่าcutoff pointที่  $PS > 0.84$  ml/100g/min สามารถทำนายการเกิด hemorrhagic transformationได้ โดยมี sensitivity 96% specificity 41% negative predictive value 96% positive predictive value 36% และ Odd ratio 28(56)

Puig J et al (คศ.2017) ได้ทำการศึกษาในประเทศสเปน ในปี คศ. 2012-2016 เกี่ยวกับการใช้ perfusion CT ในการทำนายการเกิดเลือดออกในสมองหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (IV rtPA) ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน 156 คนที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ พบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 23 คน เกิดเลือดออกในสมองหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ และผู้ป่วย

จำนวน 12 คน เกิดเลือดออกในสมองแบบ parenchymal hematoma type 2 โดยพบว่า cerebral blood flow ที่ 7 ml/100g/min มีความเสี่ยงน้อยที่จะเกิดเลือดออกในสมองหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (Negative predictive value 0.84) (57)

Shinoyama M et al(คศ.2013)ทำการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น ในปี คศ.2010 มีผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน 68 คน ได้รับ IV rtPA 10 คน พบว่าเกิด hemorrhagic transformation 34 คน โดยใช้CT perfusionเพื่อหาบริเวณสมองที่ขาดเลือดมากจนcontrast ไม่สามารถเข้าไปได้ เรียกว่า TTP map-defect โดยพบว่าผู้ป่วยที่เกิด hemorrhagic transformation ทุกคนมี TTP map-defect ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่มีhemorrhagic transformation ไม่มี TTP map-defect การที่พบ TTP map-defect ยังสัมพันธ์กับอาการทางระบบประสาทที่รุนแรงด้วย (NIHSS score>6) สามารถใช้ TTP map-defect ทำนายการเกิด hemorrhagic transformationได้ sensitivity 100%, specificity 82.4% (58)

Souza LC et al(คศ.2012) ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี คศ.2008-2009 มีผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน 96 คน ได้รับ IV rtPA 41 คน IA rtPA 3 คน mechanical thrombectomy 20 คน พบว่าเกิด hemorrhagic transformation 22 คน ใช้CT perfusion เพื่อหาบริเวณสมองที่ขาดเลือดทำนายการเกิด hemorrhagic transformation พบว่าปริมาณของเนื้อสมองที่มีค่า rCBF  $\leq 0.48$  และ rMTT  $\geq 1.3$  ในผู้ที่มีhemorrhagic transformation มากกว่าผู้ที่ไม่ได้ hemorrhagic transformation อย่างมีนัยสำคัญ โดย rCBF  $\leq 0.48$  ที่ปริมาตร 43 ml พบว่าsensitivity 86% specificity 53% และ rMTT  $\geq 1.3$  ที่ปริมาตร 87 ml มีsensitivity 82% specificity 60%(59)

Yassi N et al (คศ.2013) ได้ทำการศึกษาในประเทศออสเตรเลีย ในปี คศ. 2009-2012 การศึกษาเกี่ยวกับการใช้ perfusion CT ( in-house software )ในการทำนายการเกิดเลือดออกในสมองหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ศึกษาผู้ป่วยจำนวน132คนที่เป็นโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน โดยมีผู้ป่วยจำนวน 70 คนที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ มีผู้ป่วยจำนวน 14 คน เกิดเลือดออกในสมองหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ โดยมีผู้ป่วยจำนวน 6 คนมีภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมองร่วมกับอาการทางระบบประสาทที่เลวลง พบว่า Tmax >14 s ที่ volume > 5 ml สัมพันธ์กับการเกิด parenchymal hemorrhage (sensitivity 0.79 , specificity 0.68 , PPV 0.22, positive likelihood ratio 2.44) และไม่มีผู้ป่วยที่ rCBF<30% ที่ volume< 12 ml เกิดparenchymal hemorrhage ( specificity 0.39,PPV 0.16) (60)



Yen P et al (คศ.2016) ทำการศึกษาในประเทศแคนาดา ในปี คศ.2008-2009 มีผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน 42 คน ได้รับ IV rtPA 38 คน ได้ IV rtPA และ mechanical thrombectomy 5 คน พบว่าเกิด hemorrhagic transformation 15 คน ใช้ CT perfusion ทำนายการเกิด hemorrhagic transformation พบว่าค่า relative permeability-surface area product maps(rPS) ซึ่งบ่งบอกถึง Blood-brain barrier permeability ของผู้ป่วยที่มี hemorrhagic transformation สูงกว่าผู้ที่ไม่ได้ hemorrhagic transformation อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่า cutoff mean rPS ที่ 1.3 สามารถทำนายการเกิด hemorrhagic transformation ได้ sensitivity 71.4, specificity 78.6, positive predictive value 62.5, negative predictive value 84.6, odds ratio 9.2(61)

มีการศึกษา meta-analysis (คศ.2018) รวบรวม 15 การศึกษาเกี่ยวกับการใช้ CT perfusion ทำนาย hemorrhagic transformation พบว่า blood-brain barrier permeability ซึ่งในการศึกษาใช้เป็นค่า PS และ  $K^{trans}$  มีค่าสูงในกลุ่มที่มี hemorrhagic transformation มากกว่ากลุ่มที่ไม่มี hemorrhagic transformation นอกจากนี้ภาวะ hypoperfusion มีความสัมพันธ์กับการเกิด hemorrhagic transformation โดยพบว่าในกลุ่มที่เกิด hemorrhagic transformation มีค่า CBV, CBF ต่ำ และค่า Tmax สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี hemorrhagic transformation โดยสรุปในการศึกษานี้ การใช้ CT perfusion ทำนาย hemorrhagic transformation ทำได้ปานกลาง โดยมี pool sensitivity 84% และ pool specificity % (62) มีหลายการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ CT perfusion ในการทำนายการเกิดเลือดออกในสมองในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันในหลายประเทศ แต่ยังไม่มีการศึกษาใดที่ใช้ RAPID automated software

Author (year of publication)	Institution	Duration of patient recruitment	No. of patients	Hemorrhagic transformation (n)	Study design	Scanner	Parameter	cutoff
Aviv RI et al (2009)	Sunnybrook Health Science Center, Canada	2006-2007	41	23	Prospective	VCT	PS	0.23ml/100g/min
Bennink E et al (2015)	University Medical Center Utrecht, The Netherlands	2009-2013	60	20	Prospective	NA	Relative PS	1.12
Hom J et al (2011)	University of California San Francisco, USA	2009-2010	32	6	Retrospective	NA	$K^{trans}$	7ml/100g/min
Jain AR et al (2013)	University of Rochester Medical Center, USA	2009-2010	83	16	Retrospective	Brilliance	rCBV	1.09
Kim T et al (2018)	Incheon St. Mary's Hospital, South Korea	2013-2015	46	15	Prospective	NA	$K^{trans}$	7ml/100g/min
Li Y et al (2017)	Military General Hospital of Beijing PLA, Southwest Hospital, Changhai Hospital, China	2011-2014	106	48	Retrospective	Discovery CT 750 HD	$K^{trans}$	0.35ml/100g/min
Lin K et al (2007)	New York Presbyterian Hospital, USA	2004-2006	50	6	Retrospective	Sensation	PS	5.1625ml/100g/min
Lin K et al (2012)	New York Presbyterian Hospital, USA	NA	84	22	Retrospective	Lightspeed	CBV	5
Liu L et al (2017)	Beth Israel Deaconess Medical Center, USA	2008-2013	52	18	Retrospective	NA	CBV-ASPECTS	0-7
Ozkul-Wermester O et al (2014)	Rouen University Hospital, France	2009-2010	86	27	Prospective	Lightspeed	PS	0.84ml/100g/min
Puig J et al (2017)	Hospital Universitari Dr Josep Trueta, Spain	2012-2016	156	37	Prospective	Ingenuity	High-permeability region size on perfusion CT	29.42 cm <sup>2</sup>
Shinoyama M et al (2013)	Nakamura Memorial Hospital, Japan	2010.1-2010.9	68	34	Retrospective	SOMATOM Definition AS+	TTP map defect	Presence

Souza LC et al (2012)	Massachusetts General Hospital, USA	2008-2009	96	22	Retrospective	Lightspeed	rCBF	0.48
Yassi N et al (2013)	John Hunter Hospital, Australia	2009-2012	132	14	NA	Aquilion One or Brilliance	Tmax	14
Yen P et al (2016)	Queen Elizabeth II Health Sciences Center, Canada	5 months	42	15	Retrospective	Sensation Definition	Relative PS	1.3

NA=not available, PS= permeability-surface area product, CBV = cerebral blood volume, ASPECT=Alberta Stroke Program Early CT Score, CBF=Cerebral blood flow

ตารางที่ 2 สรุปการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง CT perfusion ในการทำนาย  
การเกิด Hemorrhagic transformation



### บทที่ 3

#### วิธีดำเนินการวิจัย

##### 3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นแบบ Retrospective, analytic study

##### 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรที่ศึกษา (Study population)

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

1. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
2. ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (acute ischemic stroke) ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (intravenous thrombolytic) และได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง perfusion CT ภายหลังจากได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ

เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ไม่สามารถทำ CT brain ได้ใน 36 ชั่วโมงหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด
2. ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองไม่ชัดเจน
3. ผู้ที่ตั้งครรภ์
4. ผู้ป่วยที่ไม่ได้ทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง perfusion CT
5. ผู้ป่วยที่ได้รับทำ thrombectomy

### 3.3 ขนาดตัวอย่าง

ใช้สูตร sample size for logistic regression

$$N \text{ total} = (1+k) \frac{[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{p(1-p)(k+1)/k} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_2(1-p_2) + (p_1(1-p_1)/k)^2}]}{(p_2-p_1)^2}$$

จากการศึกษาของ Yassi N et al (2013) ผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลัน 132 คน CBF<30% (core infarction) มากกว่าหรือเท่ากับ 12 ml เกิด hemorrhagic transformation 14 คน ใน 86 คน และ มีผู้ที่CBF<30% น้อยกว่า 12 ml จำนวน 46 คน ไม่มีผู้ใดเกิด hemorrhagic transformation (60)

แทนค่าสูตร

$$P1 = 14/86 = 0.162$$

$$P2 = 0$$

$$P = P1+P2 = 0.162$$

$$K = n1/n2 = 86/46 = 1.86$$

$$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$$

$$Z_{1-\beta} = 0.84$$

$$N \text{ total} = 137$$

จำนวนตัวอย่างที่ใช้ศึกษาเท่ากับ 137 คน

### 3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย

**การสังเกตและการวัด (OBSERVATION AND MEASUREMENT)**

เก็บข้อมูลของผู้ร่วมวิจัยโดยใช้แบบบันทึก (Record form) ซึ่งประกอบด้วย

1.ข้อมูลทั่วไป คือ เพศ อายุ โรคประจำตัว เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง โรคหัวใจเต้นพริ้ว (atrial fibrillation) โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหัวใจล้มเหลว โรคหลอดเลือดสมอง โรคไต ประวัติการได้ยาด้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) และยาต้านการแข็งตัวของ

เลือด (anticoagulant) ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการดื่มสุรา เวลาตั้งแต่ที่เกิดอาการสมองขาดเลือด จนถึงเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด (onset to needle time) ผลตรวจร่างกายทางระบบประสาท (neurological examination) NIHSS score แรกรับ

2. ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการชีวเคมีทั่วไป เช่น serum creatinine, fasting plasma glucose, lipid profile

3. ข้อมูลเกี่ยวกับสาเหตุของโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ได้แก่ ผลการตรวจ echocardiography, ผลการตรวจ holter monitoring, ผลการตรวจเอกซเรย์หลอดเลือดสมอง (intracranial vessel imaging) และผลการตรวจภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติ (hypercoagulable state)

4. ข้อมูลผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง ได้แก่

4.1 ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองด้วยโปรแกรมอัตโนมัติ หลังได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ โดยเก็บข้อมูลเกี่ยวกับ ปริมาณสมองตาย (infarct core) ซึ่งจะถูกคำนวณเป็นมิลลิลิตร โดยใช้โปรแกรมอัตโนมัติ iSchemaView's RAPID

4.2 ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองที่พบเลือดออกในสมองหลังได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ประเมินโดย stroke neurologist โดยเก็บข้อมูลเกี่ยวกับ ตำแหน่งของเลือดที่ออกในสมอง, ประเภทของเลือดที่ออกในสมองจำแนกตามเกณฑ์ของ ECASS trial

#### ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

- หาข้อมูลผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ.2561 ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ.2563 จากฐานข้อมูลผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดของหน่วยประสาทวิทยา
- ทบทวนและหาข้อมูลผู้ป่วยเพิ่มเติมจากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (electronic medical record) ฐานข้อมูลของห้องปฏิบัติการกลางของโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ระบบฐานข้อมูลเอกซเรย์ออนไลน์ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และระบบฐานข้อมูลออนไลน์ของหน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด
- เลือกผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำและไม่มีคุณลักษณะอื่นๆที่เข้าได้กับเกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา

- เก็บบันทึกข้อมูลผู้ป่วยตามแบบบันทึกข้อมูล (case record form)

### 3.5 การรวบรวมข้อมูล

- เก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์
- เก็บข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการจากฐานข้อมูลของห้องปฏิบัติการกลางของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- เก็บข้อมูลผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองจากระบบฐานข้อมูลเอกซเรย์ออนไลน์ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- เก็บข้อมูลการตรวจหาสาเหตุโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันในส่วนที่ตรวจเกี่ยวกับระบบหัวใจ (echocardiography และ holter monitoring) จากระบบฐานข้อมูลออนไลน์ของหน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด

หมายเหตุ: ขั้นตอนการรวบรวมข้อมูลทั้งหมดจะดำเนินการหลังจากโครงการวิจัยได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยแล้ว

### 3.6 ข้อจำกัดทางการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษา retrospective study อาจจะทำให้เก็บข้อมูลได้ไม่ครบถ้วน

