

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะสมองขาดเลือดในผู้ป่วยที่มีเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมอง ชั้นอะแรคนอยด์จากโรคหลอดเลือดสมองโป่งพองแตก

สุรเชษฐ์ ศรีแก้ว

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

บทคัดย่อ

ภาวะสมองขาดเลือดที่เกิดภายหลังการแตกของหลอดเลือดสมองโป่งพอง (Delayed cerebral ischemia หรือ DCI) เป็นปัจจัยสำคัญอันหนึ่งที่อาจส่งผลกระทบต่ออัตราการเสียชีวิต และผลการรักษาภายหลังการผ่าตัด วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะดังกล่าว โดยศึกษาจากฐานข้อมูลผู้ป่วยที่มีการเก็บไว้แบบไปข้างหน้า (Retrospective cohort study) ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองโป่งพองแตก และได้รับการผ่าตัดหนีบหลอดเลือดสมองโป่งพองจำนวนทั้งสิ้น 191 ราย กำหนดให้ผู้ป่วยที่มีภาวะ DCI ทุกรายเป็นกลุ่มศึกษา โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ DCI เป็นกลุ่มควบคุม นำปัจจัยที่สนใจวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ที่ละปัจจัย (univariate analysis) โดยปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติถูกนำมาวิเคราะห์ต่อโดยวิธี binary logistic regression analysis (multivariate analysis) จากการศึกษาพบผู้ป่วยที่มีภาวะ DCI จำนวนทั้งสิ้น 104 ราย และผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ DCI จำนวนทั้งสิ้น 87 ราย พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ DCI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีระดับการประเมินความรู้สึกร่างกายในระยะแรกด้วย Hunt and Hess grading ได้ระดับ 3 หรือ 4 (adjusted OR 6.1; 95% CI 2.8-13.3) การประเมินลักษณะของเลือดที่ออกใต้เยื่อหุ้มสมองด้วย CT brain โดยใช้ Modified Fisher grading ได้ระดับ 3 หรือ 4 (adjusted OR 6.2; 95% CI 2.8-13.5) และการมีเลือดออกในเนื้อสมองร่วมด้วย (adjusted OR 4.6; 95% CI 1.5-14.3)

คำสำคัญ: เลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นอะแรคนอยด์ เลือดออกในสมอง ภาวะสมองขาดเลือด หลอดเลือดสมองตีบ หลอดเลือดสมองโป่งพอง

ผู้นิพนธ์ประสานงาน:

สุรเชษฐ์ ศรีแก้ว

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

67 หมู่ 2 ถนนรังสิตนครนายก ตำบลองครักษ์ อำเภองครักษ์ จังหวัดนครนายก 26120

อีเมลล์: surasrika@yahoo.co.th

Factors related to delayed cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage

Surachet Srikaew

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

Abstract

Delayed cerebral ischemia (DCI) is a major complication of aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH). A significant proportion of patients with this condition have poor outcome. The objective of this study aims to identify factors related to this condition. The cohort data were analyzed retrospectively. One hundred and ninety-one patients with aneurysmal SAH who underwent aneurysm clipping were enrolled in this study. One hundred and four patients with DCI were studied and compared with 87 patients without DCI. Factors associated with DCI were analyzed by using binary logistic regression analysis. The results indicated that the significant factors related to DCI included Hunt and Hess grading of grade 3 or 4 (adjusted OR 6.1; 95% CI 2.8-13.3), modified Fisher grading of grade 3 or 4 (adjusted OR 6.2; 95% CI 2.8-13.5), and additional intracerebral hemorrhage detected on cranial CT (adjusted OR 4.6; 95% CI 1.5-14.3).

Keywords: aneurysmal subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, cerebral vasospasm, delayed cerebral ischemia, intracerebral hemorrhage

Corresponding Author:

Surachet Srikaew

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

62 Moo 7, Rangsit Nakhon Nayok Road, Ongkharak, Nakhon Nayok 26120, Thailand

E-mail: surasrika@yahoo.co.th

บทนำ

ภาวะเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นอะแรนอยด์ที่มีสาเหตุจากโรคหลอดเลือดสมองโป่งพองแตก (aneurysmal subarachnoid hemorrhage) เป็นโรคที่ร้ายแรง แม้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างเต็มที่แล้ว ยังคงพบว่าผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิต และมีภาวะทุพพลภาพสูง จากการศึกษาพบว่าโรคนี้นับได้ประมาณร้อยละ 5-10% ของโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) โดยพบมากเป็นอันดับสองของ hemorrhagic stroke รองจากโรคหลอดเลือดในสมองที่มีสาเหตุจากความดันโลหิตสูง (hypertensive intracerebral hemorrhage)¹⁻²

