

อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลกาฬสินธุ์ ปีงบประมาณ พ.ศ. 2564-2566

รัญจนา ธนานุวัฒน์ศักดิ์¹

บทคัดย่อ

การวิจัยแบบย้อนหลังจากเหตุไปหาผล (Retrospective cohort study) ครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่มีสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในโรงพยาบาลกาฬสินธุ์ ระหว่างปีงบประมาณ 2564 - 2566 โดยพรรณนาลักษณะผู้ป่วย วิเคราะห์ค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ของปัจจัยในการศึกษา ทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดโดย Chi square หรือ Fisher's exact test และ Student t-test หรือ Wilcoxon Rank Sum test วิเคราะห์ปัจจัยที่มีสัมพันธ์กับการเกิดภาวะดังกล่าว โดยวิเคราะห์แบบตัวแบบเชิงเส้นนัยทั่วไป (Generalized Linear Model, GLMs) พบว่า อุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเท่ากับร้อยละ 12.43 (95% CI: 8.49, 17.38) พบว่าปัจจัยที่มีสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ค่า WBC (ARR= 1.01, 95% CI: 1.01, 1.01) ค่า INR (ARR= 10.50, 95% CI: 2.07, 53.34) และ คะแนน NIHSS ที่สูงขึ้น (ARR= 1.07, 95% CI: 1.01, 1.14)

คำสำคัญ : โรคหลอดเลือดสมอง, เลือดออกในสมอง, ยาละลายลิ่มเลือด, ปัจจัยเสี่ยง

¹นายแพทย์ชำนาญการ โรงพยาบาลกาฬสินธุ์

*Corresponding Author; Ranjana Thananuwatsak , Email: buttercup_tik@yahoo.com

Received: October 31, 2024; Revised December 15, 2024; Accepted December 15, 2024

Incidence and Associated Factors of Intracerebral Hemorrhage Complication after Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator (rt-PA) in Kalasin Hospital, Fiscal year 2021–2023

Ranjana Thananuwsak¹

ABSTRACT

This retrospective cohort study investigated the incidence and factors associated with intracerebral hemorrhage complications after intravenous Recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) at Kalasin Hospital during the fiscal years 2021 to 2023. The study described patient characteristics, analyzed the correlation coefficients of the studied factors, and tested differences between groups with and without intracranial hemorrhage following thrombolytic therapy using the chi-square or Fisher's exact test, as well as the Student's t-test or Wilcoxon Rank Sum test. The study identified factors influencing the occurrence of this condition through generalized linear models (GLMs). The findings revealed that the incidence of intracranial hemorrhage after thrombolytic therapy in patients with stroke was 12.43% (95% CI: 8.49, 17.38). The study found that significant risk factors included elevated WBC count (ARR= 1.01, 95% CI: 1.01, 1.01), INR (ARR= 10.50, 95% CI: 2.07, 53.34), and higher NIHSS scores (ARR= 1.07, 95% CI: 1.01, 1.14).

Key word : stroke, intracranial hemorrhage, thrombolytic therapy, risk factors

¹Medical Doctor, Professional Level, Kalasin Hospital

บทนำ (Introduction)

โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) เป็นปัญหาใหญ่ทั่วโลก ข้อมูลองค์การอนามัยโลก ใน ค.ศ. 2019 พบว่า stroke เป็นสาเหตุการสูญเสียปีสุขภาวะ (DALYs) อันดับสามในประชากรทั่วโลกทุกกลุ่มอายุ¹ แต่เป็นอันดับ 1 ของไทย² ในปี พ.ศ. 2564 พบผู้ป่วย stroke ในประเทศไทย 303.03 ต่อแสนประชากร และกว่าร้อยละ 70 เป็นผู้ป่วยสมองขาดเลือด (ischemic stroke)³ ปี พ.ศ. 2566 พบผู้ป่วย stroke ในประเทศไทย จำนวน 163,823 ราย และจังหวัดกาฬสินธุ์ จำนวน 2,143 ราย⁴ Ischemic stroke ที่ไม่มีข้อห้ามจะได้รับยาละลายลิ่มเลือด (rtPA) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองดีแต่มีข้อระวังการเกิดเลือดออกบริเวณต่างๆ อาทิ สมองหรือทางเดินอาหารเป็นต้น ต้องสังเกตอาการใกล้ชิด 24 ชั่วโมงหลังรับยา⁵ ซึ่งพบอุบัติการณ์ในกลุ่มเชื้อชาติเอเชียตะวันออกและเชื้อชาติอื่นๆ ร้อยละ 15.00 และ 21.00⁶ ตามลำดับ อุตการณ์ในประเทศไทย ร้อยละ 11.40 ถึง 17.00⁷⁻⁸ ประเทศจีน ร้อยละ 10.50 ถึง 24.20⁹⁻¹⁰ และประเทศไทย ในเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑล ในภาคเหนือ จังหวัดเชียงใหม่และภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ร้อยละ 12.80¹¹ 21.25¹² 19.7¹³ และ 7.70¹⁴ ตามลำดับ

ปัจจัยเสี่ยงเลือดออกในสมองหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดในยุโรป คือ ค่า APTT สูงกว่า 30.31 และเกร็ดเลือดต่ำกว่า 185,000

platelets/mm³ อายุเกิน 80 ปี ได้รับยาละลายลิ่มเลือดล่าช้า มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่า 180 mg/dL ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure: SBP) สูงกว่า 180 mmHg. และเป็นคนเอเชีย¹⁵ ส่วนเอเชียมีการศึกษาในประเทศจีน พบว่าคืออายุที่มากขึ้นและการมี National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) ที่สูง หัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial Fibrillation: AF) ได้รับยาละลายลิ่มเลือดช้า ระดับน้ำตาลในเลือดสูง และสมองขาดเลือดเป็นบริเวณกว้าง⁹⁻¹⁰ ในประเทศไทยคือ โรคลิ้นหัวใจรั่ว การใช้ยา aspirin มี NIHSS สูงกว่า 20 คะแนน SBP สูงกว่า 140 mmHg. มีเกร็ดเลือดต่ำกว่า 250,000 platelets/mm³ อายุมากกว่า 65 ปี และน้ำตาลในเลือดสูงกว่า 200 mg/dL.¹¹⁻¹²

