

Barriers to delivery of tissue plasminogen activator for patients with acute ischemic stroke

Mojdehipanah H¹, Yazdi Z^{2,3*}, Nasiri MS¹, Azizlo Z⁴

- 1- Department of Neurology, Faculty of Neurology, University of Ghazvin, Ghazvin, I. R. Iran.
2- Social Determinants of Health Research Center, University of Ghazvin, Ghazvin, I. R. Iran.
3- Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, University of Ghazvin, Ghazvin, I. R. Iran.
4- University of Ghazvin, Ghazvin, I. R. Iran.

Received November 1, 2014; Accepted April 15, 2015

Abstract:

Background: Stroke is the third leading cause of death and the first leading cause of disability worldwide. The tissue plasminogen activator (TPA) is one of the few treatments for this condition, which is currently used at a limited number of medical centers in Iran. Since the TPA is not used in Qazvin City, Iran, this study aimed to determine the frequency of qualified recipients to receive the TPA and the preventive factors associated with the use of the drug at the Boo Ali Center (Qazvin, Iran).

Materials and Methods: In this case study, 100 patients with the acute cerebral ischemic attack admitted to Boo-Ali hospital were selected during a six-month period (March to September 2014). The patients were evaluated for receiving the TPA using a questionnaire and then the data were analyzed.

Results: Only 8% of the patients were qualified to receive the TPA. the main preventing factors in drug delivery with the highest rates were delay in visiting by a neurologist (75%), delay in referring the patients to the medical centers (67%), delay in preparing the clinical tests (46%), delay in visiting by an emergency department physician (39%), delay in preparing the CT scan result (36%), using the anti-platelets (35%), and anticoagulants (26%), respectively.

Conclusion: Due to several preventive factors in the delivery of the drug, only a limited percentage of the patients were qualified to receive the TPA. More studies are needed to identify the causes and obviate them.

Keywords: Cerebrovascular accidents, Tissue plasminogen activator, Inhibitory factors

* Corresponding Author.

Email: yazdizohreh@yahoo.com

Tel: 0098 28 333 59503

Fax: 0098 28 333 59503

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, June, 2015; Vol. 19, No 2, Pages 169-176

Please cite this article as: Mojdehipanah H, Yazdi Z, Nasiri MS, Azizlo Z. Barriers to delivery of tissue plasminogen activator for patients with acute ischemic stroke. *Feyz* 2015; 19(2): 169-76.

موانع دریافت فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی در بیماران مبتلا به سکته مغزی ایسکمیک

حسین مژدهی پناه^۱، زهره یزدی^{۲*}، محمد صیاد نصیری^۱، زهرا عزیزلو^۴

خلاصه:

سابقه و هدف: سکته مغزی سومین علت مرگ و اولین علت ناتوانی در جهان می‌باشد. فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی از درمان‌های معدود برای این بیماری است که در حال حاضر در تعداد اندکی از مراکز درمانی در کشور ما مورد استفاده قرار می‌گیرد. با توجه به عدم استفاده از این دارو در قزوین، این مطالعه به‌منظور تعیین فراوانی افراد مناسب برای دریافت این دارو و عوامل ممانعت‌کننده از این امر در بیمارستان بوعلی قزوین انجام گردید.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به روش گزارش موارد انجام گردید. تعداد ۱۰۰ بیمار که با سکته ایسکمیک مغزی در شش ماهه اول سال ۱۳۹۳ به اورژانس بیمارستان بوعلی مراجعه کرده بودند جهت بررسی وجود شرایط دریافت داروی فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی طبق اطلاعات پرسش‌نامه مورد مطالعه قرار گرفتند.

نتایج: بر اساس اطلاعات به‌دست آمده ۸ نفر (۸ درصد) از بیماران مراجعه‌کننده واجد شرایط دریافت فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی بودند. شایع‌ترین عامل ممانعت‌کننده در دریافت دارو مربوط به تاخیر در ویزیت نورولوژیست (۷۵ درصد) بود. مهم‌ترین عوامل بعدی ممانعت‌کننده از دریافت دارو، تاخیر بیماران در مراجعه به مراکز درمانی (۶۷ درصد)، تاخیر در آماده شدن آزمایشات (۴۶ درصد)، تاخیر در ویزیت پزشک اورژانس (۳۹ درصد)، تاخیر در آماده شدن سی تی اسکن (۳۶ درصد)، مصرف داروهای ضد پلاکت (۳۵ درصد)، و مصرف داروهای ضد انعقاد (۲۶ درصد) بودند.