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญซึ่งส่งผลต่อผลของการรักษาโรค และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยคือภาวะสมองขาดเลือดหลังการแตกของหลอดเลือดสมองโป่งพอง (delayed cerebral ischemia) ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 20-50% ของผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองโป่งพองแตก ซึ่งส่วนใหญ่มักจะเกิดขึ้นในช่วง 7-10 วันจนถึง 21 วันภายหลังการแตกของหลอดเลือด³⁻⁷ ในปัจจุบันการรักษามาตรฐานสำหรับโรคหลอดเลือดสมองโป่งพองแตกนี้มีสองวิธี ได้แก่ การป้องกันการแตกซ้ำของหลอดเลือดโดยการผ่าตัดหนีบหลอดเลือดสมองโป่งพองโดยตรง (aneurysm clipping) และการรักษาโดยวิธีการใส่สายสวนหลอดเลือดแดง และใส่วัสดุเพื่อปิดทางและกระตุ้นให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดบริเวณที่โป่งพอง (coil embolization) ให้เร็วที่สุด หลังจากนั้นให้การป้องกัน หรือรักษาภาวะ DCI ที่อาจเกิดขึ้น โดยวิธีการที่เรียกว่า “Triple H therapy” (hemodynamic augmentation therapy) ซึ่งประกอบด้วย การให้ยากระตุ้นความดันโลหิตให้สูงกว่าปกติ (hypertension) การเพิ่มปริมาณสารน้ำในร่างกาย (hypervolemia) และ

การควบคุมระดับความเข้มข้นของเลือดให้เหมาะสม (hemodilution) ร่วมกับการให้ยา Nimodipine²⁻³

เนื่องจากกลไกทางพยาธิสรีรวิทยา และปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิด DCI ในปัจจุบันยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าเกิดจากปัจจัยหลายอย่างร่วมกัน เช่น กระบวนการตอบสนองต่อการอักเสบ (systemic inflammatory response) ลักษณะ และปริมาณเลือดที่ออกในชั้น subarachnoid ตลอดจนระดับความรู้สึกรู้ตัวผู้ป่วยในระยะแรก² ดังนั้น เพื่อให้เกิดการพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองโป่งพองแตกให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น จึงเป็นที่มาของการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้

วัตถุประสงค์

1. เพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะ DCI
2. เพื่อศึกษาผลการรักษาหลังการผ่าตัดหนีบหลอดเลือดสมองโป่งพอง ในผู้ป่วยที่มีภาวะ DCI

วิธีการศึกษา

รูปแบบวิธีวิจัย

เป็นการวิเคราะห์ข้อมูลแบบย้อนหลัง ในการศึกษาที่มีการเก็บข้อมูลวิจัยแบบไปข้างหน้า (retrospective cohort study) ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมองโป่งพองแตก ที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดหนีบหลอดเลือดโป่งพอง ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2553 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2560

ประชากรศึกษา

ศึกษาจากผู้ป่วยทุกรายที่มีภาวะ DCI เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะ DCI และได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดหนีบหลอดเลือดสมองโป่งพอง ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี และโรงพยาบาลสระบุรี

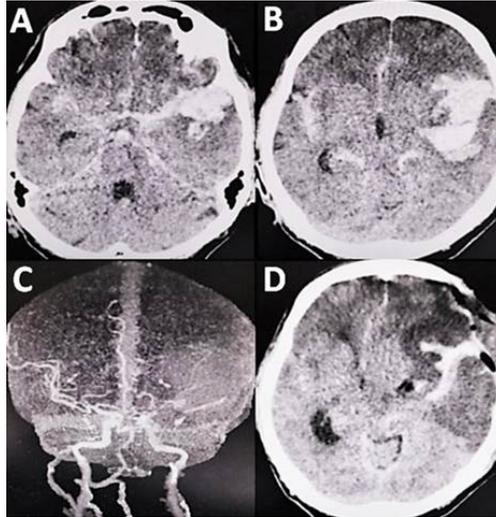
ขั้นตอนการเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นอะแรคนอยด์ที่เกิดจากการแตกของหลอดเลือดสมองโป่งพองทุกราย ได้รับการประเมินระดับความรู้สึกตัวในขณะแรกรับรักษาที่โรงพยาบาลโดย Glasgow Coma Scale (GCS), World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) grading system, Hunt and Hess grading scale^{1,8} ประเมินลักษณะ และการกระจายตัวของเลือดใต้ชั้นอะแรคนอยด์จาก CT scan โดย Fisher^{1,9} และ Modified Fisher grading scale^{4,10} ประเมินการมีเลือดออกในเนื้อสมอง (เพิ่มเติมจากเลือดที่ออกใต้ชั้นอะแรคนอยด์) ด้วย CT scan ประวัติอาการสำคัญ ประวัติโรคประจำตัว ตลอดจนข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยได้ถูกบันทึกไว้ ผู้ป่วยได้รับการตรวจติดตามประเมินระดับความรู้สึกตัว และอาการทางระบบประสาทอย่างใกล้ชิดตลอดระยะเวลาที่ได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยที่มีระดับความรู้สึกตัวประเมินโดย GCS ที่ได้ระดับ best motor response ที่ระดับตั้งแต่ M4 ขึ้นไป และไม่มีข้อห้ามในการผ่าตัด ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดหนีบหลอดเลือดสมองโป่งพอง ด้วยวิธีมาตรฐานทางจุลศัลยกรรมระบบประสาท (standard microsurgical clipping technique)¹¹ ข้อมูลผู้ป่วยขณะผ่าตัดทั้งหมดได้ถูกบันทึกไว้ในรายงานการผ่าตัด หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการป้องกัน และรักษาภาวะ DCI โดยวิธีการ Triple H therapy และได้รับยา Nimodipine เพื่อเป็น cerebral protective agent ผู้ป่วยที่มีอาการสมองขาดเลือดจะได้รับการตรวจเพิ่มเติมโดย CT scan หรือ computed