โรงพยาบาลกาฬสินธุ์เก็บข้อมูลผู้ป่วย stroke ที่ได้รับ rtPA อย่างเป็นระบบในปี พ.ศ. 2563 มีผู้ป่วย stroke เฉลี่ยปีละ 1,400 ราย ได้รับ rtPA เฉลี่ยปีละ 100 ราย มีเลือดออกในสมองเฉลี่ยปีละ 4 ราย ทั้งนี้อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วย stroke ในโรงพยาบาลกาฬสินธุ์มีเลือดออกในสมองยังไม่มีการศึกษาแน่ชัด

วัตถุประสงค์ (Objective)

1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA ในผู้ป่วย stroke โรงพยาบาลกาฬสินธุ์

2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA ในผู้ป่วย stroke โรงพยาบาลกาฬสินธุ์

วิธีดำเนินการวิจัย (Methodology)

การศึกษาแบบย้อนหลังจากเหตุไปหาผล (Retrospective cohort Study) ในประชากรผู้ป่วย stroke ที่รับการรักษาในโรงพยาบาลกาฬสินธุ์ ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2563 ถึง 30 กันยายน 2566 ทั้งสิ้น 233 ราย ซึ่งจะใช้เป็นกลุ่มตัวอย่างจำแนกเป็นกลุ่มที่ไม่มี และ มีเลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA ยืนยันจาก Computed Tomography (CT) scan เกณฑ์คัดเข้าคือผู้ป่วย stroke ที่ได้รับ rtPA และทำ CT scan หลังให้ยา คัดผู้ที่อายุต่ำกว่า 18 ปี ออก และใช้ค่าความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการตามค่ามาตรฐานห้องปฏิบัติการโรงพยาบาล ใช้แบบบันทึกข้อมูล 4 ส่วน คือ 1.) ข้อมูลทั่วไปผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว ค่าสัญญาณชีพ การนำส่งผู้ป่วยมา คะแนน NIHSS ก่อนได้รับ rtPA 2.) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ คือ ระดับน้ำตาลในเลือด (DTX) complete blood count (ค่า white blood cell count, ค่า hematocrit, ค่า platelet) ค่าการแข็งตัวของเลือด (ค่า Prothrombin Time (PT), ค่า Partial Thromboplastin Time (PTT), ค่า International Normalized Ratio (INR)

และผลการทำ CT scan ของผู้ป่วย 3.) เวลารักษาผู้ป่วย ประกอบไปด้วย door to needle time, door to laboratory time, door to CT scan time และ onset to needle time 4.) ผลหลังได้รับ rtPA ว่ามีเลือดออกในสมองหรือไม่ ตรวจสอบความตรงของเนื้อหา (Content validity) โดยนำแบบบันทึกข้อมูลที่ใช้ให้อายุรแพทย์ประสาท 3 ท่าน ได้แก่ พญ.ชาลินี พ่วงพูน รพ.นราธิวาสราชนครินทร์ พญ.ทิพภากร เมืองงาม รพ.สมิติเวชชลบุรี และ นพ.ปรมัต ศิริกันทรมาศ รพ.สมุทรสาคร ตรวจสอบและใช้การบันทึกข้อมูล แบบ double entry เพื่อความถูกต้องของข้อมูล รวบรวมรายชื่อของผู้ป่วยตามเกณฑ์คัดเข้า และบันทึกข้อมูลโดยกำหนดลำดับใหม่ให้ไม่สามารถย้อนกลับไปยังตัวตนผู้ป่วยได้ ในรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์ ข้อมูลจะถูกเก็บเป็นความลับ ไม่ระบุชื่อ ผลการวิจัยนำเสนอเป็นภาพรวมเฉพาะในงานทางวิชาการเท่านั้น

การทำวิจัยนี้ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากโรงพยาบาลกาฬสินธุ์ เอกสารรับรองเลขที่ COA No. 016/2024E (KLSH REC No.028/2024R) รับรองวันที่ 24 พฤษภาคม 2567

วิเคราะห์โดยโปรแกรมสำเร็จรูปคอมพิวเตอร์ ใช้สถิติเชิงพรรณนาอธิบายลักษณะผู้ป่วย เป็นร้อยละ ค่าเฉลี่ย (mean) ค่ามัธยฐาน (median) ค่าควอไทล์ที่ 1 (Q1) ค่าควอไทล์ที่ 3 (Q3) ทดสอบความแตกต่าง

ของกลุ่มที่มีและไม่มีเลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA โดย Chi square test หรือ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลแบ่งกลุ่ม ส่วนค่าเฉลี่ยใช้ student T test และค่ามัธยฐานใช้ Wilcoxon Rank Sum test ความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA วิเคราะห์แบบตัวแบบเชิงเส้นน้อยทั่วไป (generalized linear model, GLMs) แบบตัวแปรเดียว เลือกตัวแปรที่ค่า p value < 0.1 เพื่อวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร เสนอผลเป็น Risk Ratios (RRs), Adjusted Risk Ratios (ARR) และ 95% confidence interval (CI) โดยมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p -value น้อยกว่า 0.05

ผลการวิจัย (Result)

ผู้ป่วย stroke ที่ได้รับ rtPA ในโรงพยาบาลกาฬสินธุ์ ทั้งหมด 233 ราย ค่าเฉลี่ยอายุ 62.31 ปี (S.D.= 12.90) ค่ามัธยฐานอายุ 65 ปี (Q1= 54, Q3= 72) ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 63.95) มีน้ำหนักเกินเกณฑ์มาตรฐานคือ BMI ตั้งแต่ 23 กิโลกรัม/เมตร² (ร้อยละ 51.93) มีโรคประจำตัว (ร้อยละ 64.81) พบความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 41.63) เบาหวาน (ร้อยละ 25.75) และโรคหัวใจและหลอดเลือด (ร้อยละ 13.30) สูงสุดสามอันดับแรก ผู้ป่วยร้อยละ 14.22 และ 3.43 ใช้ยา aspirin และวาลาพาริน ตามลำดับ ผู้ป่วยทั้งหมดมีค่า SBP สูงกว่าปกติเล็กน้อย (Mean 147.51, S.D. 20.99)