### 3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย

ข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด สำหรับการนำข้อมูลไปวิเคราะห์ จะใช้รหัสแทนตัวผู้ป่วยแต่ละราย ในการตีพิมพ์ผลงานการวิจัยหรือนำเสนอผลงานวิชาการจะเสนอในภาพรวมของผลการวิจัย จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด หากมีความจำเป็นต้องแสดงข้อมูลที่เป็นตัวตนของผู้ป่วย จะต้องได้รับการยินยอมจากผู้ป่วยเป็นลายลักษณ์อักษรเท่านั้น

### 3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล

- การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงพรรณนาข้อมูลประเภท quantitative data เช่น อายุ, onset to needle time, serum creatinine, fasting plasma glucose, lipid profile และปริมาตรเลือดที่ออกในสมอง จะคำนวณเป็นค่า mean  $\pm$  SD หรือ median สำหรับข้อมูล categorical data เช่น ประวัติโรคประจำตัว ประวัติการได้ยาต้านเกล็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือด ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการดื่มสุรา การตรวจพบปริมาณของเนื้อสมองตาย เลือดออกในสมองจากเอกซเรย์

คอมพิวเตอร์และประเภทของเลือดที่ออกในสมองจำแนกตามเกณฑ์ของ ECASS trial จะคำนวณเป็น percentage

- การวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่าง ข้อมูลผู้ป่วยทั่วไป ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและข้อมูลผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองทั้งประเภทข้อมูล categorical data และ quantitative data กับการตรวจพบปริมาตรของเนื้อสมองตายและเลือดออกในสมองจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองใช้สถิติ binary logistic regression analysis โดยกำหนด p value < 0.05
- การวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ข้อมูลระหว่างข้อมูลผู้ป่วยทั่วไป ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและข้อมูลผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองที่เป็น quantitative data และ categorical data กับปริมาตรของเนื้อสมองตาย และปริมาตรเลือดออกในสมองที่ตรวจพบจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์โดยใช้สถิติ multiple regression analysis และ one way analysis of variance ตามลำดับ โดยกำหนด p value < 0.05, Receiver-operating characteristics (ROC) curves เพื่อหา cut off , area under curve (AUC) , sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV)
- การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดอาศัยโปรแกรมทางคอมพิวเตอร์ SPSS version 22

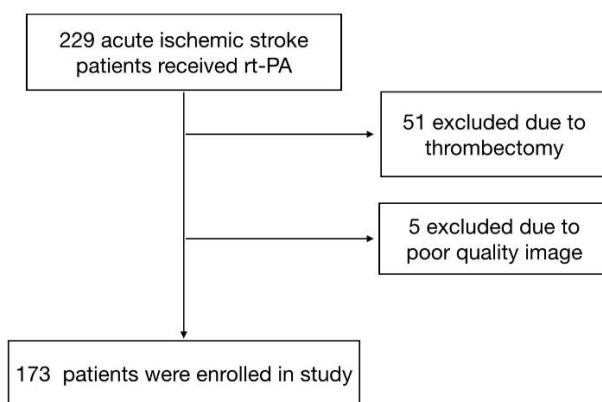


## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

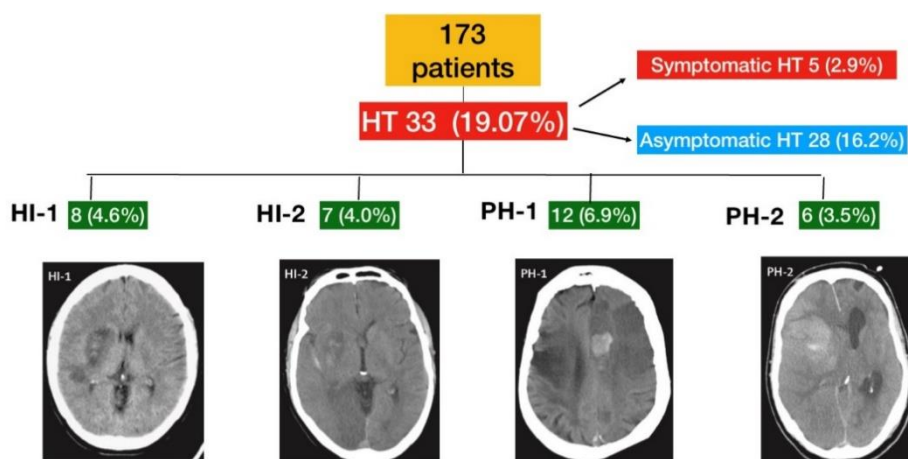
#### 4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

ในช่วงระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ.2561 ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ.2563 มีผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีอาการไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง ที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวนทั้งหมด 229 ราย มีผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์คัดออกจากการศึกษาเนื่องจาก ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาผ่านสายสวนหลอดเลือด (mechanical thrombectomy) จำนวน 51 รายและมีผู้ป่วยที่ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองไม่ชัดเจน 5 ราย ทำให้มีผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์การเข้าร่วมการศึกษาจำนวนทั้งหมด 173 ราย ดังแสดงในรูปที่ 4



รูปที่ 4 แสดงจำนวนผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีอาการไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง ที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในโครงการวิจัย ผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์คัดออกจากการศึกษาและผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์การเข้าร่วมการศึกษา

มีผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำและมีเลือดออกในสมองจำนวนทั้งหมด 33 ราย (19.07%) โดยมีผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองแต่ไม่มีอาการ 28 ราย (16.2%) และ ผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่มีอาการทางระบบประสาทที่เลวลง 5 ราย (2.9%) โดยแบ่งผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองตาม ECASS III ได้เป็น HI-1 จำนวน 8 ราย (4.6%), HI-2 จำนวน 7 ราย(4.0%), PH-1 จำนวน 12 ราย(6.9%) และ PH-2 จำนวน 6 ราย(3.5%) ดังแสดงในรูปที่ 5



รูปที่ 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีอาการไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง ที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในโครงการวิจัยและผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองหลังได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ

#### 4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (ตารางที่ 3) ทั้งหมด 173 ราย พบว่า มีผู้ป่วยที่ไม่มีเลือดออกในสมอง 140 รายและมีผู้ที่มีเลือดออกในสมองภายหลังการได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ 33 ราย เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของทั้งสองกลุ่ม พบว่า อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมอง 64 ปี (SD=14), อายุเฉลี่ยในกลุ่มที่มีเลือดออกในสมอง 68 ปี (SD=15) กลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมองเป็นเพศชาย 76 คน (คิดเป็นร้อยละ 54.3) กลุ่มที่มีเลือดออกในสมองเป็นเพศชาย 18 คน (คิดเป็นร้อยละ 54.5) กลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมอง มีโรคประจำตัว คือ เบาหวาน จำนวน 50 ราย (คิดเป็นร้อยละ 35.7) ความดันโลหิตสูง 90 ราย (คิดเป็นร้อยละ 64.3) ภาวะไขมันในเลือดสูง 54 ราย (คิดเป็นร้อยละ 38.8) ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial fibrillation) 11 ราย (คิดเป็นร้อยละ 7.9) ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ (Ischemic heart disease) 16 ราย (คิดเป็นร้อยละ 11.4) ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง 37 ราย (คิดเป็นร้อยละ 26.4) โรคไตเรื้อรัง 4

ราย (คิดเป็นร้อยละ 2.9) มีประวัติสูบบุหรี่ 23 ราย (คิดเป็นร้อยละ 16.4) มีประวัติดื่มสุรา 21 ราย (คิดเป็นร้อยละ 15) มีประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดมาก่อน 39 ราย (คิดเป็นร้อยละ 27.86) มีประวัติการใช้ยา aspirin 26 ราย (คิดเป็นร้อยละ 18.6) มีประวัติการใช้ยา Clopidogrel 10 ราย (คิดเป็นร้อยละ 7.1) มีประวัติใช้ยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิด (dual antiplatelet) 3 ราย (คิดเป็นร้อยละ 2.1) มีประวัติการใช้ยาป้องกันเลือดแข็งตัว warfarin 5 ราย (คิดเป็นร้อยละ 3.6)

กลุ่มที่มีเลือดออกในสมอง มีโรคประจำตัว คือ เบาหวาน จำนวน 12 ราย (คิดเป็นร้อยละ 36.4) ความดันโลหิตสูง 22 ราย (คิดเป็นร้อยละ 66.7) ภาวะไขมันในเลือดสูง 14 ราย (คิดเป็นร้อยละ 42.4) ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial fibrillation) 6 ราย (คิดเป็นร้อยละ 18.2) ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ (Ischemic heart disease) 5 ราย (คิดเป็นร้อยละ 15.2) ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง 7 ราย (คิดเป็นร้อยละ 21.2) โรคไตเรื้อรัง 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 3) มีประวัติสูบบุหรี่ 7 ราย (คิดเป็นร้อยละ 21.2) มีประวัติดื่มสุรา 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 6.1) มีประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดมาก่อน 11 ราย (คิดเป็นร้อยละ 33.33) มีประวัติการใช้ยา aspirin 7 ราย (คิดเป็นร้อยละ 21.2) มีประวัติการใช้ยา clopidogrel 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 6.1) มีประวัติใช้ยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิด (dual antiplatelet) 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 6.1) มีประวัติการใช้ยาป้องกันเลือดแข็งตัว warfarin 3 ราย (คิดเป็นร้อยละ 9.1)

โดยพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ อายุ ( $P=0.158$ ) , เพศ ( $P=0.979$ ) , โรคประจำตัว คือ เบาหวาน ( $P=0.944$ ) ความดันโลหิตสูง ( $P=0.797$ ) ภาวะไขมันในเลือดสูง ( $P=0.706$ ) ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial fibrillation) ( $P=0.073$ ) ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ ( $P=0.556$ ) ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง ( $P=0.536$ ) โรคไตเรื้อรัง ( $P=0.957$ ) ประวัติสูบบุหรี่ ( $P=0.514$ ) ประวัติดื่มสุรา ( $P=0.174$ ) ประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดมาก่อน ( $P=0.643$ ) ประวัติการใช้ยา aspirin ( $P=0.413$ ) ประวัติการใช้ยาป้องกันเลือดแข็งตัว warfarin ( $P=0.475$ )

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไปผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (n=173)	กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีเลือดออกในสมอง (n=140)	กลุ่มผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมอง (n=33)	P value
---------------------	--------------------------------	---	---	---------

อายุ-ปี ( ± SD)	65 ± 14	64 ± 14	68 ± 15	0.158
เพศ(ชาย:คน)(%)	94 (54.3)	76 (54.3)	18 (54.5)	0.979
โรคประจำตัว				
Diabetes (%)	62 (35.8)	50 (35.7)	12 (36.4)	0.944
Hypertension (%)	112 (64.7)	90 (64.3)	22 (66.7)	0.797
Dyslipidemia (%)	68 (39.3)	54 (38.8)	14 (42.4)	0.706
History of previous atrial fibrillation (%)	17 (9.8)	11 (7.9)	6 (18.2)	0.073
Ischemic heart disease (%)	21 (12.1)	16 (11.4)	5 (15.2)	0.556
Previous stroke (%)	44 (25.4)	37 (26.4)	7 (21.2)	0.536
Chronic kidney disease (%)	5 (2.9)	4 (2.9)	1 (3.0)	0.957
สูบบุหรี่_คน (%)	30 (17.3)	23 (16.4)	7 (21.2)	0.514
ดื่มสุรา_คน (%)	23 (13.3)	21 (15.0)	2 (6.1)	0.174
ประวัติการใช้ยาต้าน เกล็ดเลือด_คน(%)	50 (28.90)	39 (27.86)	11 (33.33)	0.643
ใช้ยาต้านเกล็ดเลือด 1 ชนิด				
ASA คน_ (%)	33 (19.1)	26 (18.6)	7 (21.2)	0.413
Clopidogrel คน_ (%)	12 (6.9)	10 (7.1)	2 (6.1)	
ใช้ยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิด (%)	5 (2.9)	3 (2.1)	2 (6.1)	
ใช้ยาป้องกันเลือด แข็งตัวWarfarin คน_ (%)	8 (4.6)	5 (3.6)	3 (9.1)	0.475

### 4.3 การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม

การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม (ตารางที่ 4) ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจ ความดันโลหิต, ชีพจร, ตรวจร่างกายทางระบบประสาทและให้คะแนน NIHSS แรกรับก่อนได้ rtPA หลังได้ rtPA 24 ชั่วโมง และ หลังได้ rtPA ภายใน 7 วัน , มีการบันทึกเวลาที่มีอาการ (Onset) เวลา แรกรับ (Door) เวลาที่ทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT brain non-contrast และ CT perfusion) และเวลาที่ให้ยา (Needle) , ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) , ตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ตรวจการทำงานของไต (creatinine), ตรวจน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร (fasting blood sugar), ตรวจระดับไขมันในเลือด (lipid profile), ตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (Complete blood count), ตรวจค่าการแข็งตัวของเลือด (Coagulogram) และมีการแบ่งสาเหตุการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตาม TOAST classification พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมอง มีค่าเฉลี่ยความดันซิสโตลิก (SBP) 156 มิลลิเมตรปรอท (SD=30) ค่าเฉลี่ยความดันไดแอสโตลิก(DBP) 88 มิลลิเมตรปรอท (SD=18) ค่าเฉลี่ยชีพจร 83 ครั้งต่อนาที (SD=15) ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบว่ามีหัวใจเต้นผิดจังหวะ Atrial fibrillation 22 ราย (คิดเป็นร้อยละ 15.7) ประเมินคะแนน NIHSS แรกรับก่อนได้ rtPA เฉลี่ย 8 คะแนน (SD=6) NIHSSหลังได้ rtPA 24 ชั่วโมง เฉลี่ย 5 คะแนน (SD=5.7) NIHSSหลังได้ rtPA ภายใน 7 วัน เฉลี่ย 4.5 คะแนน (SD=6.1) เวลานั้นจากที่มีอาการจนถึงได้รับการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (onset to CT brain non-contrast) เฉลี่ย 126 นาที (SD=58.9) ) เวลานั้นจากที่มีอาการจนถึงได้รับการทำCT perfusion (onset to CTP) เฉลี่ย 171.41 นาที (SD=63.2) เวลานั้นจากที่มีอาการจนถึงได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ 155.39 นาที (SD=57.8) และเวลาตั้งแต่แรกรับจนถึงได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ 43.22 นาที (SD=29.6) ตรวจการทำงานของไต (creatinine) เฉลี่ย 0.96 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=0.4) , ตรวจน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร (fasting blood sugar) เฉลี่ย 117.9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=47.47) , ตรวจระดับไขมันในเลือด (lipid profile) ได้แก่ ไขมันไม่ดี (LDL) เฉลี่ย 120.58 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=40.85) ไขมันดี(HDL) เฉลี่ย 44.44 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=12.61) โคลเลสเตอรอล(Cholesterol) 185.83 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=48.68) ไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride) เฉลี่ย 132.23 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=73.62) เกร็ดเลือด (platelet) เฉลี่ย 258,870 ต่อไมโครลิตร (SD=100,070) ค่าการแข็งตัวของเลือด (INR) เฉลี่ย 1.06 (SD=0.19) การแบ่งสาเหตุการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตาม TOAST classification