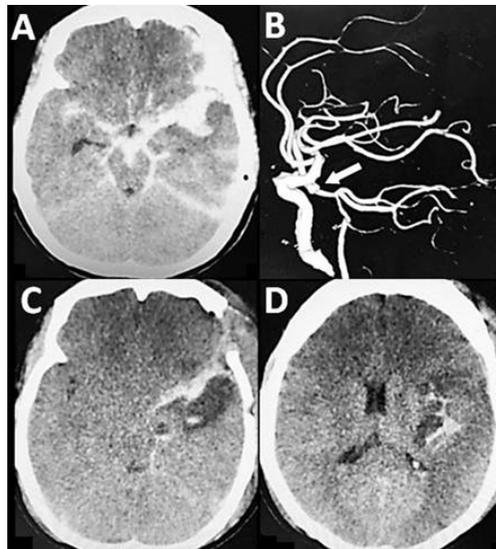
tomographic angiography (CTA) เพื่อแยกภาวะทางสมองด้านอื่น ที่สามารถทำให้ผู้ป่วยมีอาการคล้ายคลึงกับภาวะ DCI ได้ เช่น ภาวะเลือดออกซ้ำหลังผ่าตัด (rebleeding) โพรงสมองโต (hydrocephalus) กรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะสมองบวมจากสมองขาดเลือดบริเวณกว้าง (large area of cerebral infarction) ผู้ป่วยอาจได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดนำกะโหลกศีรษะออก เพื่อลดความดันในกะโหลกศีรษะ (decompressive craniectomy) ในแง่ผลการรักษาผู้ป่วยจะได้รับการประเมินที่ 30 วัน และ 180 วันภายหลังการผ่าตัดหนีบหลอดเลือดสมองโป่งพองโดย Glasgow Outcome Scale (GOS)¹² ผู้ป่วยที่ทุพพลภาพอย่างรุนแรง หรือเสียชีวิต (severe disability, vegetative status, death) ถือว่าได้ผลการรักษาที่ไม่ดี (unfavorable outcome) ในขณะที่ผู้ป่วยที่มี good recovery หรือ moderate disability ถือว่าได้ผลการรักษาที่ดี (favorable outcome)

คำจำกัดความและเกณฑ์การพิจารณาเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ DCI^{4,5}

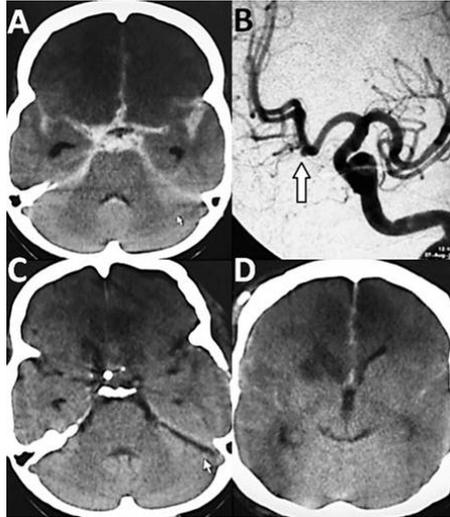
ผู้ป่วยที่มีภาวะ DCI หมายถึง 1) ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของอาการทางระบบประสาท เช่น ระดับความรู้สึกตัวลดลง หรือมี New focal neurological deficit หรือ 2) พบลักษณะสมองขาดเลือดที่เกิดขึ้นใหม่ในภาพ CT brain ซึ่งมิได้มีมาก่อนการรักษา หรือตรวจพบลักษณะดังกล่าวทันทีหลังผ่าตัด และ 3) ได้แยกโรคที่อาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการคล้ายคลึงกับภาวะ DCI เช่น rebleeding, hydrocephalus, seizure, hyponatremia และ hypoglycemia ดังแสดงตัวอย่างผู้ป่วยไว้ในรูปที่ 1-3