نتیجه‌گیری: در مجموع می‌توان گفت به‌علت وجود عوامل بازدارنده متعدد، درصد کمی از بیماران واجد شرایط دریافت فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی بودند. مطالعات بیشتری جهت شناخت این عوامل و برطرف کردن آن‌ها نیاز است.

واژگان کلیدی: حوادث عروق مغزی، فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی (tPA)، عوامل بازدارنده

دو ماهه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره نوزدهم، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۳۹۴، صفحات ۱۷۶-۱۶۹

مقدمه

همواره بیماری‌های عروقی مغز نقش بسیار مهم و وسیعی در ناتوانی و مرگ و میر افراد بزرگسال در معرض خطر دارد و بار اجتماعی - اقتصادی و مشکلات بازتوانی را به‌همراه دارد. از لحاظ بالینی سکته مغزی همراه با انواع نقص‌ها شامل تغییراتی در سطح هوشیاری، اختلالات جسمی، حرکتی، شناختی، درکی، عملکرد زبانی، درد و مشکلات روحی مثل افسردگی (با شیوع ۱۴/۱ تا ۱۹/۳ درصد) است که این مسئله بهبودی و بازتوانی را کاهش داده و حتی ممکن است فرد را به‌سمت خودکشی بکشاند [۳]. سکته مغزی سندرومی است که با شروع حاد اختلالات نورولوژیک به‌مدت حداقل ۲۴ ساعت مشخص می‌شود و انعکاسی از گرفتاری موضعی سیستم عصبی مرکزی و در نتیجه اختلال در گردش خون مغز می‌باشد. به‌طور کلی دو استراتژی درمانی برای این بیماری وجود دارد که شامل خون‌رسانی مجدد مغزی (Reperfusion) و محافظت نوروینی است [۵،۴]. در حیوانات خون‌رسانی مجدد زمانی موثر بوده که ۳ ساعت یا اندکی طولانی‌تر بعد از ایسکمی ایجاد شده به انجام رسیده باشد [۶]. روش‌های محافظت (و یا ترمیم) نوروینی (مثل آنتاگونیست‌های کانال کلسیم و آنتی‌اکسیدان‌ها) نیز در بسیاری از مدل‌های حیوانی وقتی موثر بوده است که بعد از ۱۲ ساعت بعد از ایسکمی تجویز شده باشند

سکته مغزی شایع‌ترین علت ناتوانی و سومین علت مرگ و میر بعد از بیماری‌های قلبی و سرطان در جهان می‌باشد که علت قابل ملاحظه‌ای برای بار بیماری است. بنابر تخمین سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۰۸، ۵/۵ میلیون نفر در اثر سکته مغزی جان خود را از دست داده‌اند که ۲۰ درصد مربوط به جنوب آسیا بوده است [۲،۱]. تا قبل از این، بروز سکته مغزی در جوانان ۳ درصد بوده است که البته این گروه افراد زیر ۴۵ سال را شامل می‌شدند، ولی در حال حاضر می‌توان گفت این میزان به ۷ تا ۸ درصد در همین گروه سنی رسیده است.

^۱ استادیار، گروه اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین
^۲ دانشیار، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

^۳ دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین
^۴ پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

* نشانی نویسنده مسئول:

قزوین، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت

تلفن: ۰۲۸ ۳۳۳۵۹۵۰۳ | دورنویس: ۰۲۸ ۳۳۳۵۹۵۰۳

پست الکترونیک: yazdizohreh@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۳/۸/۱۰ | تاریخ پذیرش نهایی: ۹۴/۱/۲۶

پس از کنار گذاشتن افراد بالای ۸۰ سال و موارد سکتة شدید و دیابتی، نتایج خوبی از تزریق ۳ تا ۴/۵ ساعت پس از شروع سکتة به دست آمده است [۸]. برای استفاده از این درمان شرایطی نیاز است که در همه مراکز در دسترس نمی باشد و فراهم کردن آنها نیازمند همکاری همه جانبه ی بیمار، پرسنل درمانی و ارائه ی امکانات در مراکز درمانی می باشد که این شرایط در جدول شماره ۱ ذکر شده اند [۹،۸].