แบ่งเป็น Large vessel atherosclerosis 35 ราย (คิดเป็นร้อยละ 25) Cardioembolic 29 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20.7) Small vessel disease 61 ราย (คิดเป็นร้อยละ 43.6) Stroke of other determined 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 1.4) Stroke of undetermined 13 ราย (คิดเป็นร้อยละ 9.3)

ผู้ป่วยในกลุ่มที่มีเลือดออกในสมอง มีค่าเฉลี่ยความดันซิสโตลิก (SBP) 166 มิลลิเมตรปรอท (SD=34) ค่าเฉลี่ยความดันไดแอสโตลิก(DBP) 92 มิลลิเมตรปรอท (SD=18) ค่าเฉลี่ยชีพจร 82 ครั้งต่อนาที (SD=17) ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบว่ามีหัวใจเต้นผิดจังหวะ Atrial fibrillation 15 ราย (คิดเป็นร้อยละ 45.5) ประเมินคะแนน NIHSS แรกรับก่อนได้ rtPA เฉลี่ย 15 คะแนน (SD= 7.4) NIHSSหลังได้ rtPA 24 ชั่วโมง เฉลี่ย 14 คะแนน (SD=8.3) NIHSSหลังได้ rtPA ภายใน 7 วัน เฉลี่ย 13 คะแนน (SD=9.8) เวลารับจากที่มีอาการจนถึงได้รับการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (onset to CT brain non-contrast) เฉลี่ย 120 นาที (SD=65.8) เวลารับจากที่มีอาการจนถึงได้รับการทำ CT perfusion (onset to CTP) เฉลี่ย 160.48 นาที (SD=63.6) เวลารับจากที่มีอาการจนถึงได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ 146.06 นาที (SD=58.3) และเวลาตั้งแต่แรกรับจนถึงได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ 43.72 นาที (SD=30.3) ตรวจการทำงานของไต (creatinine) เฉลี่ย 1.09 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=0.77) , ตรวจน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร (fasting blood sugar) เฉลี่ย 128.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=42.02) , ตรวจระดับไขมันในเลือด (lipid profile) ได้แก่ ไขมันไม่ดี (LDL) เฉลี่ย 106.39 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=39.73) ไขมันดี(HDL) เฉลี่ย 44.57 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=12.27) โคเลสเตอรอล (Cholesterol) 167.97 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=46.74) ไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride) เฉลี่ย 106.81 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=46.74) เกร็ดเลือด (platelet) เฉลี่ย 229,120 ต่อไมโครลิตร (SD=74,280) ค่าการแข็งตัวของเลือด (INR) เฉลี่ย 1.09 (SD=0.17) การแบ่งสาเหตุการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตาม TOAST classification แบ่งเป็น Large vessel atherosclerosis 8 ราย (คิดเป็นร้อยละ 24.2) Cardioembolic 19 ราย (คิดเป็นร้อยละ 57.6) Small vessel disease 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 6.1) Stroke of other determined 0 ราย (คิดเป็นร้อยละ 0) Stroke of undetermined 4 ราย (คิดเป็นร้อยละ 12.1)

โดยพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ ค่าเฉลี่ยความดันซิสโตลิก (SBP) ( $P=0.09$ ) ค่าเฉลี่ยความดันไดแอสโตลิก(DBP) ( $P=0.3$ ) ค่าเฉลี่ยชีพจร ( $P=0.95$ ) เวลา

นับจากที่มีอาการจนถึงได้รับการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (onset to CT brain non-contrast) ( $P=0.609$ ) เวลานั้นนับจากที่มีอาการจนถึงได้รับการทำ CT perfusion (onset to CTP) ( $P=0.374$ ) เวลานั้นนับจากที่มีอาการจนถึงได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (onset to needle) ( $P=0.406$ ) และเวลาตั้งแต่แรกรับจนถึงได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (door to needle) ( $P=0.93$ ) ตรวจการทำงานของไต (creatinine) ( $P=0.172$ ) , ตรวจน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร (fasting blood sugar) ( $P=0.238$ ) , ไขมันไม่ดี (LDL) ( $P=0.073$ ) ไขมันดี(HDL) ( $P=0.956$ ) โคเลสเตอรอล (Cholesterol) ( $P=0.052$ ) ไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride) ( $P=0.06$ ) เกร็ดเลือด (platelet) ( $P=0.11$ ) ค่าการแข็งตัวของเลือด (INR) ( $P=0.489$ )

พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบว่ามีหัวใจเต้นผิดจังหวะ Atrial fibrillation ( $P < 0.001$ ) คะแนน NIHSS แรกรับก่อนได้ rtPA ( $P < 0.001$ ) NIHSS หลังได้ rtPA 24 ชั่วโมง ( $P < 0.001$ ) NIHSS หลังได้ rtPA ภายใน 7 วัน ( $P < 0.001$ ) และ Cardioembolic stroke ( $P < 0.001$ )

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานผลการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม

ข้อมูลการตรวจ	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (n=173)	กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีเลือดออกในสมอง (n=140)	กลุ่มผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมอง (n=33)	P value
SBP (mmHg) $\pm$ SD	158 $\pm$ 31	156 $\pm$ 30	166 $\pm$ 34	0.090
DBP (mmHg) $\pm$ SD	89 $\pm$ 18	88 $\pm$ 18	92 $\pm$ 18	0.300
PR (ครั้ง/นาที) $\pm$ SD	83 $\pm$ 15	83 $\pm$ 15	82 $\pm$ 17	0.950
EKG พบ Atrial fibrillation คน_ (%)	37 (21.4)	22 (15.7)	15 (45.5)	<0.001*
NIHSS ก่อนได้ rtPA $\pm$ SD	10 $\pm$ 6.8	8 $\pm$ 6.0	15 $\pm$ 7.4	< 0.001*
NIHSS หลังได้ rtPA 24 hrs $\pm$ SD	7 $\pm$ 7.3	5 $\pm$ 5.7	14 $\pm$ 8.3	< 0.001*
NIHSS หลังได้ rtPA ภายใน 7 วัน $\pm$ SD	6 $\pm$ 7.9	4.5 $\pm$ 6.1	13 $\pm$ 9.8	< 0.001*

Onset to CT - นาที ± SD	124.9 ± 60.2	126 ± 58.9	120 ± 65.8	0.609
Onset to CTP- นาที ± SD	169.3 ± 63.3	171.41 ± 63.2	160.48 ± 63.6	0.374
Onset to needle- นาที ± SD	153.6 ± 57.8	155.39 ± 57.8	146.06 ± 58.3	0.406
Door to needle - นาที ± SD	43.3 ± 29.7	43.22 ± 29.6	43.72 ± 30.3	0.930
<b>Lab</b>				
Creatinine- mg/dL ± SD	0.98 ± 0.5	0.96 ± 0.4	1.09 ± 0.77	0.172
FPG -mg/dL ± SD	119.9 ± 46.6	117.9 ± 47.47	128.5 ± 42.02	0.238
LDL -mg/dL ± SD	117.9 ± 40.9	120.58 ± 40.85	106.39 ± 39.73	0.073
HDL -mg/dL ± SD	44.5 ± 12.5	44.44 ± 12.61	44.57 ± 12.27	0.956
Cholesterol - mg/dL ± SD	182.4 ± 47.6	185.83 ± 48.68	167.97 ± 40.26	0.052
TG -mg/dL ± SD	127.4 ± 69.9	132.23 ± 73.62	106.81 ± 46.74	0.060
Platelet-/microL ± SD	253200 ± 96200	258870 ± 100070	229120 ± 74280	0.110
INR ± SD	1.07 ± 0.19	1.06 ± 0.19	1.09 ± 0.17	0.489
<b>TOAST</b>				
Large vessel atherosclerosis คน_ (%)	43 (24.9)	35 (25.0)	8 (24.2)	0.928
Cardioembolic คน_ (%)	48 (27.7)	29 (20.7)	19 (57.6)	< 0.001*
Small vessel คน_ (%)	63 (36.4)	61 (43.6)	2 (6.1)	
Stroke of other determined คน_ (%)	2 (1.2)	2 (1.4)	0 (0)	



Stroke of undetermined คน_ (%)	17 (9.8)	13 (9.3)	3 (12.1)	
--------------------------------------	----------	----------	----------	--

\*ข้อมูลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

#### 4.4 ข้อมูลทั่วไปของการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง CT perfusion

ข้อมูลทั่วไปของการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง CT perfusion ซึ่งคำนวณค่าพารามิเตอร์ต่างๆโดยอัตโนมัติ (ตารางที่ 5) พบว่าข้อมูลของปริมาตรของเนื้อสมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลงต่อเนื้อสมองที่ขาดเลือด (Mismatch ratio) หายไป 27%และไม่ได้ใช้ในการทำนายการเกิดเลือดออกในสมอง จึงไม่นำมาวิเคราะห์ข้อมูล ผลการวิเคราะห์ข้อมูลในกลุ่มที่ไม่มีเลือดออก พบว่าปริมาตรของเนื้อสมองที่ขาดเลือด (Core infarct volume) เฉลี่ย 10.2 มิลลิลิตร (SD=36.91) ปริมาตรเนื้อสมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลง (Hypoperfusion volume) เฉลี่ย 49.65 มิลลิลิตร (SD=91.36) ปริมาตรของเนื้อสมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลงไปด้วยเนื้อสมองที่ขาดเลือด (Penumbra or Mismatch volume) เฉลี่ย 38.65 มิลลิลิตร (SD=73.23) ปริมาตร CBF<20% เฉลี่ย 5.6 มิลลิลิตร (SD=27.4) ปริมาตร CBF<30% เฉลี่ย 10.59 มิลลิลิตร (SD=37.16) ปริมาตร CBF<34% เฉลี่ย 12.50 มิลลิลิตร (SD=40.39) ปริมาตร CBF<38% เฉลี่ย 14.15 มิลลิลิตร (SD=43.26) ปริมาตร Tmax >10 วินาที เฉลี่ย 21.55 มิลลิลิตร (SD=55.42) ปริมาตร Tmax >8 วินาที เฉลี่ย 30.09 มิลลิลิตร (SD=68.03) ปริมาตร Tmax >6 วินาที เฉลี่ย 49.65 มิลลิลิตร (SD=91.36) ปริมาตร Tmax >4 วินาที เฉลี่ย 130.85 มิลลิลิตร (SD=169.37) และ ASPECT score เฉลี่ย 9 (SD=1.8)

กลุ่มที่มีเลือดออก พบว่า ปริมาตรของเนื้อสมองที่ขาดเลือด (Core infarct volume) เฉลี่ย 43.03 มิลลิลิตร (SD=58.95) ปริมาตรเนื้อสมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลง (Hypoperfusion volume) เฉลี่ย 158.72 มิลลิลิตร (SD=147.26) ปริมาตรของเนื้อสมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลงด้วยเนื้อสมองที่ขาดเลือด (Penumbra or Mismatch volume) เฉลี่ย 115.85 มิลลิลิตร (SD=143.77) ปริมาตร CBF<20% เฉลี่ย 17.7 มิลลิลิตร (SD=35.7) ปริมาตร CBF<30% เฉลี่ย 43.03 มิลลิลิตร (SD=58.95) ปริมาตร CBF<34% เฉลี่ย 49.60 มิลลิลิตร (SD=62.43) ปริมาตร CBF<38% เฉลี่ย 56.12 มิลลิลิตร (SD=64.60) ปริมาตร

Tmax >10วินาที เฉลี่ย 88.75 มิลลิลิตร (SD=95.29) ปริมาตร Tmax >8 วินาที เฉลี่ย 114.93 มิลลิลิตร (SD= 115.41) ปริมาตร Tmax >6 วินาที เฉลี่ย 158.72 มิลลิลิตร (SD=147.26) ปริมาตร Tmax >4 วินาที เฉลี่ย 297.6มิลลิลิตร (SD=225.43) และ ASPECT score เฉลี่ย 7 (SD=2.4)

โดยพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของพารามิเตอร์ ได้แก่ ปริมาตรของเนื้อสมองที่ขาดเลือด (Core infarct volume) (P=0.004) ปริมาตรเนื้อสมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลง (Hypoperfusion volume) (P<0.001) ปริมาตรของเนื้อสมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลงไปด้วยเนื้อสมองที่ขาดเลือด (Penumbra or Mismatch volume) (P=0.005) ปริมาตร CBF<30% (P=0.004) ปริมาตร CBF<34% (P=0.002) ปริมาตร CBF<38% (P=0.001) ปริมาตร Tmax >10วินาที (P<0.001) ปริมาตร Tmax >8 วินาที (P<0.001) ปริมาตร Tmax >6 วินาที (P<0.001) ปริมาตร Tmax >4 วินาที (P<0.001) และ ASPECT score (P<0.001)

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลพื้นฐานค่าพารามิเตอร์ CT perfusion