รูปที่ 1 ตัวอย่างผู้ป่วยที่มี DCI ผู้ป่วยชายอายุ 71 ปี Glasgow Coma Score แรกรับ E4VTM5 มี right hemiparesis (grade III) CT brain พบ diffuse SAH (รูป A) ร่วมกับ left temporal lobe hematoma (รูป B), CTA พบ left middle cerebral artery aneurysm ร่วมกับ angiographic vasospasm (รูป C) หลังได้รับการผ่าตัด aneurysm clipping ผู้ป่วยมีระดับความรู้สึกตัวลดลง ตรวจพบ right hemiplegia และ CT brain พบ left middle cerebral artery infarction (รูป D)



รูปที่ 2 ตัวอย่างผู้ป่วยที่มี DCI ผู้ป่วยหญิงอายุ 45 ปี Glasgow Coma Score แรกรับ E1VTM4, CT brain พบ diffuse SAH มีเลือดหนามากบริเวณ left sylvian fissure (รูป A), CTA brain (รูป B) พบ left posterior communicating artery aneurysm (ลูกศร) หลังได้รับการผ่าตัด aneurysm clipping พบ left middle cerebral artery infarction (รูป C และ D)



รูปที่ 3 ตัวอย่างผู้ป่วยที่มี DCI ผู้ป่วยหญิงอายุ 53 ปี Glasgow Coma Score แรกรับ E4V5M6, CT brain พบ diffuse SAH (รูป A), cerebral angiogram (รูป B) พบ anterior communicating artery aneurysm (ลูกศร) หลังได้รับการผ่าตัด aneurysm clipping ผู้ป่วยมีระดับความรู้สึกตัวลดลง CT brain พบ hypodensity area ในบริเวณหลายตำแหน่งของสมองทั้ง 2 ข้าง (รูป C และ D)

เกณฑ์การคัดออก

ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นอะแรคนอยด์ที่เกิดจากสาเหตุอื่น เช่น จากอุบัติเหตุ การแตกของ arteriovenous malformations (AVMs)

กระบวนการวิเคราะห์และสถิติที่ใช้

จากข้อมูลผู้ป่วย (Cohort data) ที่มีการบันทึกไว้ตามกระบวนการข้างต้น ในระบบคอมพิวเตอร์ ผู้ป่วยที่มีภาวะ DCI ทุกราย ถูกนำมาวิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยที่เกี่ยวข้อง โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ DCI ปัจจัยที่ผู้วิจัยสนใจ เช่น อายุ, GCS, WFNS score, Hunt and Hess score, Modified Fisher grading, Intraoperative vasospasm, Intraoperative aneurysm rupture โดยปัจจัยดังกล่าวถูกนำมาวิเคราะห์เปรียบเทียบทีละปัจจัย (univariate analysis) โดยปัจจัยที่เป็น categorical variables จะใช้สถิติ Chi-square test ในขณะที่ปัจจัยที่เป็น continuous variables จะใช้สถิติ t-test หลังจากนั้นนำปัจจัยที่มีนัยสำคัญ

ทางสถิติทั้งหมด มาวิเคราะห์พร้อมกันหลายปัจจัย (multivariate analysis) โดยวิธี binary logistic regression analysis โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติด้วยค่า p -value < 0.05 โดยใช้โปรแกรม SPSS (version 23.0; SPSS Inc., Business Applications, Thailand) การคำนวณขนาดตัวอย่างของการศึกษาได้จากผลการศึกษาก่อนหน้านี้¹³ ซึ่งพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะ DCI ได้แก่ Hunt and Hess score ระดับ 3 หรือ 4 คำนวณได้จำนวนกลุ่มศึกษา และกลุ่มควบคุมอย่างน้อยกลุ่มละ 67 ราย ที่จะสามารถทำให้การศึกษาแสดงความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [$\alpha = 0.05$, $\beta = 0.1$, $p(\text{exposure}/\text{case}) = 0.78$, $p(\text{exposure}/\text{control}) = 0.5$]

จริยธรรมการวิจัย

การศึกษาในครั้งนี้ได้ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และโรงพยาบาลสระบุรี

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นอะแรคนอยด์ที่เกิดจากการแตกของหลอดเลือดสมองโป่งพองที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด aneurysm clipping มีจำนวนทั้งสิ้น 191 ราย พบว่ามีผู้ป่วยที่มีภาวะ DCI ทั้งหมด 104 ราย และไม่มีภาวะ DCI 87 ราย ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มแสดงไว้ดังตารางที่ 1 อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะ DCI สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ DCI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (58.5 ± 13.6 ปี ในกลุ่มมีภาวะ DCI และ 53.2 ± 11.8 ปี ในกลุ่มที่ไม่มีภาวะ DCI, p -value = 0.005) อัตราส่วนระหว่างเพศหญิงต่อเพศชายมี