แต่ค่า DBP และค่าสัญญาณชีพอื่นๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ พบภาวะ anemia ร้อยละ 41.20 ภาวะ leukocytosis ร้อยละ 23.61 มี prolong PT ร้อยละ 41.74 มี prolong PTT ร้อยละ 5.85 มี slower clotting time (INR>1.03) ร้อยละ 6.93 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลกาฬสินธุ์โดยการส่งตัวเข้ามา รับการรักษาต่อ (refer) ร้อยละ 61.21 พยาธิสภาพส่วนใหญ่เกิดที่สมองซีกขวา (ร้อยละ 62.75) และบริเวณ middle cerebral artery (MCA) ร้อยละ 48.04 ระยะเวลาเฉลี่ยของ door to needle time, door to lab time, door to CT time และ onset to needle time คือ 47.84 (S.D.= 17.07), 35.87 (S.D.= 16.52), 17.05 (S.D.= 28.17) และ 167.03 นาที (S.D.= 58.36) ตามลำดับ NIHSS แรกรับเฉลี่ยอยู่ที่ 9.46 (S.D.= 4.91) และมีความรุนแรงอยู่ที่ 8 (Q1=5, Q3= 13)

จากผู้ป่วยทั้งหมด 233 ราย พบ 29 ราย มีเลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA คิดเป็นอุบัติการณ์ ร้อยละ 12.43 (95% CI: 8.49, 17.38) (มีอาการ 12 ราย (ร้อยละ 5.19 (95% CI: 2.71, 8.90) ไม่มีอาการ 17 ราย (ร้อยละ 7.36 (95% CI: 4.35, 11.52) พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีเลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA คือกลุ่มที่มีเลือดออกมีค่าเฉลี่ย ($p= 0.017$) และมัธยฐานอายุ ($p= 0.019$) สูงกว่า NIHSS ในกลุ่มที่มีเลือดออก มีค่าเฉลี่ยสูงกว่า ($p= 0.008$)

พบค่าเฉลี่ย ($p < 0.001$) และค่ามัธยฐาน ($p < 0.001$) ของจำนวนเม็ดเลือดขาว ค่า PT และค่า INR ของกลุ่มที่มีเลือดออกสูงกว่า (ตารางที่ 1-2) พบความแตกต่างของการมีเลือดออกในกลุ่มที่มีปัจจัยและไม่มีปัจจัยต่างๆ คือ ในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุ 65 ปีขึ้นไป (ร้อยละ 17.07) พบการมีเลือดออกสูงกว่ากลุ่มที่อายุไม่เกิน 65 ปี (ร้อยละ 7.27) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง ที่มี NIHSS 16 คะแนนขึ้นไป (ร้อยละ 30.00) พบว่าเกิดเลือดออกในสมองสูงกว่ากลุ่มที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง ที่มี NIHSS

ไม่เกิน 16 คะแนน (ร้อยละ 9.45) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ leukocytosis (ร้อยละ 27.27) พบมีเลือดออกมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะดังกล่าว (ร้อยละ 7.87) เช่นเดียวกับกับผู้ป่วยที่มีภาวะ prolong PT (ร้อยละ 23.96) และมีภาวะ slower clotting time ที่ INR มากกว่า 1.1 (ร้อยละ 50.00) พบว่ามีการเลือดออกสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะดังกล่าว (ร้อยละ 3.73 และ ร้อยละ 9.77 ตามลำดับ) ดังตารางแสดงที่ 1,2

ตารางที่ 1 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและการวิเคราะห์ความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้ rtPA

p-value

ลักษณะทั่วไป	ผู้ป่วยจำแนกตามการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้			Risk ratio	
	กลุ่มที่มีเลือดออก (n=29)	กลุ่มที่ไม่มีเลือดออก (n=204)	p-value ^A	Crude RR (95%CI)	p-value ^B
เพศ : จำนวน (ร้อยละ)					
ชาย	17 (11.41)	132 (88.59)	0.523	Reference	
หญิง	12 (14.29)	72 (85.71)		1.25 (0.59, 2.62)	0.551
อายุ (ปี)					
Mean (S.D.)	67.66 (9.00)	61.55 (13.21)	0.017*	1.03 (1.00, 1.07)	0.026*
Median (Q1-Q3)	69.00 (64.00-74.00)	64.50 (54.00-71.50)	0.019*		
กลุ่มอายุ : จำนวน (ร้อยละ)					
น้อยกว่า 65 ปี	8 (7.27)	102 (92.73)	0.024*	Reference	
65 ปีขึ้นไป	21 (17.07)	102 (82.93)		2.34 (1.03, 5.29)	0.040*
BMI (กิโลกรัม/เมตร²)					
Mean (S.D.)	22.49 (5.10)	23.32 (3.98)	0.313	0.95 (0.87, 1.04)	0.342
Median (Q1-Q3)	21.88 (19.73-23.70)	23.41 (20.68-25.96)	0.113		
กลุ่มของ BMI : จำนวน (ร้อยละ)					
Normal weight	14 (16.87)	69 (83.13)		Reference	
Underweight	4 (13.79)	25 (86.21)	0.420 ^a	0.81 (0.26, 2.48)	0.723
Overweight	4 (7.69)	48 (92.31)		0.45 (0.15, 1.38)	0.166
Obese	7 (10.14)	62 (89.86)		0.60 (0.24, 1.49)	0.272
โรคประจำตัว : จำนวน (ร้อยละ)					
เบาหวาน :					
มี	6 (10.00)	54 (90.00)	0.505	0.75 (0.30, 1.84)	0.534
ไม่มี	23 (13.29)	150 (86.71)		Reference	