ค่าพารามิเตอร์ CT perfusion	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (n=173)	กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีเลือดออกในสมอง (n=140)	กลุ่มผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมอง (n=33)	P value
Core infarction volume -ml	16.5 ± 43.8	10.2 ± 36.91	43.03 ± 58.95	0.004*
Hypoperfusion volume -ml	70.5 ± 112.4	49.65 ± 91.36	158.72 ± 147.26	< 0.001*
Mismatch volume-ml	53.4 ± 95.4	38.65 ± 73.23	115.85± 143.77	0.005*
CBF < 20% -ml	7.9 ± 29.4	5.6 ± 27.4	17.7 ± 35.70	0.075
CBF < 30%-ml	16.8 ± 43.9	10.59 ± 37.16	43.03 ± 58.95	0.004*
CBF < 34%-ml	19.6 ± 47.5	12.50 ± 40.39	49.60 ± 62.43	0.002*
CBF < 38%-ml	22.2 ± 50.6	14.15 ± 43.26	56.12 ± 64.60	0.001*
Tmax > 10.0 sec-ml	34.4 ± 69.8	21.55 ± 55.42	88.75 ± 95.29	< 0.001*
Tmax > 8.0 sec-ml	46.3 ± 85.7	30.09 ± 68.03	114.93 ± 115.41	< 0.001*
Tmax > 6.0 sec-ml	70.5 ± 112.4	49.65 ± 91.36	158.72 ± 147.26	< 0.001*
Tmax > 4.0 sec-ml	162.3 ± 192	130.85± 169.37	297.6 ± 225.43	< 0.001*
ASPECT score	8 ± 2.1	9 ± 1.8	7.0 ± 2.4	< 0.001*

\*ข้อมูลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05)

#### 4.5 วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ทำให้เกิดเลือดออกในสมอง

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ทำให้เกิดเลือดออกในสมอง(ตารางที่6) พบว่าตัวแปรต่างๆ ได้แก่ เพศ (P=0.979) การดื่มสุรา (P=0.190) การสูบบุหรี่ (P=0.515) โรคประจำตัว เบาหวาน (P=0.944) ความดันโลหิตสูง(P=0.797) ภาวะไขมันในเลือดสูง (P=0.706) ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ(Atrial fibrillation) (P=0.082) ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ (Ischemic heart disease) (P=0.557) ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง(P=0.537) โรคไตเรื้อรัง(P=0.957) มีประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดมาก่อน(P=0.533) มีประวัติการใช้ยาaspirin(P=0.415) มีประวัติการใช้ยาป้องกันเลือดแข็งตัว(P=0.478) และ Large vessel atherosclerosis ไม่มีความสัมพันธ์ในการทำให้เกิดเลือดออกในสมอง

พบว่าผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากลิ่มเลือดอุดตัน (Cardioembolic stroke) ทำให้เกิดเลือดออกในสมองมากขึ้น (OR= 5.195) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุอื่นๆอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.001) และผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่ตรวจพบหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial fibrillation) ทำให้เกิดเลือดออกในสมองมากขึ้น (OR=4.470)เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial fibrillation) อย่างมีนัยสำคัญ (P<0.001)

เมื่อวิเคราะห์แบบ binary logistic regression เพื่อหาตัวแปรอิสระที่ทำให้เกิดเลือดออกในสมอง (ตารางที่ 7) พบว่ามีตัวแปรอิสระที่ทำให้เกิดเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ NIHSS แรกรับก่อนได้ rtPA (P=0.047) NIHSSหลังได้ rtPA 24 ชั่วโมง (P<0.001) CBF<34% (P=0.002) และ CBF<38% (P=0.003)

ตารางที่ 6 แสดงการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆที่ทำให้เกิดเลือดออกในสมอง (Univariate analysis)

ปัจจัยที่ศึกษา	OR (95% CI)	P-value
เพศชาย	1.011 (0.472-2.164)	0.979
การดื่มสุรา	0.366 (0.081-1.644)	0.190
การสูบบุหรี่	1.370 (0.531-3.530)	0.515
โรคประจำตัว		
Diabetes mellitus	1.029 (0.467-2.264)	0.944

Hypertension	1.11 (0.498-2.478)	0.797
Dyslipidemia	1.160 (0.537-2.505)	0.706
Previous Atrial fibrillation	2.606 (0.887-7.657)	0.082
Ischemic heart disease	1.384 (0.468-4.094)	0.557
Previous stroke	0.749 (0.300-1.872)	0.537
Chronic kidney disease	1.062 (0.115-9.831)	0.957
มีประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือด	1.295 (0.575-2.918)	0.533
ใช้ยาASA	1.435 (0.602-3.420)	0.415
มีประวัติการใช้ยาป้องกันเลือด แข็งตัว	1.650 (0.413-6.590)	0.478
<b>TOAST</b>		
Cardioembolic	5.195 (2.329-11.587)	< 0.001*
Large vessel atherosclerosis	0.960 (0.397-2.322)	0.928
Atrial fibrillation	4.470 (1.963-10.175)	< 0.001*

\*ข้อมูลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

ตารางที่ 7 แสดงการวิเคราะห์แบบ binary logistic regression เพื่อหาตัวแปรอิสระที่ทำให้เกิด  
เลือดออกในสมอง

ปัจจัยที่ศึกษา	P-value
NIHSS แกรับก่อนได้ rtPA	0.047
NIHSS หลังได้ rtPA 24 ชั่วโมง	<0.001
CBF < 34%	0.002
CBF < 38%	0.003

#### 4.6 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการและมีอาการทางระบบประสาทที่เลวลงหลังได้รับการรักษาด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการและมีอาการทางระบบประสาทที่เลวลงหลังได้รับการรักษาด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (ตารางที่ 8) ทั้งหมด 33 ราย พบว่า มีผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการ 28 รายและมีผู้ที่มีเลือดออกในสมองที่มีอาการทางระบบประสาทที่เลวลงภายหลังการได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ จำนวน 5 ราย เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของทั้งสองกลุ่ม พบว่า อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการ 68 ปี (SD=3), กลุ่มที่มีเลือดออกในสมองที่มีอาการเป็นเพศชาย 16 คน (คิดเป็นร้อยละ 57.1) กลุ่มที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการ มีโรคประจำตัว คือ เบาหวาน จำนวน 9 ราย (คิดเป็นร้อยละ 32.1) ความดันโลหิตสูง 19 ราย (คิดเป็นร้อยละ 67.9) ภาวะไขมันในเลือดสูง 12 ราย (คิดเป็นร้อยละ 42.9) ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial fibrillation) 4 ราย (คิดเป็นร้อยละ 14.3) ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ (Ischemic heart disease) 4 ราย (คิดเป็นร้อยละ 14.3) ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง 5 ราย (คิดเป็นร้อยละ 17.9) โรคไตเรื้อรัง 0 ราย (คิดเป็นร้อยละ 0) มีประวัติสูบบุหรี่ 6 ราย (คิดเป็นร้อยละ 21.4) มีประวัติดื่มสุรา 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 7.1) มีประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดมาก่อน 8 ราย (คิดเป็นร้อยละ 28.5) มีประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดชนิดเดียว (single antiplatelet) 8 ราย (คิดเป็นร้อยละ 28.5) มีประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิด (dual antiplatelet) 0 ราย (คิดเป็นร้อยละ 0) มีประวัติการใช้ยาป้องกันเลือดแข็งตัว 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 7.1)

อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองที่มีอาการทางระบบประสาทเลวลง 68 ปี (SD=7), เป็นเพศชาย 2 คน (คิดเป็นร้อยละ 40) กลุ่มที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการ มีโรคประจำตัว คือ เบาหวาน จำนวน 3 ราย (คิดเป็นร้อยละ 60) ความดันโลหิตสูง 3 ราย (คิดเป็นร้อยละ 60) ภาวะไขมันในเลือดสูง 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 40) ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial fibrillation) 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 40) ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ (Ischemic heart disease) 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20) ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 40) โรคไตเรื้อรัง 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20) มีประวัติสูบบุหรี่ 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20) มีประวัติดื่มสุรา 0 ราย (คิดเป็นร้อยละ 0) มีประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดมาก่อน 3 ราย (คิดเป็นร้อยละ 60) มีประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดชนิด

เดี่ยว (single antiplatelet) 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20) มีประวัติใช้ยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิด (dual antiplatelet) 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 40) มีประวัติการใช้ยาป้องกันเลือดแข็งตัว 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20)

โดยพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ อายุ ( $P=0.992$ ) , เพศ ( $P=0.478$ ) , โรคประจำตัว คือ เบาหวาน ( $P=0.233$ ) ความดันโลหิตสูง ( $P=0.731$ ) ภาวะไขมันในเลือดสูง ( $P=0.905$ ) ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial fibrillation) ( $P=0.170$ ) ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ ( $P=0.743$ ) ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง ( $P=0.265$ ) ประวัติสูบบุหรี่ ( $P=0.943$ ) ประวัติดื่มสุรา ( $P=0.538$ ) ประวัติการใช้ยาป้องกันเลือดแข็งตัว ( $P=0.357$ )

พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ โรคไตเรื้อรัง ( $P=0.016$ ) และ ประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดมาก่อน ( $P=0.007$ )

ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการและมีอาการทางระบบประสาทที่เลวลง

ข้อมูลทั่วไปผู้ป่วย	ผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการ (n=28)	ผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่มีอาการ (n=5)	P value
อายุ-ปี ( $\pm$ SD)	68 $\pm$ 3	68 $\pm$ 7	0.992
เพศ(ชาย:คน) (%)	16 (57.1)	2 (40)	0.478
โรคประจำตัว			
Diabetes (%)	9 (32.1)	3 (60)	0.233
Hypertension (%)	19 (67.9)	3 (60)	0.731
Dyslipidemia (%)	12 (42.9)	2 (40)	0.905
History of previous atrial fibrillation (%)	4 (14.3)	2 (40)	0.170
Ischemic heart disease (%)	4 (14.3)	1 (20)	0.743
Previous stroke (%)	5 (17.9)	2 (40)	0.265
Chronic kidney disease (%)	0 (0)	1 (20)	0.016*

สูบบุหรี่ คน_(%)	6 (21.4)	1 (20)	0.943
ดื่มสุรา คน_(%)	2 (7.1)	0 (0)	0.538
ประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือด คน_(%)	8 (28.5)	3 (60)	0.007*
ใช้ยาต้านเกล็ดเลือดชนิด 1 คน_(%)	8 (28.5)	1 (20)	0.074
ใช้ยาต้านเกล็ดเลือดชนิด 2 คน_(%)	0 (0)	2 (40)	
ประวัติการใช้ยาป้องกันเลือดแข็งตัว คน_(%)	2 (7.1)	1 (20)	0.357

\*ข้อมูลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

#### 4.7 ข้อมูลพื้นฐานผลการตรวจเพิ่มเติมของผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการและมีอาการทางระบบประสาทที่เลวลง

ข้อมูลพื้นฐานผลการตรวจเพิ่มเติมของผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการและมีอาการทางระบบประสาทที่เลวลง (ตารางที่ 9) พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการ มีค่าเฉลี่ยความดันซิสโตลิก (SBP) 167 มิลลิเมตรปรอท (SD=7) ค่าเฉลี่ยความดันไดแอสโตลิก(DBP) 92 มิลลิเมตรปรอท (SD=4) ค่าเฉลี่ยชีพจร 83 ครั้งต่อนาที (SD=3) ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบว่าหัวใจเต้นผิดจังหวะ Atrial fibrillation 13 ราย (คิดเป็นร้อยละ 46.4) ประเมินคะแนน NIHSS แรกรับก่อนได้ rtPA เฉลี่ย 16 คะแนน (SD= 1.4) NIHSSหลังได้ rtPA 24 ชั่วโมง เฉลี่ย 13 คะแนน (SD=1.5) NIHSSหลังได้ rtPA ภายใน 7 วัน เฉลี่ย 12 คะแนน (SD=1.5) เวลารับจากที่มีอาการจนถึงได้รับการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (onset to CT brain non-contrast) เฉลี่ย 119.3 นาที (SD=12) เวลารับจากที่มีอาการจนถึงได้รับการทำCT perfusion (onset to CTP) เฉลี่ย 161.8 นาที (SD=11.8) เวลารับจากที่มีอาการจนถึงได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (onset to needle) 146.9 นาที (SD=10.9) และเวลาตั้งแต่แรกรับจนถึงได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (door to needle) 45 นาที (SD=5.7) ตรวจการทำงานของไต (creatinine) เฉลี่ย 1.11 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=0.16) , ตรวจน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร (fasting blood sugar) เฉลี่ย 128.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=8.1) , ตรวจระดับไขมันในเลือด (lipid profile) ได้แก่ ไขมันไม่ดี (LDL) เฉลี่ย 108.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=7.4) ไขมันดี(HDL) เฉลี่ย 43.9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=2.4) โคเลสเตอรอล(Cholesterol) 169.2 มิลลิกรัม

ต่อเดซิลิตร (SD=7.7) ไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride) เฉลี่ย 110.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=9.3) เกร็ดเลือด (platelet) เฉลี่ย 233,800 ต่อไมโครลิตร (SD=13,900) ค่าการแข็งตัวของเลือด (INR) เฉลี่ย 1.07 (SD=0.02) การแบ่งสาเหตุการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตาม TOAST classification แบ่งเป็น Large vessel atherosclerosis 6 ราย (คิดเป็นร้อยละ 21.4) Cardioembolic 17 ราย (คิดเป็นร้อยละ 60.7) Small vessel disease 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 3.6) Stroke of other determined 0 ราย (คิดเป็นร้อยละ 0) Stroke of undetermined 4 ราย (คิดเป็นร้อยละ 14.3)