อัตราที่สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ DCI เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ DCI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 77.9 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ DCI และร้อยละ 64.4 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ DCI, p -value = 0.039), Baseline clinical presentation ที่ประเมินโดย Hunt and Hess grading, GCS, WFNS grading และ Modified Fisher grading มี baseline grading ที่สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ DCI เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะ DCI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) ตำแหน่งหลอดเลือดสมองโป่งพองแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงตำแหน่งของหลอดเลือดสมองโป่งพอง

ตำแหน่งของหลอดเลือดโป่งพอง	ผู้ที่มี DCI (total n=104) n (%)	ผู้ที่ไม่ได้มี DCI (total n=87) n (%)
Anterior communicating artery	44 (42.3)	35 (40.2)
Anterior cerebral-A1 artery	0 (0)	1 (1.1)
Posterior communicating artery	14 (13.5)	26 (29.9)
Middle cerebral artery	25 (24.0)	17 (19.5)
Distal anterior cerebral artery	2 (1.9)	1 (1.1)
Anterior choroidal artery	2 (1.9)	0 (0)
Clinoid internal carotid artery	3 (2.9)	0 (0)
Distal internal carotid artery	8 (7.7)	5 (5.7)
Posterior inferior cerebellar artery	5 (4.8)	2 (2.3)
Vertebral artery	1 (1)	0 (0)
Multiple aneurysms	5 (8.9)	4 (8.7)

ตำแหน่งที่พบได้บ่อยที่สุดคือ anterior communicating aneurysm จำนวน 79 ราย คิดเป็นร้อยละ 41.4 และพบหลอดเลือดสมอง

โป่งพองหลายตำแหน่งในผู้ป่วย 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.7 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะ DCI โดยการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ที่ละเอียดแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับ DCI โดยการวิเคราะห์ทีละปัจจัย (univariate analysis)

ปัจจัยที่ศึกษา	ผู้ที่มี DCI (total n=104) n (%)	ผู้ที่ไม่ได้ DCI (total n=87) n (%)	p-value
อายุ > 60 ปี	49 (47.1)	22 (25.3)	0.002
Hunt and Hess grade 3 or 4	82 (78.8)	20 (23.0)	<0.001
GCS (motor response of M4 or M5)	68 (65.4)	15 (17.2)	<0.001
WFNS Scale grade 4 or 5	65 (62.5)	16 (18.4)	<0.001
Modified Fisher grade 3 or 4	85 (81.7)	22 (25.3)	<0.001
มีเลือดออกในเนื้อสมอง	41 (39.4)	5 (5.7)	<0.001
มีการแตกของหลอดเลือดโป่งพองขณะผ่าตัด	17 (16.3)	9 (10.3)	0.228
Intraoperative vasospasm	11 (10.6)	1 (1.1)	0.007

GCS, Glasgow Coma Scale; WFNS, World Federation of Neurosurgical Societies

พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด DCI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุที่มากกว่า 60 ปี Hunt and Hess grading ระดับ 3 หรือ 4, Best motor response ของ Glasgow coma score ระดับ M4 หรือ M5, WFNS grading ระดับ 4 หรือ 5, Modified Fisher grading ระดับ 3 หรือ 4 และการมีเลือดออกในเนื้อสมองร่วมด้วย ปัจจัยดังกล่าวทั้งหมดนี้ได้ถูกนำมาวิเคราะห์พร้อมกัน

ทุกปัจจัย พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ DCI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ Hunt and Hess grading ระดับ 3 หรือ 4 (adjusted OR 6.1; 95% CI 2.8-13.3), Modified Fisher grading ระดับ 3 หรือ 4 (adjusted OR 6.2; 95% CI 2.8-13.5) และการมีเลือดออกในเนื้อสมองร่วมด้วย (adjusted OR 4.6; 95% CI 1.5-14.3) ดังแสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับ DCI โดยการวิเคราะห์หลายปัจจัยร่วมกัน (multivariate analysis)

ปัจจัยที่ศึกษา	Crude OR	95%CI	p-value	Adjusted OR	95%CI	p-value
Hunt and Hess grade 3 or 4	12.5	6.3-24.8	<0.001	6.1	2.8-13.3	<0.001
Modified Fisher grade 3 or 4	13.2	6.6-26.5	<0.001	6.2	2.8-13.5	<0.001
มีเลือดออกในเนื้อสมอง	10.7	4.0-28.6	<0.001	4.6	1.5-14.3	0.009

ในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ DCI ทั้งหมด 104 ราย มีผลการรักษาภายหลังการผ่าตัดที่ไม่ดี (unfavorable outcome) จำนวน 89 ราย คิดเป็นร้อยละ 85.6 ในขณะที่พบผู้ป่วยกลุ่มนี้ ที่ได้ผลการรักษาได้ดี (favorable outcome) เพียง 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.4 ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ (crude OR 58.6; 95% CI 23.6-145.6, $p < 0.001$) ในผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมด 191 ราย พบมีผู้ป่วยเสียชีวิต 35 ราย คิดเป็นร้อยละ 18.3 ในจำนวนดังกล่าวพบผู้ป่วยเสียชีวิตที่มีภาวะ DCI 34 ราย คิดเป็นร้อยละ 97.1 ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่าง DCI กับผลการรักษาหลังผ่าตัดหนีบหลอดเลือดสมองโป่งพองแตก

DCI	Unfavorable outcome Total n=97 n (%)	Favorable outcome n=94 n (%)	p-value	OR	95%CI	Death Total n=35 n (%)
ผู้ที่มี DCI	89 (91.8)	15 (16.0)	<0.001	58.6	23.6-145.6	34 (97)
ผู้ที่ไม่ได้มี DCI	8 (8.2)	79 (84.0)	-	-	-	1 (2.9)

อภิปรายผล

DCI เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นภายหลังการเกิด aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) ผู้ป่วยอาจจะมี หรือไม่มีภาวะหลอดเลือดสมองตีบ (vasospasm) ในทำนองเดียวกัน ในผู้ป่วยที่มี vasospasm ที่ได้รับการตรวจยืนยันโดยวิธีทางรังสีวิทยา เช่น การตรวจ transcranial doppler ultrasound, CTA, cerebral angiography มีไข้ทุกรายจะมีภาวะ DCI เกิดขึ้น ดังนั้น คำว่า DCI ซึ่งเป็นอาการแสดงของผู้ป่วยจึงมีความหมายครอบคลุมกว้างกว่าคำว่า vasospasm³⁻⁵ จากข้อมูลการศึกษาก่อนหน้านั้นพบว่าผู้ป่วย SAH มีหลอดเลือดสมองตีบที่วินิจฉัยจากการตรวจทางรังสีวิทยา (angiographic vasospasm) ประมาณร้อยละ 50-70 ในขณะที่ DCI พบได้น้อยกว่าคือ ประมาณร้อยละ 30-50 ของ SAH พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ DCI โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากเกิดขึ้น หรือร่วมกับ vasospasm แล้วผู้ป่วยจะมีโอกาสเสียชีวิต หรือมีโอกาสทุพพลภาพสูง³⁻⁵ จากข้อมูลดังกล่าวอาจกล่าวได้ว่าพยาธิสรีรวิทยาของการเกิด DCI ซึ่งปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน อาจเกิดจากกระบวนการที่ซับซ้อนกว่าการเกิด vasospasm การศึกษาในปัจจุบันเชื่อว่า การเกิด vasospasm สัมพันธ์กับปริมาณ SAH ที่หน้าตัว โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณ basal cistern¹ ซึ่งถ้ามี

ปริมาณเลือดบริเวณ basal cistern มากจะสัมพันธ์กับโอกาสที่จะมี vasospasm มากขึ้น¹⁴ ในปัจจุบันการประเมินลักษณะของ SAH นิยมใช้การประเมินของ Fisher หรือ Modified Fisher grading หากผู้ป่วยมีภาวะ vasospasm ในระยะแรกมากเพียงใด อาจส่งผลต่อระดับความรู้สึกรู้ตัวของผู้ป่วยในระยะแรกมากเช่นกัน ในทางเวชปฏิบัติมิได้ใช้การตรวจทางรังสีวิทยา เช่น cerebral angiogram เพื่อวินิจฉัย vasospasm ในผู้ป่วยทุกราย โดยทั่วไปนิยมใช้อาการทางคลินิก (symptomatic cerebral vasospasm) สำหรับประเมินและติดตามการเปลี่ยนแปลงของอาการดังกล่าวมากกว่า ซึ่งจากการศึกษาในปัจจุบันได้ใช้เครื่องมือหลายอย่างมาประเมิน หรือติดตามการเปลี่ยนแปลงของอาการทางระบบประสาท เช่น GSC, Hunt and Hess grading, และ WFNS grading

เมื่อพิจารณาประเด็นเกี่ยวกับระดับความรู้สึกรู้ตัวระยะแรกของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับการเกิด DCI พบว่ามีการประเมินด้วย Hunt and Hess ได้ระดับ 3 หรือ 4 เท่านั้นที่มีความสัมพันธ์กับภาวะ DCI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ GCS และ WFNS grading ไม่มีความสัมพันธ์ทางสถิติกับภาวะ DCI ทั้งนี้อาจเป็นได้จากรายละเอียดในการประเมินแต่ละอย่างมีข้อจำกัดที่แตกต่างกัน เช่น