ลักษณะทั่วไป	ผู้ป่วยจำแนกตามการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้			Risk ratio	
	กลุ่มที่มีเลือดออก (n=29)	กลุ่มที่ไม่มีเลือดออก (n=204)	p-value ^A	Crude RR (95%CI)	p-value ^B
ความดันโลหิตสูง :					
มี	16 (16.49)	81 (83.51)	0.114	1.72 (0.83, 3.58)	0.144
ไม่มี	13 (9.56)	123 (90.44)		Reference	
โรคหัวใจและหลอดเลือด :					
มี	4 (12.90)	27 (87.10)	1.000 ^a	1.04 (0.36, 2.99)	0.938
ไม่มี	25 (12.38)	177 (87.62)		Reference	
Atrial Fibrillation (AF) :					
มี	4 (18.18)	18 (81.82)	0.492 ^a	1.53 (0.53, 4.40)	0.426
ไม่มี	25 (11.85)	186 (88.15)		Reference	
ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ :					
มี	3 (16.67)	15 (83.33)	0.476 ^a	1.37 (0.41, 4.55)	0.599
ไม่มี	26 (12.09)	189 (87.91)		Reference	
โรคประจำตัวอื่นๆ :					
มี	6 (18.75)	26 (81.25)	0.245	1.63 (0.66, 4.02)	0.281
ไม่มี	23 (11.44)	178 (88.56)		Reference	
ยาที่เพิ่มความเสี่ยงเลือดออก :					
จำนวน (ร้อยละ)					
Warfarin :					
ใช่	2 (25.00)	6 (75.00)	0.261 ^a	2.08 (0.49, 8.76)	0.317
ไม่ใช่	27 (12.00)	198 (88.00)		Reference	
Aspirin (1 missing) :					
ใช่	6 (18.18)	27 (81.82)	0.287	1.57 (0.64, 3.86)	0.323
ไม่ใช่	23 (11.56)	176 (88.44)		Reference	
สัญญาณชีพแรกรับ					
SBP (mmHg.)				1.00 (0.98, 1.01)	0.985
Mean (S.D.)	147.59 (24.04)	147.50 (20.59)	0.984		
Median (Q1-Q3)	150.00 (135.00-165.00)	146.00 (132.00-164.00)	0.813		
DBP (mmHg.)				1.01 (0.98, 1.03)	0.385
Mean (S.D.)	87.17 (16.55)	84.53 (14.07)	0.357		
Median (Q1-Q3)	90.00 (75.00-96.00)	84.00 (76.00-93.00)	0.325		
ค่าชีพจร (ครั้ง/นาที)				0.99 (0.97, 1.02)	0.898
Mean (S.D.)	82.10 (14.67)	82.49 (14.19)	0.891		
Median (Q1-Q3)	78.00 (70.00-90.00)	80.00 (72.00-90.50)	0.616		
อัตราการหายใจ (ครั้ง/นาที) (1 missing)				0.86 (0.65, 1.14)	0.314
Mean (S.D.)	19.36 (1.34)	19.67 (1.54)	0.313		
Median (Q1-Q3)	20.00 (18.00-20.00)	20.00 (20.00-20.00)	0.421		
อุณหภูมิร่างกาย (องศาเซลเซียส)				1.61 (0.83, 3.13)	0.154
Mean (S.D.)	36.89 (0.62)	36.78 (0.34)	0.130		
Median (Q1-Q3)	36.80 (36.50-37.00)	36.70 (36.60-37.00)	0.664		
NHSS (2 missing)				1.08 (1.01, 1.16)	0.015*
Mean (S.D.)	11.75 (6.37)	9.15 (4.60)	0.008*		
Median (Q1-Q3)	11.50 (6.00-16.50)	8.00 (5.00-12.00)	0.068		
กลุ่มของ NHSS (2 missing)					
อาการเล็กน้อย-ปานกลาง (NHSS 0-15)	19 (9.45)	182 (90.55)	0.001*	Reference	
อาการปานกลาง-รุนแรง (NHSS 16-42)	9 (30.00)	21 (70.00)		3.17 (1.43, 7.01)	0.004*

ลักษณะทั่วไป	ผู้ป่วยจำแนกตามการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้			Risk ratio	
	กลุ่มที่มีเลือดออก (n=29)	กลุ่มที่ไม่มีเลือดออก (n=204)	p-value ^A	Crude RR (95%CI)	p-value ^B
การนำส่งผู้ป่วยมาโรงพยาบาล					
(1 missing)					
การส่งตัวมารับการรักษา (refer)	20 (14.08)	122 (85.92)	0.419	1.40 (0.64, 3.09)	0.394
มาด้วยตนเองหรือนำส่งโดย EMS	9 (10.00)	81 (90.00)		Reference	
^A p-value จาก Pearson's chi-squared test			^B p-value จาก Fisher exact test		^B p-value

* Significance p-value < 0.05

ตารางที่ 2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและการวิเคราะห์ความสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้ tPA

ผลการตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ และระยะเวลาการดูแลผู้ป่วย	ผู้ป่วยจำแนกตามการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้ tPA			Risk ratio	
	มีเลือดออก (n=29)	ไม่มีเลือดออก (n=204)	p-value ^A	Crude RR (95%CI)	P-value ^B
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ					
DTX (mg%)				0.99 (0.99, 1.00)	0.592
Mean (S.D.)	141.41 (37.22)	147.93 (59.74)	0.569		
Median (Q1-Q3)	142.00 (112.00-156.00)	127.00 (107.00-174.50)	0.843		
Hematocrit (%)				0.96 (0.91, 1.02)	0.281
Mean (S.D.)	36.14 (7.52)	37.50 (5.74)	0.251		
Median (Q1-Q3)	37.00 (32.50-42.00)	38.10 (34.80-41.40)	0.442		
มีภาวะ anemia	14 (14.58)	82 (85.42)	0.408	1.33 (0.64, 2.75)	0.441
ไม่มีภาวะ anemia	15 (10.95)	122 (89.05)		Reference	
WBC (cell/mm³)				1.00 (1.00, 1.00) ^b	0.001*
Mean (S.D.)	11,276.21 (3,520.54)	8,829.46 (3,158.71)	<0.001*		
Median (Q1-Q3)	11,100.00 (8,400.00-13,900.00)	8,200.00 (6,450.00-10,600.00)	<0.001*		
มีภาวะ leukocytosis	15 (27.27)	40 (72.73)	<0.001*	3.46 (1.67, 7.18)	0.001*
ไม่มีภาวะ leukocytosis	14 (7.87)	164 (92.13)		Reference	
Platelet (10³ cell/mm³)				0.99 (0.99, 1.00)	0.703
Mean (S.D.)	255.62 (126.45)	263.13 (87.62)	0.685		
Median (Q1-Q3)	235.00 (170.00-287.00)	255.00 (204.00-300.50)	0.217		
มีภาวะ thrombocytopenia	3 (27.27)	8 (72.73)	0.144 ^a	2.32 (0.70, 7.69)	0.166
ไม่มีภาวะ thrombocytopenia	26 (11.71)	196 (88.29)		Reference	
PT (3 missing)				1.36 (1.19, 1.55)	<0.001*
Mean (S.D.)	14.44 (1.89)	12.91 (1.39)	<0.001*		
Median (Q1-Q3)	13.85 (13.15-15.10)	12.70 (12.30-13.50)	<0.001*		
มีภาวะ PT prolong	12 (36.36)	21 (63.64)	<0.001*	4.48 (2.19, 9.46)	<0.001*
ไม่มีภาวะ PT prolong	16 (8.12)	181 (91.88)		Reference	
PTT (28 missing)				1.03 (0.98, 1.08)	0.176
Mean (S.D.)	30.67 (5.29)	29.14 (5.13)	0.152		
Median (Q1-Q3)	29.30 (27.30-32.10)	28.40 (26.60-31.10)	0.177		

ผลการตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ และระยะเวลาการดูแลผู้ป่วย	ผู้ป่วยจำแนกตามการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้ rtPA			Risk ratio	
	มีเลือดออก (n=29)	ไม่มีเลือดออก (n=204)	p value ^A	Crude RR (95%CI)	P value ^B
มีภาวะ PTT prolong	4 (21.05)	15 (78.95)	0.287 ^a	1.28 (0.30, 5.43)	0.732
ไม่มีภาวะ PTT prolong	23 (12.37)	163 (87.63)		Reference	
INR (2 missing)				17.36 (3.97, 75.77)	<0.001*
Mean (S.D.)	1.05 (0.15)	0.95 (0.11)	<0.001*		
Median (Q1-Q3)	1.01 (0.95-1.11)	0.93 (0.89-0.98)	<0.001*		
มีภาวะ slower clotting time	13 (36.11)	23 (63.89)	<0.001*	4.40 (2.12, 9.15)	<0.001*
ไม่มีภาวะ slower clotting time	16 (8.21)	179 (91.79)		Reference	
ผล CT scan					
บริเวณเกิดพยาธิสภาพ					
(131 missing)					
ซีกซ้าย	9 (23.68)	29 (76.32)	0.424	0.72 (0.30, 1.75)	0.476
ซีกขวา	11 (17.19)	53 (82.81)			
ตำแหน่งพยาธิสภาพ					
(131 missing)					
MCA	10 (20.41)	39 (79.59)	0.845	1.08 (0.45, 2.59)	0.861
บริเวณอื่นๆ	10 (18.87)	43 (81.13)			
เวลาการดูแลผู้ป่วย (นาที)					
Door to needle time (1 missing)				0.98 (0.96, 1.00)	0.175
Mean (S.D.)	43.43 (14.69)	48.47 (18.03)	0.152		
Median (Q1-Q3)	45.00 (33.00-55.00)	46.00 (36.00-57.00)	0.270		
Door to lab time				1.01 (0.99, 1.02)	0.253
Mean (S.D.)	39.34 (23.43)	35.37 (15.30)	0.226		
Median (Q1-Q3)	39.00 (25.00-46.00)	33.00 (25.00-43.00)	0.340		
Door to CT time				1.00 (0.99, 1.01)	0.830
Mean (S.D.)	18.17 (17.91)	16.89 (29.37)	0.819		
Median (Q1-Q3)	13.00 (7.00-24.00)	11.50 (5.00-22.00)	0.514		
Onset to needle time				1.00 (0.99, 1.00)	0.540
(1 missing)					
Mean (S.D.)	173.66 (61.13)	166.08 (58.05)	0.514		
Median (Q1-Q3)	168.00 (145.00-211.00)	171.00 (125.00-206.00)	0.471		

^A p-value จาก Pearson's chi-squared test^a p-value จาก Fisher exact test^B p-value^b exact value 1.000145 (1.000063, 1.000228)

* Significance p-value < 0.05

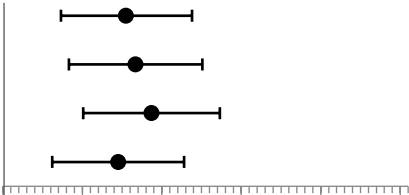
พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อายุ NIHSS แรกรับค่า WBC, PT, INR โดยอายุที่เพิ่มขึ้นทุกๆ

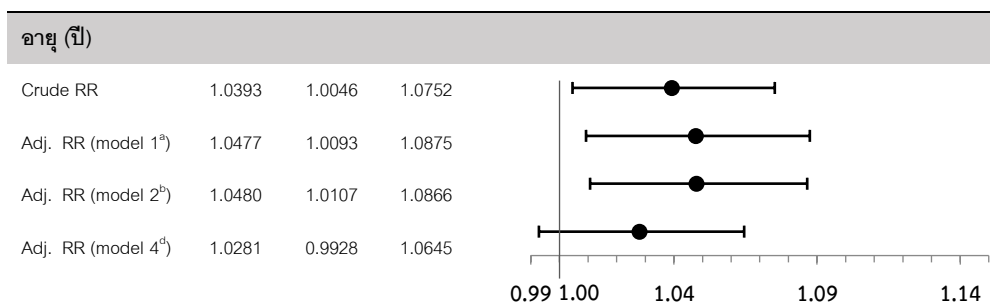
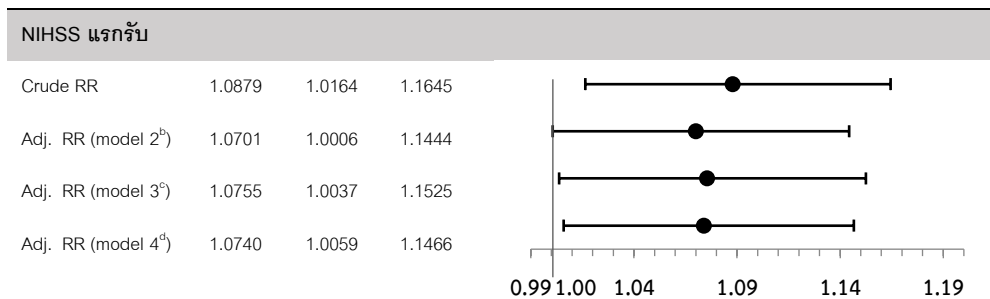
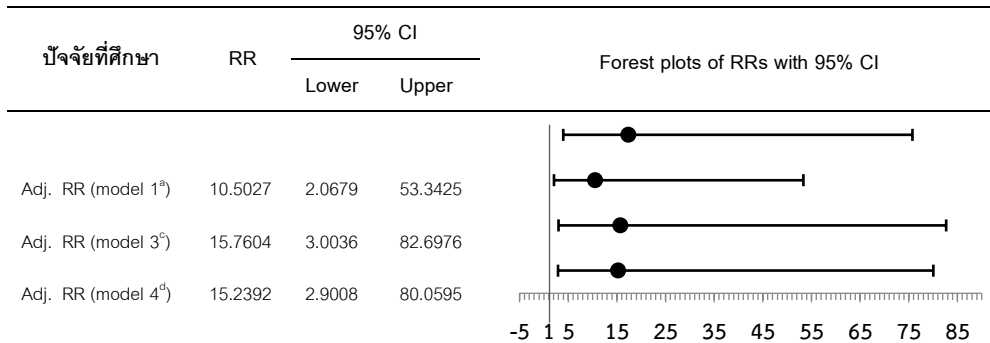
1 ปี เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA เป็น 1.03 เท่า (crude RR= 1.03, 95% CI: 1.01, 1.07) และกลุ่มผู้ป่วยที่อายุ 65 ปีขึ้นไปเสี่ยงต่อ

การเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA เป็น 2.34 เท่าของผู้ที่อายุไม่เกิน 65 ปี (crude RR= 2.34, 95% CI: 1.03, 5.29) NIHSS ที่เพิ่มขึ้นทุกๆ 1 คะแนน เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA เป็น 1.08 เท่า (crude RR= 1.03, 95% CI: 1.01, 1.16) และกลุ่มผู้ป่วยที่มี NIHSS 16 คะแนนขึ้นไปเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA เป็น 3.17 เท่าของกลุ่มผู้ป่วยที่มี NIHSS ไม่เกิน 15 คะแนน (crude RR=3.17, 95% CI: 1.43, 7.01) จำนวนเม็ดเลือดขาวที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับความเสี่ยงเลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA โดยกลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวมากกว่า 11,000 cell/mm³ เสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA เป็น 3.46 เท่าของกลุ่มที่มี

เม็ดเลือดขาวไม่เกินเกณฑ์ดังกล่าว (crude RR= 3.46, 95% CI: 1.67, 7.18) กลุ่มที่มีค่า PT สูงกว่า 14.3 วินาที และมีค่า INR สูงกว่า 1.03 เสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA สูงกว่ากลุ่มที่มีผลการแข็งตัวของเลือดไม่เกินเกณฑ์ดังกล่าวเป็น 4.48 เท่า (crude RR= 4.48, 95% CI: 2.19, 9.46) และ 4.40 เท่า (crude RR= 4.40, 95% CI: 2.12, 9.15) ตามลำดับ (ตารางที่ 1-2) การวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรพบค่า WBC, INR และ NIHSS ยังเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่า ARR ของ WBC และ NIHSS มีค่าสูงกว่า 1.00 เพียงเล็กน้อย ส่วนค่า ARR ของ INR อยู่ระหว่าง 10.50-17.36 (95%CI: 2.07-82.70) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆกับการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA จากผลการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร

ปัจจัยที่ศึกษา	RR	95% CI		Forest plots of RRs with 95% CI
		Lower	Upper	
WBC				
Crude RR	1.0001	1.0001	1.0002	
Adj. RR (model 1 ^a)	1.0002	1.0001	1.0002	
Adj. RR (model 2 ^b)	1.0002	1.0001	1.0003	
Adj. RR (model 3 ^c)	1.0001	1.0001	1.0002	
0.999991.000091.000191.000291.000391.00049				
INR				
Crude RR	17.3573	3.9763	75.7683	
Adj. RR (model 1 ^a)	10.5027	2.0679	53.3425	



ค่า PT สัมพันธ์กับค่า INR มาก (correlation coefficient = 0.71) จึงเลือกใช้เฉพาะค่า INR ในการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร

อภิปรายผลและสรุปผลการวิจัย

(Discussion and Conclusion)

อุบัติการณ์เลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA ร้อยละ 12.43 ซึ่งอยู่ในช่วงที่พบได้จากการศึกษาอื่นๆในประเทศไทย (ร้อยละ 1.7-21)¹⁹⁻²¹ ปัจจัยเสี่ยงคือ อายุที่มากขึ้น NIHSS ที่สูงขึ้น จำนวนเม็ดเลือดขาวที่สูงขึ้น ค่า PT และ INR ที่สูงขึ้น เมื่อวิเคราะห์

แบบหลายตัวแปรแล้วพบว่า ค่า WBC คะแนน NIHSS และค่า INR ยังมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การศึกษานี้ไม่ได้นำค่า PT มาวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรเนื่องจาก ค่า PT สัมพันธ์กับค่า INR ในระดับมาก จึงอนุมานว่า ผลของค่า PT เป็นไปในทิศทางเดียวกับค่า INR ค่า WBC ที่สูงขึ้นบ่งบอกภาวะที่มีการอักเสบเกิดขึ้นในร่างกายซึ่งสามารถ