ผู้ป่วยในกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองที่มีอาการทางระบบประสาทที่เลวลง มีค่าเฉลี่ยความดันซิสโตลิก (SBP) 162 มิลลิเมตรปรอท (SD=7) ค่าเฉลี่ยความดันไดแอสโตลิก (DBP) 91 มิลลิเมตรปรอท (SD=5) ค่าเฉลี่ยชีพจร 78 ครั้งต่อนาที (SD=8) ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบว่ามีหัวใจเต้นผิดจังหวะ Atrial fibrillation 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 40) ประเมินคะแนน NIHSS แรกก่อนได้ rtPA เฉลี่ย 14 คะแนน (SD= 3.5) NIHSS หลังได้ rtPA 24 ชั่วโมง เฉลี่ย 22 คะแนน (SD=3.3) NIHSS หลังได้ rtPA ภายใน 7 วัน เฉลี่ย 25 คะแนน (SD=5.7) เวลารับจากที่มีอาการจนถึงได้รับการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (onset to CT brain non-contrast) เฉลี่ย 124.4 นาที (SD=39.1) เวลารับจากที่มีอาการจนถึงได้รับการทำ CT perfusion (onset to CTP) เฉลี่ย 153 นาที (SD=34.6) เวลารับจากที่มีอาการจนถึงได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (onset to needle) 141.6 นาที (SD=31) และเวลาตั้งแต่แรกรับจนถึงได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (door to needle) 36.8 นาที (SD=15.3) ตรวจการทำงานของไต (creatinine) เฉลี่ย 1.01 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=0.14) , ตรวจน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร (fasting blood sugar) เฉลี่ย 128.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=18.7) , ตรวจระดับไขมันในเลือด (lipid profile) ได้แก่ ไขมันไม่ดี (LDL) เฉลี่ย 94.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=19.9) ไขมันดี (HDL) เฉลี่ย 48.4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=4.5) โคเลสเตอรอล (Cholesterol) 161.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=18.5) ไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride) เฉลี่ย 87.4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD=10.2) เกร็ดเลือด (platelet) เฉลี่ย 202,800 ต่อไมโครลิตร (SD=36,800) ค่าการแข็งตัวของเลือด (INR) เฉลี่ย 1.19 (SD=0.18) การแบ่งสาเหตุการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตาม TOAST classification แบ่งเป็น Large vessel atherosclerosis 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 40) Cardioembolic 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 40) Small vessel disease 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20) Stroke of



other determined 0 ราย (คิดเป็นร้อยละ 0) Stroke of undetermined 0 ราย (คิดเป็นร้อยละ 0)

โดยพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ ค่าเฉลี่ยความดันซิสโตลิก (SBP) ( $P=0.653$ ) ค่าเฉลี่ยความดันไดแอสโตลิก(DBP) ( $P=0.807$ ) ค่าเฉลี่ยชีพจร ( $P=0.552$ ) ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบว่าไม่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะ Atrial fibrillation ( $P=0.79$ ) คะแนน NIHSS แรกรับก่อนได้ rtPA ( $P=0.669$ ) เวลานั้นจากที่มีอาการจนถึงได้รับการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (onset to CT brain non-contrast) ( $P=0.906$ ) เวลานั้นจากที่มีอาการจนถึงได้รับการทำCT perfusion (onset to CTP) ( $P=0.819$ ) เวลานั้นจากที่มีอาการจนถึงได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (onset to needle) ( $P=0.879$ ) และเวลาตั้งแต่แรกรับจนถึงได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (door to needle) ( $P=0.637$ ) ตรวจการทำงานของไต (creatinine) ( $P=0.670$ ) , ตรวจน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร (fasting blood sugar) ( $P=0.998$ ) , ไขมันไม่ดี (LDL) ( $P=0.541$ ) ไขมันดี(HDL) ( $P=0.405$ ) โคเลสเตอรอล (Cholesterol) ( $P=0.706$ ) ไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride) ( $P=0.124$ ) เกร็ดเลือด (platelet) ( $P=0.465$ ) ค่าการแข็งตัวของเลือด (INR) ( $P=0.558$ ) และ Cardioembolic stroke ( $P=0.388$ )

พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ NIHSSหลังได้ rtPA 24 ชั่วโมง ( $P=0.017$ ) และ NIHSSหลังได้ rtPA ภายใน 7 วัน ( $P=0.005$ )

### จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตารางที่ 9 แสดงข้อมูลพื้นฐานผลการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมของผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการและมีอาการทางระบบประสาทที่เลวลง

ข้อมูลการตรวจ	ผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการ (n=28)	ผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่มีอาการ (n=5)	P value
SBP (mmHg) $\pm$ SD	167 $\pm$ 7	162 $\pm$ 7	0.653
DBP (mmHg) $\pm$ SD	92 $\pm$ 4	91 $\pm$ 5	0.807
PR (ครั้ง/นาที) $\pm$ SD	83 $\pm$ 3	78 $\pm$ 8	0.552
Atrial fibrillation คน _ (%)	13 (46.4)	2 (40)	0.790

NIHSS ก่อนได้ rtPA $\pm$ SD	16 $\pm$ 1.4	14 $\pm$ 3.5	0.669
NIHSS หลังได้ rtPA 24 ชั่วโมง $\pm$ SD	13 $\pm$ 1.5	22 $\pm$ 3.3	0.017*
NIHSS หลังได้ rtPA ภายใน 7 วัน $\pm$ SD	12 $\pm$ 1.5	25 $\pm$ 5.7	0.005*
Onset to CT - นาที $\pm$ SD	119.3 $\pm$ 12.0	124.4 $\pm$ 39.1	0.906
Onset to CTP- นาที $\pm$ SD	161.8 $\pm$ 11.8	153 $\pm$ 34.6	0.819
Onset to needle-นาที $\pm$ SD	146.9 $\pm$ 10.9	141.6 $\pm$ 31.0	0.879
Door to needle -นาที $\pm$ SD	45.0 $\pm$ 5.7	36.8 $\pm$ 15.3	0.637
<b>Lab</b>			
Creatinine- mg/dL $\pm$ SD	1.11 $\pm$ 0.16	1.01 $\pm$ 0.14	0.670
FPG -mg/dL $\pm$ SD	128.5 $\pm$ 8.1	128.6 $\pm$ 18.7	0.998
LDL -mg/dL $\pm$ SD	108.5 $\pm$ 7.4	94.6 $\pm$ 19.9	0.541
HDL -mg/dL $\pm$ SD	43.9 $\pm$ 2.4	48.4 $\pm$ 4.5	0.405
Cholesterol -mg/dL $\pm$ SD	169.2 $\pm$ 7.7	161.2 $\pm$ 18.5	0.706
TG -mg/dL $\pm$ SD	110.3 $\pm$ 9.3	87.4 $\pm$ 10.2	0.124
Platelet-/microL $\pm$ SD	233800 $\pm$ 13900	202800 $\pm$ 36800	0.465
INR $\pm$ SD	1.07 $\pm$ 0.02	1.19 $\pm$ 0.18	0.558
<b>TOAST</b>			
Large vessel atherosclerosis คน_ (%)	6 (21.4)	2 (40)	0.372
Cardioembolic คน_ (%)	17 (60.7)	2 (40)	0.388
Small vessel คน_ (%)	1 (3.6)	1 (20)	
Stroke of other determined คน_ (%)	0 (0)	0 (0)	
Stroke of undetermined คน_ (%)	4 (14.3)	0 (0)	

\*ข้อมูลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05)

#### 4.8 ข้อมูลทั่วไปของการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง CT perfusion ซึ่งคำนวณค่าพารามิเตอร์ต่างๆโดยอัตโนมัติ

ข้อมูลทั่วไปของการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง CT perfusion ซึ่งคำนวณค่าพารามิเตอร์ต่างๆโดยอัตโนมัติ (ตารางที่ 10) กลุ่มที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการพบว่า ปริมาตรของเนื้อสมองที่ขาดเลือด (Core infarct volume) เฉลี่ย 38.6 มิลลิลิตร (SD=9.8) ปริมาตรเนื้อสมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลง (Hypoperfusion volume) เฉลี่ย 153.0 มิลลิลิตร (SD=28.9) ปริมาตรของเนื้อสมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลงไปด้วยเนื้อสมองที่ขาดเลือด (Penumbra or Mismatch volume) เฉลี่ย 114.4 มิลลิลิตร (SD=28.3) ปริมาตร CBF<20% เฉลี่ย 20.9 มิลลิลิตร (SD=7.2) ปริมาตร CBF<30% เฉลี่ย 38.6 มิลลิลิตร (SD=9.8) ปริมาตร CBF<34% เฉลี่ย 45.1 มิลลิลิตร (SD=10.4) ปริมาตร CBF<38% เฉลี่ย 51.7 มิลลิลิตร (SD=10.7) ปริมาตร Tmax >10วินาที เฉลี่ย 86.8 มิลลิลิตร (SD=18.2) ปริมาตร Tmax >8 วินาที เฉลี่ย 110.1 มิลลิลิตร (SD=22.4) ปริมาตร Tmax >6 วินาที เฉลี่ย 153.0 มิลลิลิตร (SD=28.9) ปริมาตร Tmax >4 วินาที เฉลี่ย 299.3 มิลลิลิตร (SD=45.0) และ ASPECT score เฉลี่ย 6.9 (SD=0.4)

กลุ่มที่มีเลือดออกในสมองที่มีอาการทางระบบประสาทที่เลวลง พบว่า ปริมาตรของเนื้อสมองที่ขาดเลือด (Core infarct volume) เฉลี่ย 67.6 มิลลิลิตร (SD=42.2) ปริมาตรเนื้อสมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลง (Hypoperfusion volume) เฉลี่ย 190.8 มิลลิลิตร (SD=52.4) ปริมาตรของเนื้อสมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลงไปด้วยเนื้อสมองที่ขาดเลือด (Penumbra or Mismatch volume) เฉลี่ย 124.2 มิลลิลิตร (SD=51.8) ปริมาตร CBF<20% เฉลี่ย 0 มิลลิลิตร ปริมาตร CBF<30% เฉลี่ย 67.6 มิลลิลิตร (SD=42.2) ปริมาตร CBF<34% เฉลี่ย 75.0 มิลลิลิตร (SD=44.7) ปริมาตร CBF<38% เฉลี่ย 80.6 มิลลิลิตร (SD=46.4) ปริมาตร Tmax >10วินาที เฉลี่ย 99.6 มิลลิลิตร (SD=44.4) ปริมาตร Tmax >8 วินาที เฉลี่ย 142.2 มิลลิลิตร (SD=46.0) ปริมาตร Tmax >6 วินาที เฉลี่ย 190.8 มิลลิลิตร (SD=52.4) ปริมาตร Tmax >4 วินาที เฉลี่ย 274.8 มิลลิลิตร (SD=67.8) และ ASPECT score เฉลี่ย 7 (SD=1.7)

โดยพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของพารามิเตอร์ CT perfusion ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการและในกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองที่มีอาการทางระบบประสาทที่เลวลง ได้แก่ ปริมาตรของเนื้อสมองที่ขาดเลือด (Core infarct

volume) (P=0.537) ปริมาตรเนื้อสมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลง (Hypoperfusion volume) (P=0.873) ปริมาตรของเนื้อสมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลงไปด้วยเนื้อสมองที่ขาดเลือด (Penumbra or Mismatch volume) (P=0.604) ปริมาตร CBF<30% (P=0.537) ปริมาตร CBF<34% (P=0.543) ปริมาตร CBF<38% (P=0.574) ปริมาตร Tmax >10 วินาที (P=0.800) ปริมาตร Tmax >8 วินาที (P=0.553) ปริมาตร Tmax >6 วินาที (P=0.549) ปริมาตร Tmax >4 วินาที (P=0.771) และ ASPECT score (P=0.969)

พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของพารามิเตอร์ CT perfusion ได้แก่ ปริมาตร CBF<20% (P=0.007)

ตารางที่ 10 แสดงข้อมูลพื้นฐานค่าพารามิเตอร์ CT perfusion ของผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการและมีอาการทางระบบประสาทที่เลวลง

ค่าพารามิเตอร์ CT perfusion	ผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการ (n=28)	ผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่มีอาการ (n=5)	P value
Core infarction volume -ml ±SD	38.6 ± 9.8	67.6 ± 42.2	0.537
Hypoperfusion volume -ml ±SD	153.0 ± 28.9	190.8 ± 52.4	0.873
Mismatch volume-ml ±SD	114.4 ± 28.3	124.2 ± 51.8	0.604
CBF < 20% -ml ±SD	20.9 ± 7.2	0.0	0.007*
CBF < 30%-ml ±SD	38.6 ± 9.8	67.6 ± 42.2	0.537
CBF < 34%-ml ±SD	45.1 ± 10.4	75.0 ± 44.7	0.543
CBF < 38%-ml ±SD	51.7 ± 10.7	80.6 ± 46.4	0.574
Tmax > 10.0 sec-ml ±SD	86.8 ± 18.2	99.6 ± 44.4	0.800
Tmax > 8.0 sec-ml ±SD	110.1 ± 22.4	142.2 ± 46.0	0.553
Tmax > 6.0 sec-ml ±SD	153.0 ± 28.9	190.8 ± 52.4	0.549
Tmax > 4.0 sec-ml ±SD	299.3 ± 45.0	274.8 ± 67.8	0.771
ASPECT score ±SD	6.9 ± 0.4	7.0 ± 1.7	0.969

\*ข้อมูลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05)

#### 4.9 วิเคราะห์แต่ละพารามิเตอร์เพื่อทำนายการเกิดเลือดออกในสมองโดยใช้ ROC analysis

เมื่อวิเคราะห์แต่ละพารามิเตอร์เพื่อทำนายการเกิดเลือดออกในสมองโดยใช้ ROC analysis (ตารางที่ 11 และ รูปที่ 6,7) พบว่าปริมาตรของ CBF < 38% เป็นพารามิเตอร์ที่ดีที่สุดในการทำนายการเกิดเลือดออกในสมอง โดยมีพื้นที่ใต้กราฟ (Area Under an ROC Curve:AUC) มากที่สุดคือ 0.830 โดยมี จุดตัด (Cut point) อยู่ใกล้จุด 100% มากที่สุด คือ ปริมาตรมากกว่าหรือเท่ากับ 7 มิลลิลิตร สามารถทำนายการเกิดเลือดออกในสมองได้ดีที่สุด โดยมีความไว (sensitivity) 84.3% และ ความจำเพาะ (specificity) 80% ปริมาตรของ CBF< 30% หรือ ปริมาตรของเนื้อสมองที่ขาดเลือด ( Infarct core) มีพื้นที่ใต้กราฟ (Area Under an ROC Curve) เท่ากับ 0.787 โดยมี จุดตัด (Cut point) คือปริมาตรมากกว่าหรือเท่ากับ 3.5 มิลลิลิตร สามารถทำนายการเกิดเลือดออกในสมองได้ โดยมีความไว (sensitivity) 75.8 % และ ความจำเพาะ (specificity) 82.1%