GCS ประเมินเฉพาะระดับความรู้สึกตัวมิได้ประเมินอาการทางระบบประสาทด้านอื่น ได้แก่ focal neurological deficit, hemiparesis ในขณะที่การประเมินด้วย WFNS grading อาจมีข้อจำกัดในบางประการ เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ อาจไม่สามารถประเมิน verbal response ของผู้ป่วยได้ ทำให้ผลการประเมินอาจมีความคลาดเคลื่อน ต่างจากการประเมินด้วย Hunt and Hess grading ที่รายละเอียดของการประเมินประกอบด้วยทั้งการประเมินด้านระดับความรู้สึกตัว และอาการทางระบบประสาทด้านอื่นด้วย เช่น focal neurological deficit ซึ่งเหตุผลดังกล่าวอาจทำให้การประเมินด้วย Hunt and Hess grading กลายเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะ DCI

เมื่อพิจารณาประเด็นเกี่ยวกับลักษณะของ SAH ที่ปรากฏบนภาพ CT brain พบว่าการประเมินด้วย Modified Fisher grading ได้ระดับ 3 หรือ 4 มีความสัมพันธ์กับภาวะ DCI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลการศึกษานี้ให้ผลสอดคล้องกับผลการศึกษามาก่อน⁴ และเชื่อว่าลักษณะ SAH เป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดซึ่งสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ DCI

เมื่อพิจารณาประเด็นเกี่ยวกับเลือดออกในเนื้อสมองนอกเหนือจาก SAH พบว่าปัจจัยดังกล่าวมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับภาวะ DCI เนื่องจากการประเมินลักษณะของ SAH โดยการประเมินด้วย Modified Fisher grading นั้นมิได้กล่าวถึงรายละเอียดเกี่ยวกับการมีเลือดออกในเนื้อสมองร่วมด้วย ซึ่งในความเป็นจริงผู้วิจัยพบว่ามีผู้ป่วยจำนวนมากที่มีภาวะเลือดออกในเนื้อสมองร่วมกับการมี SAH ผู้วิจัยพบว่าหากพบลักษณะดังกล่าวร่วมด้วยผู้ป่วยมักจะมีภาวะ DCI เกิดขึ้น ซึ่งผลการศึกษานี้ให้ผลสอดคล้องกับงานวิจัยที่ศึกษาโดย Johannes Platz และคณะ⁷ เหตุผลที่เป็นเช่นนี้อาจ

เป็นได้จากการที่เลือดออกในเนื้อสมอง อาจทำให้เกิดพยาธิสภาพต่อเนื้อสมองบริเวณที่มีเลือดออกและบริเวณข้างเคียง โดยอาจทำให้ผู้ป่วยมีความดันในกะโหลกศีรษะสูงยิ่งขึ้น ผู้ป่วยจึงมีโอกาที่จะมีภาวะ DCI สูงขึ้นโดยพยาธิสรีรวิทยาของการเกิด DCI จากปัจจัยนี้อาจแตกต่างจากการเกิด DCI ที่สัมพันธ์โดยตรงกับ vasospasm ซึ่งเกี่ยวข้องกับ diffuse SAH

เมื่อพิจารณาประเด็นเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยที่มีภาวะ DCI กับอัตราการเสียชีวิต และผลการรักษาภายหลังการผ่าตัด การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ DCI มักจะมีโอกาสเสียชีวิตสูงกว่าและมักมีผลการรักษาที่ไม่ดี ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่มีมาก่อนหน้านี้เช่นเดียวกัน¹⁵