กระตุ้นให้เกิดความเสียหายต่อ blood-brain barrier (BBB) ได้ เมื่อเกิดสมองขาดเลือด เม็ดเลือดขาวจะถูกเรียกไปยังบริเวณดังกล่าว และหลังสารที่กระตุ้นการอักเสบออกมา ส่งผลให้ BBB เสียหายได้²² และยังส่งผลให้ permeability ของ BBB สูงขึ้น ทำให้เส้นเลือดขยายตัวและเพิ่มโอกาสในการเกิดเลือดออกหลังได้รับ rtPA รวมทั้งการเกิด hemorrhagic transformation²³ อีกทั้งผู้ป่วยที่พบว่ามีความ WBC ที่สูงส่วนใหญ่มักมีโรคประจำตัวที่เป็น systemic diseases ซึ่งส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้มากกว่าผู้ที่มีความ WBC ปกติและไม่มีโรคประจำตัว²⁴ สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่าเม็ดเลือดขาวที่สูงขึ้นหรือมีภาวะ leukocytosis สัมพันธ์กับผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์ รวมถึงการมีเลือดออกในสมองหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด²⁴⁻²⁶ คะแนน NIHSS บอกถึงความรุนแรงของโรคโดยคะแนนที่สูงเป็นได้จากขนาดของบริเวณของสมองที่ขาดเลือดมีขนาดสอดคล้องกับผลของ WBC ที่กล่าวมาข้างต้นคือบริเวณที่ขาดเลือดมีขนาดใหญ่ขึ้นก็จะทำให้มีการอักเสบและเซลล์ที่กระตุ้นการอักเสบในบริเวณนั้นมากขึ้น ส่งผลต่อความเสียหายของ BBB และมีโอกาสเกิด hemorrhagic transformation มากขึ้น²⁷ มีการศึกษาพบว่า คะแนน NIHSS ที่สูงนั้นสัมพันธ์กับการมีโรคประจำตัวเดิมของผู้ป่วยที่อาจส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการให้ยาละลายลิ่มเลือด¹⁹ ค่า INR ที่สูง

กว่าปกติบ่งชี้การแข็งตัวของเลือดที่ซ้ำผิดปกติ ในผู้ป่วยที่มีค่า INR สูงเมื่อได้รับ rtPA ย่อมมีความเสี่ยงที่จะเกิดเลือดออกและหยุดได้ช้ากว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า INR ปกติ การศึกษาก่อนหน้านี้พบผู้ป่วย stroke ที่มีค่า INR สูงขึ้นมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA ถึง 4.10 เท่า²⁸ แม้การศึกษานี้จะไม่สามารถใช้ค่า WBC, INR และ คะแนน NIHSS แบบที่แบ่งกลุ่มเพื่อวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรได้จากข้อจำกัดของการวิเคราะห์ทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามผลของการวิเคราะห์ตัวแปรแบบแบ่งกลุ่มจากการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียวยังสามารถนำไปใช้ประโยชน์อย่างเป็นรูปธรรมที่ง่ายขึ้นได้ เนื่องจากการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรในรูปแบบของข้อมูลต่อเนื่องยังแสดงให้เห็นว่ายังคงสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นผู้ป่วย stroke ที่มีค่า WBC สูงกว่า $11,000 \text{ cell/mm}^3$ มี NIHSS มากกว่า 15 คะแนน และมีค่า INR ก่อนได้รับ rtPA มากกว่า 1.03 เป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA ที่ควรต้องได้รับการเฝ้าระวังเป็นพิเศษ

การศึกษานี้มีข้อจำกัดจากผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA มีจำนวนน้อยทำให้ไม่สามารถนำตัวแปรที่อาจเป็นตัวแปรกรวนเข้าไปปรับค่าในการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรได้อย่างครบถ้วน

และข้อจำกัดทางสถิติที่ทำให้ไม่สามารถใช้ตัวแปรแบบแบ่งกลุ่มเพื่อวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรได้ อย่างไรก็ตามผลของการศึกษานี้ยังสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่มีรูปแบบและประชากรที่ใกล้เคียงกัน

สรุปผลการศึกษาพบอุบัติการณ์ของเลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA ในโรงพยาบาลกาฬสินธุ์ ในปีงบประมาณ 2564-2566 ร้อยละ 12.43 ปัจจัยเสี่ยงคือมีเม็ดเลือดขาว (WBC) ที่สูงขึ้น (สูงกว่า $11,000 \text{ cell/mm}^3$) มีคะแนน NIHSS ที่สูงขึ้น (มากกว่า 15 คะแนน) และมีค่า INR ที่สูงขึ้น (มากกว่า 1.03)

ข้อเสนอแนะ

1. ผู้ป่วย stroke ที่พบเม็ดเลือดขาว (WBC) สูงกว่า $11,000 \text{ cell/mm}^3$ มีค่า INR มากกว่า 1.03 ซึ่งเป็นค่าที่เกินเกณฑ์ปกติของการรายงานผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลกาฬสินธุ์ และคะแนน NIHSS มากกว่า 15 คะแนน ควรได้รับการเฝ้าระวังการมีเลือดออกในสมองหลังได้รับ rtPA เป็นพิเศษหรือจัดรูปแบบ/แนวทางจำเพาะสำหรับผู้ป่วยกลุ่มข้างต้น
2. ในอนาคตควรมีการรวบรวมข้อมูลเพื่อวิเคราะห์อีกครั้ง เมื่อจำนวนผู้ป่วยมากขึ้นจนสามารถปรับค่าตัวแปรจนได้ดีขึ้นและสามารถวิเคราะห์หัตถ์แปรแบบแบ่งกลุ่มได้เพื่อการใช้ประโยชน์ที่ง่ายขึ้น

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement)

ขอขอบพระคุณโรงพยาบาลกาฬสินธุ์ที่เป็นสถานที่วิจัยและอนุญาตให้ใช้ข้อมูล และขอบพระคุณ พญ.ชาลินี พวงพูน และพญ.ทิพภากร เมืองงาม ที่ช่วยตรวจสอบเนื้อหาจนผลงานนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, Abbasi-Kangevari M, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet. 2020 Oct 17;396(10258):1204-22.
2. Healthdata.org [Internet]. Washington: Health research by location; Thailand [cited 2024 Feb 29]. Available from: <https://www.healthdata.org/research-analysis/health-by-location/profiles/thailand#main-content>
3. Tiamkao S, Ienghong K, Cheung LW, Celebi I, Suzuki T, Apiratwarakul K. Stroke Incidence, Rate of Thrombolytic Therapy, Mortality in Thailand from 2009 to 2021. Open Access Maced J Med Sci [Internet]. 2022 Jan. 16 [cited