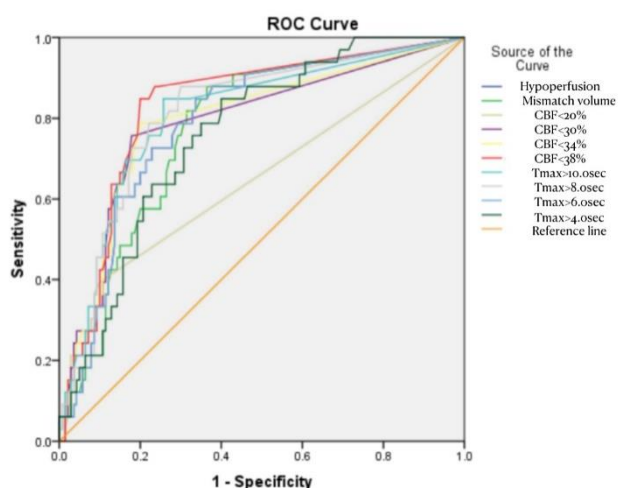
พารามิเตอร์อื่นๆ พบว่า ปริมาตรของ CBF< 20% หรือ มีพื้นที่ใต้กราฟ (Area Under an ROC Curve) เท่ากับ 0.648 โดยมี จุดตัด (Cut point) คือปริมาตรมากกว่าหรือเท่ากับ 2.5 มิลลิลิตร สามารถทำนายการเกิดเลือดออกในสมองได้ โดยมีความไว (sensitivity) 39.4 % และ ความจำเพาะ (specificity) 90% ปริมาตรของ CBF< 34% มีพื้นที่ใต้กราฟ (Area Under an ROC Curve) เท่ากับ 0.793 โดยมี จุดตัด (Cut point) คือ ปริมาตรมากกว่าหรือเท่ากับ 4.5 มิลลิลิตร สามารถทำนายการเกิดเลือดออกในสมองได้ โดยมีความไว (sensitivity) 78 % และ ความจำเพาะ (specificity) 80% ปริมาตรของ Tmax>10 วินาที มีพื้นที่ใต้กราฟ (Area Under an ROC Curve) เท่ากับ 0.807 โดยมี จุดตัด (Cut point) คือปริมาตรมากกว่าหรือเท่ากับ 6.5 มิลลิลิตร สามารถทำนายการเกิดเลือดออกในสมองได้ โดยมีความไว (sensitivity) 84.8 % และ ความจำเพาะ (specificity) 66.4% ปริมาตรของ Tmax> 8 วินาที มีพื้นที่ใต้กราฟ (Area Under an ROC Curve) เท่ากับ 0.811 โดยมี จุดตัด (Cut point) คือปริมาตรมากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิลิตร สามารถทำนายการเกิดเลือดออกในสมองได้ โดยมีความไว (sensitivity) 87.9 % และ ความจำเพาะ (specificity) 70% ปริมาตรของ Tmax> 6 วินาที มีพื้นที่ใต้กราฟ (Area Under an ROC Curve) เท่ากับ 0.792 โดยมี จุดตัด (Cut point) คือปริมาตรมากกว่าหรือเท่ากับ 24.5 มิลลิลิตร สามารถทำนายการเกิดเลือดออกในสมองได้ โดยมีความไว

(sensitivity) 84.8 % และ ความจำเพาะ (specificity) 66.4% ปริมาตรของ Tmax > 4 วินาที มีพื้นที่ใต้กราฟ (Area Under an ROC Curve) เท่ากับ 0.759 โดยมี จุดตัด (Cut point) คือปริมาตรมากกว่าหรือเท่ากับ 105.5 มิลลิลิตร สามารถทำนายการเกิดเลือดออกในสมองได้ โดยมีความไว (sensitivity) 84.0 % และ ความจำเพาะ (specificity) 60%

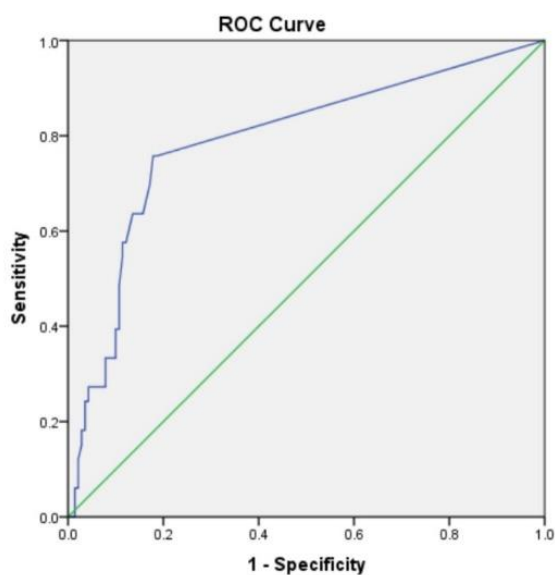
ตารางที่ 11 แสดงค่าพารามิเตอร์ CT perfusion ในการทำนายการเกิดเลือดออกในสมอง

ค่าพารามิเตอร์ CT perfusion	AUC	95%CI	Cut-off(ml)	Sensitivity	Specificity
CBF<20%	0.648	0.533-0.763	2.5	0.394	0.900
CBF<30% (Infarct core)	0.787	0.695-0.880	3.5	0.758	0.821
CBF<34%	0.793	0.703-0.884	4.5	0.78	0.800
CBF<38%	0.830	0.753-0.907	7	0.843	0.800
Tmax>10.0s	0.807	0.722-0.892	6.5	0.848	0.743
Tmax>8.0s	0.811	0.730-0.893	10	0.879	0.700
Tmax>6.0s (Hypoperfusion)	0.792	0.711-0.873	24.5	0.848	0.664
Tmax>4.0s	0.759	0.678-0.840	105.5	0.840	0.6
Mismatch volume (Penumbra)	0.773	0.692-0.855	14.5	0.879	0.636

รูปที่ 6 แสดง ROC analysis เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ที่ดีที่สุดในการทำนายเลือดออกในสมองพบว่าค่าปริมาตรของ  $CBF < 38\%$  สามารถใช้ในการทำนายเลือดออกในสมองได้ดีที่สุด



รูปที่ 7 แสดง ROC analysis ในการใช้ ปริมาตรของ  $CBF < 30\%$  หรือ ปริมาตรของเนื้อสมองที่ขาดเลือด ในการทำนายการเกิดเลือดออกในสมอง พบว่า ปริมาตรเนื้อสมองที่ขาดเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 3.5 มิลลิลิตร สามารถทำนายเลือดออกในสมองได้ โดยมีความไว 75.8% และความจำเพาะ 82.1%.



## บทที่ 5

### อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 อภิปรายผล

จากผลการวิจัยย้อนหลังแบบ Retrospective analytic study มีผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำและได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง perfusion CT จำนวน 173 ราย จากการศึกษาพบว่า ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมองและกลุ่มที่มีเลือดออกในสมอง ได้แก่ อายุ , เพศ , โรคประจำตัว คือ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดสูง ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ( Atrial fibrillation ) ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง โรคไตเรื้อรัง ประวัติสูบบุหรี่ ประวัติดื่มสุรา ประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดมาก่อน ประวัติการใช้ยา aspirin ประวัติการใช้ยาป้องกันเลือดแข็งตัว warfarin พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าข้อมูลพื้นฐานของผู้ที่เข้าร่วมการวิจัยทั้งสองกลุ่มมีความคล้ายคลึงกัน

การตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมของผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมองและกลุ่มที่มีเลือดออกในสมอง ได้แก่ ค่าเฉลี่ยความดันซิสโตลิก (SBP) ค่าเฉลี่ยความดันไดแอสโตลิก(DBP) ค่าเฉลี่ยชีพจร เวลารับจากที่มีอาการจนถึงได้รับการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (onset to CT brain non-contrast) เวลารับจากที่มีอาการจนถึงได้รับการทำ CT perfusion (onset to CTP) เวลารับจากที่มีอาการจนถึงได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (onset to needle) และเวลาตั้งแต่แรกรับจนถึงได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (door to needle) ตรวจการทำงานของไต (creatinine) ตรวจน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร (fasting blood sugar) ไขมันไม่ดี (LDL) ไขมันดี(HDL) โคเลสเตอรอล (Cholesterol) ไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride) เกร็ดเลือด (platelet) ค่าการแข็งตัวของเลือด (INR) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความใกล้เคียงกัน

พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบว่า มีหัวใจเต้นผิดจังหวะ Atrial fibrillation คะแนน NIHSS แรกรับก่อนได้ rtPA NIHSSหลังได้ rtPA 24 ชั่วโมง NIHSSหลังได้ rtPA ภายใน 7 วัน และ Cardioembolic stroke แสดงให้



เห็นว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองมีหัวใจเต้นผิดจังหวะ Atrial fibrillation และ cardioembolic stroke มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมอง และคะแนน NIHSS แรกรับก่อนได้ rtPA , หลังได้ rtPA 24 ชั่วโมง และ หลังได้ rtPA ภายใน 7 วัน ของผู้ป่วยกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองมากกว่ากลุ่มที่มีเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ แสดงให้เห็นว่า กลุ่มที่มีเลือดออกในสมองมีความรุนแรงของการเกิดสมองขาดเลือดมากกว่า กลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมอง

ข้อมูลพื้นฐานค่าพารามิเตอร์ CT perfusion ของกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีเลือดออกในสมอง และกลุ่มที่มีเลือดออกในสมอง พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ พารามิเตอร์ ได้แก่ ปริมาตรของเนื้อสมองที่ขาดเลือด (Core infarct volume) ปริมาตรเนื้อ สมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลง (Hypoperfusion volume) ปริมาตรของเนื้อสมองที่เลือดไป เลี้ยงลดลงไปด้วยเนื้อสมองที่ขาดเลือด (Penumbra or Mismatch volume) ปริมาตร CBF<30% ปริมาตร CBF<34% ปริมาตร CBF<38% ปริมาตร Tmax >10วินาที ปริมาตร Tmax >8 วินาที ปริมาตร Tmax >6 วินาที ปริมาตร Tmax >4 วินาที และ ASPECT score โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองมีปริมาตรของเนื้อสมองที่ขาดเลือด (Core infarct volume) ปริมาตรเนื้อสมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลง (Hypoperfusion volume) ปริมาตรของเนื้อสมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลงด้วยเนื้อสมองที่ขาดเลือด (Penumbra or Mismatch volume) ปริมาตรของเนื้อสมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลงต่อเนื้อสมองที่ขาดเลือด (Mismatch ratio) ปริมาตร CBF ที่ลดลง ปริมาตรของ Tmax ที่เพิ่มขึ้น และ ASPECT score มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมอง แสดงว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองมี ปริมาตรของสมองที่ขาดเลือดและปริมาตรของสมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลงมากกว่าผู้ที่ไม่ มีเลือดออกในสมอง

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ทำให้เกิดเลือดออกในสมอง(ตารางที่6) พบว่า ตัวแปรต่างๆ ได้แก่ เพศ การดื่มสุรา การสูบบุหรี่ โรคประจำตัว เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดสูง ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ( Atrial fibrillation ) ประวัติเคยเป็นโรค หลอดเลือดหัวใจ (Ischemic heart disease) ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง โรคไต เรื้อรัง มีประวัติการใช้ยาต้านเกร็ดเลือดมาก่อน มีประวัติการใช้ยา aspirin มีประวัติการใช้ยา ป้องกันเลือดแข็งตัว warfarin และ Large vessel atherosclerosis ไม่มีความสัมพันธ์ใน การทำให้เกิดเลือดออกในสมอง พบว่าผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากลิ่มเลือดอุดตัน

ตัน (Cardioembolic stroke) ทำให้เกิดเลือดออกในสมองมากขึ้น (OR= 5.195) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุอื่นอย่างมีนัยสำคัญ และผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่ตรวจพบหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial fibrillation) ทำให้เกิดเลือดออกในสมองมากขึ้น (OR=4.470)เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial fibrillation) อย่างมีนัยสำคัญ แสดงให้เห็นว่า Cardioembolic stroke และ หัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial fibrillation) เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในสมอง ตัวแปรอิสระที่ทำให้เกิดเลือดออกในสมอง ได้แก่ NIHSS แรกก่อนได้ rtPA NIHSS หลังได้ rtPA 24 ชั่วโมง CBF<34% และ CBF<38%

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการและมีอาการทางระบบประสาทที่เลวลง โดยพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ อายุ เพศ โรคประจำตัว คือ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดสูง ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial fibrillation) ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง ประวัติสูบบุหรี่ ประวัติดื่มสุรา ประวัติการใช้ยาป้องกันเลือดแข็งตัว แสดงว่าข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้คล้ายคลึงกันพบมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ โรคไตเรื้อรัง และประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดมาก่อน โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองที่มีอาการทางระบบประสาทที่เลวลงมี โรคไตเรื้อรังและประวัติการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดมากกว่ากลุ่มที่เลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการ

ในการศึกษาข้อมูลพื้นฐานผลการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมของผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการและมีอาการทางระบบประสาทที่เลวลงพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ ค่าเฉลี่ยความดันซิสโตลิก (SBP) ค่าเฉลี่ยความดันไดแอสโตลิก (DBP) ค่าเฉลี่ยชีพจร ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบว่ามีหัวใจเต้นผิดจังหวะ Atrial fibrillation คะแนน NIHSS แรกก่อนได้ rtPA เวลานั้นจากที่มีอาการจนถึงได้รับการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (onset to CT brain non-contrast) เวลานั้นจากที่มีอาการจนถึงได้รับการทำ CT perfusion (onset to CTP) เวลานั้นจากที่มีอาการจนถึงได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (onset to needle) และเวลาตั้งแต่แรกเริ่มจนถึงได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (door to needle) (P=0.637) ตรวจการทำงานของไต (creatinine) ตรวจน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร (fasting blood sugar) ไขมันไม่ดี (LDL) ไขมันดี (HDL) โคเลสเตอรอล (Cholesterol) ไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride) เกร็ด