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study ข้อมูลผู้ป่วยได้จาก cohort data ที่มีการบันทึกไว้อย่างเป็นระบบ ดังนั้น ทำให้การศึกษานี้ได้ ข้อมูลที่สมบูรณ์ครบถ้วน แต่ในขณะเดียวกัน การศึกษานี้อาจมีข้อจำกัดในบางประการ เช่น การวินิจฉัยภาวะ DCI เป็น clinical interpretation ซึ่งอาจมีความแตกต่างกันในแต่ละผู้ประเมิน (interobserver variability) และยืนยันการวินิจฉัยภาวะนี้ด้วย CT brain เพียงอย่างเดียว มิได้ใช้การตรวจเสริมอย่างอื่น เช่น cerebral angiogram, CTA, MRA, และ transcranial doppler ultrasound เพื่อยืนยันการวินิจฉัยภาวะ DCI กับผู้ป่วยทุกราย และจากการศึกษานี้พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ DCI (case) มีจำนวนมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ DCI (control) อาจมีสาเหตุเนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาส่วนใหญ่เป็นผู้ที่มีระดับความรู้สึกตัว และอาการทางระบบประสาทในระยะเริ่มแรกไม่ดี (High-grade clinical presentation) ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ลักษณะของผู้ป่วยที่ศึกษา	ผู้ที่มี DCI	ผู้ที่ไม่ได้ DCI	p-value
จำนวน	104	87	
อายุเฉลี่ย±SD (ปี)	58.5±13.6	53.2±11.8	0.005
เพศหญิง, จำนวน (%)	81 (77.9)	56 (64.4)	0.039
โรคประจำตัว			
ความดันโลหิตสูง, จำนวน (%)	52 (50.0)	39 (44.8)	0.476
เบาหวาน, จำนวน (%)	11 (10.6)	7 (8.0)	0.551
ปัจจัยเสี่ยง			
สูบบุหรี่, จำนวน (%)	13 (12.5)	7 (8.0)	0.317
ดื่มสุรา, จำนวน (%)	12 (11.5)	7 (8.0)	0.422
Baseline clinical presentation			
ปวดศีรษะ, จำนวน (%)	36 (34.6)	66 (75.9)	-
หมดสติ, จำนวน (%)	52 (50.0)	14 (16.1)	-
แขนขาอ่อนแรง, จำนวน (%)	6 (5.8)	1 (1.1)	-
หนังตาตก, จำนวน (%)	0 (0)	3 (3.4)	-
ชักเกร็ง, จำนวน (%)	10 (9.6)	3 (3.6)	-
Hunt and Hess grade 3 or 4, จำนวน (%)	82 (78.8)	20 (23.0)	<0.001
GCS (M4 or M5), จำนวน (%)	68 (65.4)	15 (17.2)	<0.001
WFNS Scale grade 4 or 5, จำนวน (%)	65 (62.5)	16 (18.4)	<0.001
Modified Fisher grade 3 or 4, จำนวน (%)	85 (81.7)	22 (25.3)	<0.001

GCS, Glasgow Coma Scale; WFNS, World Federation of Neurosurgical Societies

สรุปผล

ภาวะ DCI ที่เกิดภายหลังการแตกของโรคหลอดเลือดสมองโป่งพองเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ ผู้ป่วยซึ่งมีภาวะดังกล่าวมีโอกาสได้ผลการรักษาที่ไม่ดี การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะ DCI ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีระดับความรู้สึกรุนแรง และอาการที่ประเมินระยะแรกโดย Hunt and Hess grading ได้ระดับ 3 หรือ 4 ลักษณะการกระจายของ SAH บนภาพ CT brain ประเมินโดย Modified Fisher grading ระดับ 3 หรือ 4 และผู้ป่วยที่มีเลือดออกในเนื้อสมองร่วมด้วย ถึงแม้ว่าปัจจัยดังกล่าวส่วนใหญ่เป็นปัจจัยที่ไม่อาจเปลี่ยนแปลง หรือแก้ไขได้ แต่ถ้าพิจารณาในด้านการกระจาย หรือลักษณะของ SAH และการมีเลือดออกในเนื้อสมองร่วมด้วย หากมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในประเด็นดังกล่าวในอนาคต อาจทำให้

ผลการรักษาผู้ป่วยที่มีเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นอะแรคนอยด์ที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมองโป่งพองแตกได้ผลดีขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยขอขอบพระคุณศูนย์วิจัยโรงพยาบาลสระบุรี ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการเข้าถึงฐานข้อมูลผู้ป่วยทางระบบคอมพิวเตอร์ และคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่สนับสนุนทุนวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Vivancos J, Gillo F, Frutos R, et al. Clinical management guidelines for subarachnoid haemorrhage. Diagnosis and treatment. Neurologia 2014;29:353-70.

2. D'Souza S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 2015;27:222-40.
3. Connolly ES, Jr. Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43:1711-37.
4. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke* 2001;32:2012-20.
5. Ko SB, Choi HA, Carpenter AM, et al. Quantitative analysis of hemorrhage volume for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2011;42:669-74.
6. Hijdra A, van Gijn J, Nagelkerke NJ, et al. Prediction of delayed cerebral ischemia, rebleeding, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1988;19:1250-6.
7. Platz J, Guresir E, Wagner M, et al. Increased risk of delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage patients with additional intracerebral hematoma. *J Neurosurg* 2017;126:504-10.
8. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1457.
9. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980;6:1-9.
10. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the Modified Fisher Scale. *Neurosurgery* 2006;59:21-7.
11. Saesue P. Operative outcome of ruptured saccular aneurysms of the anterior cerebral circulation at Siriraj Hospital: A personal series. *Siriraj Med J* 2002;54:263-70.
12. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480-4.
13. Srikaew S. Clinical outcomes after surgery of ruptured cerebral aneurysms at Saraburi regional hospital. *Region 5 Med J* 2014;8:155-62.
14. Inagawa T. Risk factors for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A review of the literature. *World Neurosurg* 2016;85:56-76.
15. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, et al. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007;38:2315-21.