- 2024 Feb. 29];10(E):110-5. Available from:<https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/8051>
4. Hdcservice.moph.go.th [Internet]. Nonthaburi: กลุ่มรายงานมาตรฐาน, ข้อมูลเพื่อตอบสนอง Service Plan สาขาโรคหัวใจ และหลอดเลือด, อัตราผู้ป่วยรายใหม่จากโรคหลอดเลือดสมอง cited 2024 Feb 29]. Available from: https://hdcservice.moph.go.th/hdc/reports/report.php?cat_id=39fd60c25235db479930db85a0e97dd3&id=b184366d9fa112292f8374184b21e1a8
 5. วิทยาลัยแพทยจุฬาราชมนตรีแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาและให้ยาละลายลิ่มเลือดสำหรับโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันภายนอกโรงพยาบาลและที่ห้องฉุกเฉินปี พ.ศ. 2563. กรุงเทพมหานคร; 2563.
 6. Honig A, Percy J, Sepehry AA, Gomez AG, Field TS, Benavente OR. Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke: A Quantitative Systematic Review. J Clin Med. 2022 Feb 22;11(5):1162.
 7. Wang R, Zeng J, Wang F, Zhuang X, Chen X, Miao J. Risk factors of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with rt-PA in acute cerebral infarction. QJM. 2019 May 1;112(5):323-6.
 8. Schurig J, Haeusler KG, Grittner U, Nolte CH, Fiebach JB, Audebert HJ, et al. Frequency of Hemorrhage on Follow Up Imaging in Stroke Patients Treated With rt-PA Depending on Clinical Course. Front Neurol. 2019;10:368.
 9. Liu L, Luo GQ, Liu Q, Yang ZY. Hemorrhagic risk factors after rt PA thrombolysis in acute cerebral infarction. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023 Jun;27(12):5542-51.
 10. Ge WQ, Chen J, Pan H, Chen F, Zhou CY. Analysis of Risk Factors Increased Hemorrhagic Transformation after Acute Ischemic Stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018 Dec;27(12):3587-90.
 11. Pengtong W, Aimyong N, Nilanont Y. Intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen Activator: The competing risks survival analysis. Interdiscip Neurosurg. 2023 Jun 1;32:101734.
 12. Lokesrawee T, Muengtawepong S, Patumanond J, Tiamkao S, Thamangraksat T, Phankhian P, et al. Prediction of Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: The Symptomatic Intracranial Hemorrhage Score. J

- Stroke Cerebrovasc Dis. 2017 Nov;26(11):2622-9.
13. Satumanatpan N, Tonpho W, Thiraratnanukulchai N, Chaichanamongkol P, Lekcharoen P, Thiankhaw K. Factors Associated with Unfavorable Functional Outcomes After Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Int J Gen Med*. 2022; 15:3363-73.
 14. Vorasoot N, Kasemsap N, Kongbunkiat K, Peansukwech U, Tiamkao S, Sawanyawisuth K. Impact of Hospital Level on Stroke Outcomes in the Thrombolytic Therapy Era in Northeast Thailand: A Retrospective Study. *Neurol Ther*. 2021 Dec;10(2):727-37.
 15. Maier B, Desilles JP, Mazighi M. Intracranial Hemorrhage After Reperfusion Therapies in Acute Ischemic Stroke Patients. *Front Neurol*. 2020;11:599908.
 16. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points [Internet]. 2022 [cited 2024 Oct 20]. Available from: https://europepmc.org/article/nbk/nbk541070#_article-35288_s5_.
 17. สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์. แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันสำหรับแพทย์ (Clinical Practice Guidelines for Ischemic Stroke) ฉบับสมบูรณ์ 2562 . กรุงเทพมหานคร; 2562.
 18. Zhuo Y, Qu Y, Wu J, Huang X, Yuan W, Lee J, et al. Estimation of stroke severity with National Institutes of Health Stroke Scale grading and retinal features: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Aug 6;100(31):e26846.
 19. Chompoochan W. Incidence and Risk Factors of Post Thrombolysis Intracranial Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke, Bueng Kan Hospital. *JPMAT [Internet]*. 2024 Oct 20 [cited 2024 Oct 20];12(1):82-99. Available from: <https://he01.tcithaijo.org/index.php/JPMAT/article/view/252306>
 20. limsuriyakan wasan, Lorwanich P. Factor related intracerebral hemorrhage of patients With acute ischemic stroke who receive rtPA at Ayutthaya hospital. *TUHI [Internet]*. 2024 Oct 20 [cited 2024 Oct 20];6(1):12-20. Available from: <https://he02.tcithaijo.org/index.php/TUHI/article/view/249063>
 21. Dhamasaroja PA, Muengtawepong S, Pattaraarchachai J, Dhamasaroja P. Intracerebral hemorrhage following intravenous thrombolysis in Thai patients with acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci*. 2012 Jun;19(6):799-803.

22. Okada T, Suzuki H, Travis ZD, Zhang JH. The Stroke-Induced Blood-Brain Barrier Disruption: Current Progress of Inspection Technique, Mechanism, and Therapeutic Target. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(12):1187-212.
23. Arba F, Rinaldi C, Caimano D, Vit F, Busto G, Fainardi E. Blood-Brain Barrier Disruption and Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020; 11:594613.
24. Altersberger VL, Enz LS, Sibolt G, Hametner C, Nannoni S, Heldner MR, et al. Thrombolysis in stroke patients with elevated inflammatory markers. *J Neurol*. 2022 Oct;269(10):5405-19.
25. Yu Z, Zheng J, Guo R, Ma L, You C, Li H. Prognostic impact of leukocytosis in intracerebral hemorrhage: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(28): e16281.
26. Xie J, Pang C, Yu H, Zhang W, Ren C, Deng B. Leukocyte indicators and variations predict worse outcomes after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2023 Mar;43(3):393-403.
27. Teekaput C, Thiankhaw K, Tanprawate S, Teekaput K, Chai-Adisaksopha C. Outcomes of asymptomatic recombinant tissue plasminogen activator associated intracranial hemorrhage. *PLoS One*. 2022;17(8):e0272257.
28. Ruecker M, Matosevic B, Willeit P, Kirchmayr M, Zangerle A, Knoflach M, et al. Subtherapeutic warfarin therapy entails an increased bleeding risk after stroke thrombolysis. *Neurology*. 2012 Jul 3;79(1):31-8