เลือด (platelet) ค่าการแข็งตัวของเลือด (INR) และ Cardioembolic stroke แสดงให้เห็นว่าข้อมูลพื้นฐานผลการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมของผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการและมีอาการทางระบบประสาทที่เลวลงมีความใกล้เคียงกัน พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ NIHSS หลังได้ rtPA 24 ชั่วโมง และ NIHSS หลังได้ rtPA ภายใน 7 วัน โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองมีอาการทางระบบประสาทที่เลวลงมีคะแนน NIHSS หลังได้ rtPA 24 ชั่วโมง และ หลังได้ rtPA ภายใน 7 วัน มากกว่า แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความรุนแรงของการเกิดสมองขาดเลือดมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมอง

ข้อมูลพื้นฐานค่าพารามิเตอร์ CT perfusion ของผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการและมีอาการทางระบบประสาทที่เลวลง พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของพารามิเตอร์ CT perfusion ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการและในกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองที่มีอาการทางระบบประสาทที่เลวลง ได้แก่ ปริมาตรของเนื้อสมองที่ขาดเลือด (Core infarct volume) ปริมาตรเนื้อสมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลง (Hypoperfusion volume) ปริมาตรของเนื้อสมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลงไปด้วยเนื้อสมองที่ขาดเลือด (Penumbra or Mismatch volume) ปริมาตร CBF<30% ปริมาตร CBF<34% ปริมาตร CBF<38% ปริมาตร Tmax >10 วินาที ปริมาตร Tmax >8 วินาที ปริมาตร Tmax >6 วินาที ปริมาตร Tmax >4 วินาที และ ASPECT score พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของปริมาตร CBF<20% เพียงพารามิเตอร์เดียว แสดงว่าข้อมูลพื้นฐานค่าพารามิเตอร์ CT perfusion ของผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการและมีอาการทางระบบประสาทที่เลวลงโดยส่วนมากมีความผิดปกติใกล้เคียงกัน

เมื่อวิเคราะห์แต่ละพารามิเตอร์เพื่อทำนายการเกิดเลือดออกในสมองโดยใช้ ROC analysis พบว่าปริมาตรของ CBF < 38% เป็นพารามิเตอร์ที่ดีที่สุดในการทำนายการเกิดเลือดออกในสมอง โดยมีจุดตัด (Cut point) คือปริมาตรมากกว่าหรือเท่ากับ 7 มิลลิลิตร สามารถทำนายการเกิดเลือดออกในสมองได้ดีที่สุด โดยมีความไว (sensitivity) 84.3% และความจำเพาะ (specificity) 80% ปริมาตรของ CBF< 30% หรือ ปริมาตรของเนื้อสมองที่ขาดเลือด (Infarct core) สามารถทำนายการเกิดเลือดออกในสมองได้โดยมี จุดตัด (Cut point) คือปริมาตรมากกว่าหรือเท่ากับ 3.5 มิลลิลิตร สามารถทำนายการเกิดเลือดออกในสมองได้ โดยมีความไว (sensitivity) 75.8 % และ ความจำเพาะ (specificity) 82.1%

(specificity) 66.4% ปริมาตรของ Tmax > 4 วินาที มีพื้นที่ใต้กราฟ (Area Under an ROC Curve) เท่ากับ 0.759 โดยมี จุดตัด (Cut point) คือปริมาตรมากกว่าหรือเท่ากับ 105.5 มิลลิลิตร สามารถทำนายการเกิดเลือดออกในสมองได้ โดยมีความไว (sensitivity) 84.0 % และ ความจำเพาะ (specificity) 60%

## 5.2 สรุปผล

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ กลุ่มที่มีเลือดออกในสมองมีปริมาตรของสมองที่ขาดเลือดและปริมาตรของสมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลงมากกว่าผู้ที่ไม่ได้มีเลือดออกในสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่มีอาการทางระบบประสาทที่เลวลงมีปริมาตรของสมองที่ขาดเลือดและปริมาตรของสมองที่เลือดไปเลี้ยงลดลงมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการแต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่าปริมาตรของเนื้อสมองที่ขาดเลือดสามารถใช้ในการทำนายเลือดออกในสมองได้ แต่ไม่สามารถใช้ในการทำนายการเกิดเลือดออกในสมองที่มีอาการทางระบบประสาทที่เลวลงได้

## 5.3 เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าที่เคยศึกษา

ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาในอดีตในเรื่องของปัจจัยที่ทำให้เกิดเลือดออกในสมอง โดยพบว่าผู้ที่มีเลือดออกในสมองจะมี NIHSS scores ที่สูงกว่าผู้ที่ไม่ได้มีเลือดออกในสมอง (63) มี ASPECT scores ต่ำกว่าผู้ที่ไม่ได้มีเลือดออกในสมอง (64) มีหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial fibrillation) และ Cardioembolic stroke มากกว่า โดยอาจจะเกิดจากการที่ตรงบริเวณที่มีลิ่มเลือดไปอุดตันแล้วเมื่อลิ่มเลือดหลุดลอยไปทำให้มีเลือดออกได้ (reperfusion injury) และอาจจะเกิดจากการที่มีการฉีกขาดของหลอดเลือด (arterial dissection) ตรงบริเวณที่มีลิ่มเลือดไปอุดตันร่วมกับการขาดเลือด ทำให้มีเลือดออกได้ง่าย (65, 66)

ความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดเลือดออกในสมองได้ในบางการศึกษา (67) แต่ในการศึกษาพบว่าความดันโลหิตสูงในกลุ่มผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองมีค่าเฉลี่ยมากกว่าแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดเลือดออกในสมองได้แต่ในการศึกษานี้พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาในอดีต (68) ซึ่งอาจเป็นผลจากการดูแลรักษาที่มีการควบคุมความดันโลหิตและระดับน้ำตาลในเลือดในหอผู้ป่วยโรค

หลอดเลือดสมอง การได้รับยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาละลายลิ่มเลือดมาก่อนในการศึกษานี้ ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในสมอง สอดคล้องกับการศึกษาในอดีต (68, 69) อาจเป็นจากการที่มีผู้ป่วยได้รับยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาป้องกันเลือดแข็งตัวจำนวนน้อย

การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำทำให้เกิดเลือดออกในสมองตรงบริเวณเนื้อสมองที่ขาดเลือดได้สูงขึ้น 10 เท่า(6) โดยเกิดจากการที่สมองขาดเลือดทำให้เส้นเลือดในสมองถูกทำลายและมีการทำลายของตัวกั้นระหว่างเลือดและสมอง (Blood-brain barrier) การทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองแบบปกติ (conventional CT) ไม่สามารถแสดงให้เห็นการทำลายของตัวกั้นระหว่างเลือดและสมอง (Blood-brain barrier) ได้ การทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging; MRI) สามารถแสดงให้เห็นการทำลายของตัวกั้นระหว่างเลือดและสมอง (Blood-brain barrier) โดยจะมีการรั่วไหลของสารทึบรังสีออกจากเส้นเลือดทำให้เห็นเนื้อสมองบริเวณที่ขาดเลือด (parenchymal enhancement) ปัจจุบันมีการใช้ CT perfusion ในการตรวจความผิดปกติของตัวกั้นระหว่างเลือดและสมอง (Blood-brain barrier) และเนื้อสมองที่ขาดเลือด(70, 71)

เปรียบเทียบกับการศึกษาในอดีต(60) มีการใช้ CT perfusion เพื่อหาปริมาณเนื้อสมองที่ขาดเลือดในทำนายการเกิดเลือดออกในสมอง โดยการใช้ ปริมาตรTmax>14 วินาที เป็นพารามิเตอร์ที่ใช้ทำนายการเกิดเลือดออกในสมองที่ดีที่สุด พบว่ากลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมอง มีปริมาตรTmax > 14 วินาที เฉลี่ย 7 มิลลิลิตร และ กลุ่มที่มีเลือดออกในสมองมี ปริมาตร Tmax > 14 วินาที เฉลี่ย 20 มิลลิลิตร และปริมาตรที่ใช้ในการทำนายการเกิดเลือดออกในสมอง (cut off volume) คือ ปริมาตรที่มากกว่า 12 มิลลิลิตร อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ใช้ CT perfusion แตกต่างจากงานวิจัยนี้ ( in-house software running in Matlab) อาจทำให้ได้ปริมาตรที่ใช้ในการทำนายการเกิดเลือดออกในสมอง (cut-off volume)แตกต่างจากในงานวิจัยนี้มาก และใช้ค่าปริมาตร Tmax>14 ในการทำนายเลือดออกในสมองต่างจากวิจัยนี้ ซึ่งใช้ค่าปริมาตร CBF<30%ในการทำนายเลือดออกในสมอง

มีการรวบรวมการศึกษา (meta-analysis)(62) เกี่ยวกับการใช้ CT perfusion เพื่อหาปริมาณเนื้อสมองที่ขาดเลือดในทำนายการเกิดเลือดออกในสมอง พบว่า ปริมาตรเนื้อสมองที่ขาดเลือด สามารถใช้ทำนายการเกิดเลือดออกในสมองได้ โดยมีความไวโดยเฉลี่ย (Pooled sensitivity) เท่ากับร้อยละ 84 และ ความจำเพาะโดยเฉลี่ย (Pooled specificity)

เท่ากับร้อยละ 74 ซึ่งใกล้เคียงกับวิจัยนี้ โดยปริมาตรเนื้อสมองที่ขาดเลือดที่น้อยที่สุดที่นำมาใช้ทำนายการเกิดเลือดออกในสมองคือมากกว่า 5 มิลลิเมตร มีความไวร้อยละ 79 ความจำเพาะร้อยละ 68(60) และปริมาตรที่มากที่สุดที่นำมาใช้ทำนายการเกิดเลือดออกในสมอง คือมากกว่า 43 มิลลิเมตร มีความไวร้อยละ 86 ความจำเพาะร้อยละ 60(59)

เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่มีอาการทางระบบประสาทที่เลวลงกับผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองที่ไม่มีอาการ พบว่า ผู้ที่มีเลือดออกในสมองที่มีอาการทางระบบประสาทที่เลวลงนั้นมีปริมาตรของเนื้อสมองที่ขาดเลือดมากกว่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าปริมาตรของสมองที่ขาดเลือดนั้นไม่สามารถใช้ในการทำนายการเกิดเลือดออกในสมองที่มีอาการทางระบบประสาทที่เลวลงได้ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในอดีต(61)

#### 5.4 ข้อดีของการศึกษานี้

- การศึกษานี้ใช้โปรแกรมอัตโนมัติ (automated software RAPID) ในการคำนวณเนื้อสมองที่ขาดเลือด ซึ่งโปรแกรมนี้ใช้ในงานวิจัยที่น่าเชื่อถือ และยังไม่มีการศึกษาใดที่ใช้โปรแกรมอัตโนมัติ (automated software RAPID) เพื่อนำมาใช้ในการทำนายการเกิดเลือดออกในสมองมาก่อน
- เนื่องจากในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีการใช้ CT perfusion ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันหลังการได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำเพื่อใช้ในการคัดเลือกผู้ป่วยสมองขาดเลือดเพื่อทำการใส่อุปกรณ์ผ่านหลอดเลือดดำเพื่อไปนำลิ่มเลือดออกมา(Mechanical thrombectomy) จึงอาจจะนำความรู้จากวิจัยนี้ไปใช้ในการดูแลผู้ป่วยเพื่อเฝ้าระวังการเกิดเลือดออกในสมองภายหลังการได้รับยาละลายลิ่มเลือด

#### 5.5 ข้อด้อยของการศึกษานี้

- การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ Retrospective study ทำให้เก็บข้อมูลบางอย่างได้ไม่ครบถ้วน
- การศึกษานี้ใช้โปรแกรมอัตโนมัติ (automated software RAPID) ในการคำนวณเนื้อสมองที่ขาดเลือด อาจมีความคลาดเคลื่อนในผู้ที่เคยมีรอยโรคสมองขาดเลือดมาก่อน



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## บรรณานุกรม

1. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 1995;333(24):1581-7.
2. Jauch EC, Cucchiara B, Adeoye O, Meurer W, Brice J, Chan YY, et al. Part 11: adult stroke: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010;122(18 Suppl 3):S818-28.
3. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019;50(12):e344-e418.
4. Suwanwela NC, Phanthumchinda K, Likitjaroen Y. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke in Asia: The first prospective evaluation. Clin Neurol Neurosurg. 2006;108(6):549-52.
5. Suwanwela NC, Phanthumchinda K, Suwanwela N, Tantivatana J, Janchai A. Thrombolytic treatment for acute ischemic stroke: a 2 year-experience at King Chulalongkorn Memorial Hospital. J Med Assoc Thai. 2001;84 Suppl 1:S428-36.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2008;359(13):1317-29.
7. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. Lancet. 2008;371(9624):1612-23.
8. Mikton CR, Butchart A, Dahlberg LL, Krug EG. Global Status Report on Violence Prevention 2014. Am J Prev Med. 2016;50(5):652-9.
9. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: a systematic review. Jama. 2015;313(14):1451-62.
10. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. N Engl J Med. 2018;379(7):611-22.
11. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, et al.



Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med.* 2019;380(19):1795-803.

12. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke.* 1997;28(11):2109-18.

13. Strbian D, Sairanen T, Meretoja A, Pitkaniemi J, Putaala J, Salonen O, et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. *Neurology.* 2011;77(4):341-8.

14. Hakim AM, Ryder-Cooke A, Melanson D. Sequential computerized tomographic appearance of strokes. *Stroke.* 1983;14(6):893-7.

15. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2007;38(2):423-30.

16. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, et al. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2017;48(12):e343-e61.

17. Seet RC, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(2):106-14.

18. Ogata J, Yutani C, Imakita M, Ishibashi-Ueda H, Saku Y, Minematsu K, et al. Hemorrhagic infarct of the brain without a reopening of the occluded arteries in cardioembolic stroke. *Stroke.* 1989;20(7):876-83.

19. Larrue V, von Kummer RR, Muller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke.* 2001;32(2):438-41.

20. Selim M, Fink JN, Kumar S, Caplan LR, Horkan C, Chen Y, et al. Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke.* 2002;33(8):2047-52.

21. Lyden PD, Zivin JA. Hemorrhagic transformation after cerebral ischemia:

mechanisms and incidence. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1993;5(1):1-16.

22. Hamann GF, del Zoppo GJ, von Kummer R. Hemorrhagic transformation of cerebral infarction--possible mechanisms. *Thromb Haemost.* 1999;82 Suppl 1:92-4.

23. Liu J, Jin X, Liu KJ, Liu W. Matrix metalloproteinase-2-mediated occludin degradation and caveolin-1-mediated claudin-5 redistribution contribute to blood-brain barrier damage in early ischemic stroke stage. *J Neurosci.* 2012;32(9):3044-57.

24. Sobrino T, Perez-Mato M, Brea D, Rodriguez-Yanez M, Blanco M, Castillo J. Temporal profile of molecular signatures associated with circulating endothelial progenitor cells in human ischemic stroke. *J Neurosci Res.* 2012;90(9):1788-93.

25. del Zoppo GJ, von Kummer R, Hamann GF. Ischaemic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(1):1-9.

26. Montaner J, Molina CA, Monasterio J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribo M, et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation.* 2003;107(4):598-603.

27. Huang J, Liu B, Yang C, Chen H, Eunice D, Yuan Z. Acute hyperglycemia worsens ischemic stroke-induced brain damage via high mobility group box-1 in rats. *Brain Res.* 2013;1535:148-55.

28. Matosevic B, Knoflach M, Werner P, Pechlaner R, Zangerle A, Ruecker M, et al. Fibrinogen degradation coagulopathy and bleeding complications after stroke thrombolysis. *Neurology.* 2013;80(13):1216-24.

29. Trouillas P, Derex L, Philippeau F, Nighoghossian N, Honnorat J, Hanss M, et al. Early fibrinogen degradation coagulopathy is predictive of parenchymal hematomas in cerebral rt-PA thrombolysis: a study of 157 cases. *Stroke.* 2004;35(6):1323-8.

30. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schabitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke.* 2001;32(6):1330-5.

31. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke.* 1999;30(11):2280-4.

32. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998;352(9136):1245-51.
33. Alvarez-Sabin J, Maisterra O, Santamarina E, Kase CS. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2013;12(7):689-705.
34. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369(9558):275-82.
35. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation*. 2002;105(14):1679-85.
36. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, Linda Chi T, Hu W, Wein TH, et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999;30(1):34-9.
37. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Davalos A, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STudy (SITS-MOST). *Stroke*. 2008;39(12):3316-22.
38. Cucchiara B, Kasner SE, Tanne D, Levine SR, Demchuk A, Messe SR, et al. Factors associated with intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for ischemic stroke: pooled analysis of placebo data from the Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT) I and SAINT II Trials. *Stroke*. 2009;40(9):3067-72.
39. Dharmasaroja PA, Muengtawepong S, Pattaraarchachai J, Dharmasaroja P. Intracerebral hemorrhage following intravenous thrombolysis in Thai patients with acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci*. 2012;19(6):799-803.
40. Dharmasaroja PA, Dharmasaroja P, Muengtawepong S. Outcomes of Thai patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis. *J Neurol Sci*. 2011;300(1-2):74-7.

41. Dharmasaroja PA, Pattaraarchachai J. Low vs standard dose of recombinant tissue plasminogen activator in treating East Asian patients with acute ischemic stroke. *Neurol India*. 2011;59(2):180-4.
42. Price EB, Moss HE. Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy. *Neuroophthalmology*. 2014;38(2):96-7.
43. Allmendinger AM, Tang ER, Lui YW, Spektor V. Imaging of stroke: Part 1, Perfusion CT--overview of imaging technique, interpretation pearls, and common pitfalls. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(1):52-62.
44. Ma H, Parsons MW, Christensen S, Campbell BC, Churilov L, Connelly A, et al. A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *Int J Stroke*. 2012;7(1):74-80.
45. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21.
46. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-18.
47. Aviv RI, d'Esterre CD, Murphy BD, Hopyan JJ, Buck B, Mallia G, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: prediction with CT perfusion. *Radiology*. 2009;250(3):867-77.
48. Bennink E, Horsch AD, Dankbaar JW, Velthuis BK, Viergever MA, de Jong HW. CT perfusion analysis by nonlinear regression for predicting hemorrhagic transformation in ischemic stroke. *Med Phys*. 2015;42(8):4610-8.
49. Hom J, Dankbaar JW, Soares BP, Schneider T, Cheng SC, Bredno J, et al. Blood-brain barrier permeability assessed by perfusion CT predicts symptomatic hemorrhagic transformation and malignant edema in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(1):41-8.
50. Jain AR, Jain M, Kanthala AR, Damania D, Stead LG, Wang HZ, et al. Association of CT perfusion parameters with hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(10):1895-900.

51. Kim T, Koo J, Kim SH, Song IU, Chung SW, Lee KS. Blood-brain barrier permeability assessed by perfusion computed tomography predicts hemorrhagic transformation in acute reperfusion therapy. *Neurol Sci.* 2018;39(9):1579-84.
52. Li Y, Xia Y, Chen H, Liu N, Jackson A, Wintermark M, et al. Focal Low and Global High Permeability Predict the Possibility, Risk, and Location of Hemorrhagic Transformation following Intra-Arterial Thrombolysis Therapy in Acute Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38(9):1730-6.
53. Lin K, Kazmi KS, Law M, Babb J, Peccerelli N, Pramanik BK. Measuring elevated microvascular permeability and predicting hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke using first-pass dynamic perfusion CT imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(7):1292-8.
54. Lin K, Zink WE, Tsiouris AJ, John M, Tekchandani L, Sanelli PC. Risk assessment of hemorrhagic transformation of acute middle cerebral artery stroke using multimodal CT. *J Neuroimaging.* 2012;22(2):160-6.
55. Liu L, Wu B, Zhao J, Cao Y, Dedhia N, Caplan LR, et al. Computed Tomography Perfusion Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score Is Associated with Hemorrhagic Transformation after Acute Cardioembolic Stroke. *Front Neurol.* 2017;8:591.
56. Ozkul-Wermester O, Guegan-Massardier E, Triquenot A, Borden A, Perot G, Gerardin E. Increased blood-brain barrier permeability on perfusion computed tomography predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Eur Neurol.* 2014;72(1-2):45-53.
57. Puig J, Blasco G, Daunis IEP, van Eendendburg C, Carrillo-Garcia M, Aboud C, et al. High-permeability region size on perfusion CT predicts hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in stroke. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188238.
58. Shinoyama M, Nakagawara J, Yoneda H, Suzuki M, Ono H, Kunitsugu I, et al. Initial 'TTP Map-Defect' of Computed Tomography Perfusion as a Predictor of Hemorrhagic Transformation of Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2013;3(1):14-25.
59. Souza LC, Payabvash S, Wang Y, Kamalian S, Schaefer P, Gonzalez RG, et al. Admission CT perfusion is an independent predictor of hemorrhagic transformation in acute stroke with similar accuracy to DWI. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33(1):8-15.

60. Yassi N, Parsons MW, Christensen S, Sharma G, Bivard A, Donnan GA, et al. Prediction of poststroke hemorrhagic transformation using computed tomography perfusion. *Stroke*. 2013;44(11):3039-43.
61. Yen P, Cobb A, Shankar JJ. Does computed tomography permeability predict hemorrhagic transformation after ischemic stroke? *World J Radiol*. 2016;8(6):594-9.
62. Suh CH, Jung SC, Cho SJ, Kim D, Lee JB, Woo DC, et al. Perfusion CT for prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2019;29(8):4077-87.
63. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008;39(8):2249-56.
64. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000;355(9216):1670-4.
65. de Freitas GR, Carruzzo A, Tsiskaridze A, Lobrinus JA, Bogousslavsky J. Massive haemorrhagic transformation in cardioembolic stroke: the role of arterial wall trauma and dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(5):672-4.
66. Lee JH, Park KY, Shin JH, Cha JK, Kim HY, Kwon JH, et al. Symptomatic hemorrhagic transformation and its predictors in acute ischemic stroke with atrial fibrillation. *Eur Neurol*. 2010;64(4):193-200.
67. Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CA, Marks MP, et al. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke*. 2007;38(8):2275-8.
68. Derex L, Nighoghossian N. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(10):1093-9.
69. Larrue V, von Kummer RR, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke*. 2001;32(2):438-41.
70. Kim EY, Na DG, Kim SS, Lee KH, Ryoo JW, Kim HK. Prediction of hemorrhagic

transformation in acute ischemic stroke: role of diffusion-weighted imaging and early parenchymal enhancement. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(5):1050-5.

71. Latour LL, Kang DW, Ezzeddine MA, Chalela JA, Warach S. Early blood-brain barrier disruption in human focal brain ischemia. *Ann Neurol.* 2004;56(4):468-77.



ภาคผนวก

แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย

ข้อมูลทั่วไป

วันที่.....

เพศ ☐ ชาย ☐ หญิง

เกิดวันที่.....เดือน.....พ.ศ.....อายุ.....ปี

ข้อมูลส่วนตัว

ดื่มสุรา ☐ ไม่ดื่ม ☐ ดื่ม ดื่มมานาน ..... ปี ☐ เคยดื่ม หยุดดื่มมานาน.....ปี

ชนิดสุรา..... ปริมาณ ...../วัน ความบ่อย..... วัน/สัปดาห์

สูบบุหรี่ ☐ ไม่สูบ ☐ สูบ สูบมานาน ..... ปี ☐ เคยสูบ หยุดสูบนาน.....ปี

โรคประจำตัว ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ .....

โรคเบาหวาน ☐ ไม่เป็น ☐ เป็น เป็นเวลานาน.....

โรคความดันโลหิตสูง ☐ ไม่เป็น ☐ เป็น เป็นเวลานาน.....

โรคไขมันในเลือดสูง ☐ ไม่เป็น ☐ เป็น เป็นเวลานาน.....

โรคหัวใจเต้นพลิ้ว (atrial fibrillation) ☐ ไม่เป็น ☐ เป็น

โรคหลอดเลือดหัวใจ (ischemic heart disease) ☐ ไม่เป็น ☐ เป็น เป็นเวลานาน .....

โรคสมองขาดเลือด (Ischemic stroke) ☐ ไม่เป็น ☐ เป็น เป็นมานาน.....ปี

ประวัติอัมพาต ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ.....

CT/MRI brain ☐ ไม่เคยทำ ☐ ปกติ ☐ ผิดปกติ ระบุ .....



โรคไต ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ .....

โรคประจำตัวอื่นๆ.....

ยาที่ใช้ในปัจจุบัน

ยาด้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) .....

ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) .....

### ผลการตรวจร่างกาย

Vital sign BP ..... mmHg, pulse rate .....Bpm ☐ regular ☐ irregular

### Clinical data

NIHSS at admission.....

NIHSS at 24 hrs.....

NIHSS within 7 days.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### ประเภทของโรคสมองขาดเลือด (Stroke classification)

#### TOAST classification

- ☐ Large artery atherosclerosis
- ☐ Cardioembolism
- ☐ Small – vessel occlusion
- ☐ Stroke of other determined etiology
- ☐ Stroke of undermined etiology

Onset to CT .....min

Onset to CTP.....min

Onset to needle time .....hour

Door to needle time..... min

Mechanical thrombectomy ☐ Done ☐ Not done

### ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory investigations)

Creatinine (mg/dl)	
Fasting plasma glucose (mg/dl)	
LDL – C (mg/dl)	
HDL – C (mg/dl)	
Total cholesterol (mg/dl)	
Triglyceride (mg/dl)	
Platelet count (10 <sup>3</sup> /microL)	
INR	

### ผลตรวจทางระบบหัวใจ (Cardiac evaluations)

Atrial fibrillation ☐ Yes ☐ No

### ผลตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT brain, CTP )

ASPECTS score .....

CBF<30% volume (mL).....

Tmax> 6.0s volume (mL).....

Mismatch volume (mL).....

Mismatch ratio.....

### **CBF**

CBF<20% volume.....

CBF<30% volume.....

CBF<34% volume.....

CBF<38% volume.....

### **Tmax**

Tmax >10.0s volume.....

Tmax >8.0s volume.....

Tmax >6.0s volume.....

Tmax >4.0s volume.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

### **CT brain (within first 36 hrs after receiving intravenous thrombolytic)**

☐ Not done

☐ No hemorrhagic transformation

☐ Hemorrhagic transformation presence

Location      ☐ Supratentorial      ☐ Infratentorial      ☐ Both

Size.....

Hemorrhage classification (ECASS III classification)

☐ HI – 1      ☐ HI – 2      ☐ PH –1      ☐ PH – 2

☐ Remote area

**CT brain (36 hrs - 7 days after receiving intravenous thrombolytic)**

☐ Not done

☐ No hemorrhagic transformation

☐ Hemorrhagic transformation presence

Location      ☐ Supratentorial      ☐ Infratentorial      ☐ Both

Size.....

Hemorrhage classification (ECASS III classification)

☐ HI – 1      ☐ HI – 2      ☐ PH –1      ☐ PH – 2

☐ Remote area

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Hemorrhage transformation (ECASS-III definition)

☐ Asymptomatic ICH

☐ Symptomatic ICH

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	วรรณภา รักสุจริต
วัน เดือน ปี เกิด	8 ธันวาคม 2528
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	1.Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Bangkok Thailand [2004 - 2010]  2. Bhumibol Adulyadej Hospital [2013 - 2016] [Diploma of Thai Board of internal Medicine]  3.Neurology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok Thailand [2019 - now] [Fellowship of Neurology of King Chulalongkorn Hospital] 98/41 ซ.นวนนอย แขวงคลองตันเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพมหานคร 10110 -
ที่อยู่ปัจจุบัน	-
ผลงานตีพิมพ์	-
รางวัลที่ได้รับ	-