[۷]. مناسب ترین درمان معرفی شده برای سکتة حاد ایسکمیک مغزی استفاده از فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (tPA) شریانی و وریدی می باشد. فعال کننده ی پلاسمینوژن بافتی یک سرین پروتئاز با ژن مربوطه در کروموزوم ۸ (P۱۲) در انسان است و تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین را کاتالیزه می کند؛ این خاصیت علت توانایی آن در تجزیه ی لخته های حاوی فیبرین مانند لخته های موجود در ضایعات ترومبوتیک عروق مغزی است. در یک مطالعه

جدول شماره ۱- شرایط مورد نیاز جهت دریافت فعال کننده پلاسمینوژن بافتی

طول مدت سکتة مغزی کمتر از ۳ ساعت در برخی منابع کمتر از ۴/۵ ساعت	عدم وجود تروما به سر، سکتة مغزی یا سکتة قلبی در ۳ ماه گذشته
عدم وجود خونریزی گوارشی و یا ادراری در ۲۱ روز گذشته	عدم وجود خونریزی فعال و شواهدی از ترومای حاد
نداشتن جراحی ماژور در ۱۴ روز گذشته	نداشتن سابقه خونریزی داخل مغزی
عدم مصرف ضد انعقاد خوراکی	نبودن تشنج در شروع سکتة مغزی
نبودن علائم خونریزی ساب آراکنوئید	شواهدی از علائم پست ایکتال وجود نداشته باشد
فشار خون سیستولی > ۱۸۵	فشار خون دیاستولی > ۱۱۰
INR < 1/7	عدم استفاده از هپارین در ۴۸ ساعت قبل
PTT < 50	شمارش پلاکتی < ۱۰۰۰۰۰
گلوکز سرم > ۴۰۰ و < ۵۰	عدم وجود شواهدی از خونریزی داخل مغزی
NIHSS < ۲۵ یا NIHSS > ۲۵ نباشد	عدم وجود درگیری وسیع (۱/۳ نیمکره مغزی)

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

مواد و روش ها

این مطالعه مقطعی در شش ماهه اول سال ۱۳۹۳ در اورژانس بیمارستان بوعلی سینا قزوین انجام شد. در این مطالعه تمامی بیمارانی که با سکتة ایسکمیک مغزی مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند و افرادی که دچار سکتة هموراژیک مغزی بودند، از مطالعه خارج شدند. تعداد ۱۰۰ بیمار با سکتة ایسکمیک مغزی از نظر واجد شرایط بودن برای دریافت داروی tPA و رییدی بر اساس موارد ذکر شده در پرسشنامه بررسی شدند. در این پرسشنامه تمام فاکتورهای بالینی و آزمایشگاهی مورد نیاز برای تعیین وجود شرایط لازم تزریق tPA (ذکر شده در جدول شماره ۱) در نظر گرفته شده که با تعیین زمان ثبت آنها در پرونده بیمار وارد فرم گردید. جمع آوری اطلاعات و تکمیل پرسشنامه ها توسط یک نفر از کارورزان پزشکی انجام گردید. اطلاعات به دست آمده از پرسشنامه ها توسط نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۷ و با استفاده از روش های آماری توصیفی بررسی گردید.

نتایج

میانگین سن بیماران مراجعه کننده با سکتة ایسکمیک

در یک مطالعه علل دریافت tPA در تعدادی از بیماران مبتلا به سکتة حاد مغزی بررسی شده است؛ در این تحقیق فقط ۳ تا ۸/۵ درصد از افرادی که بالقوه کاندید دریافت tPA بودند این دارو را دریافت کرده بودند [۱۰]. به طور ایده آل باید بیش از ۴۰ درصد تمام بیماران با سکتة مغزی tPA را دریافت کنند [۱۰]. در مطالعه حاتم آبادی و همکاران نیز ۱۷۱ بیمار دچار سکتة مغزی بررسی شدند. علل عدم تزریق دارو در ۱۰۴ نفر (۷۰/۳ درصد) از دست دادن زمان طلایی، در ۳۱ نفر (۲۰/۹ درصد) وجود منع مصرف دارو، در ۸ نفر (۵/۴ درصد) نداشتن تخت مراقبت ویژه و در ۵ نفر (۳/۴ درصد) عدم استطاعت مالی بود. میانگین زمانی بین ورود بیمار به اورژانس تا ویزیت پزشک، انجام سی تی اسکن، مشاوره ی نورولوژی و تصمیم نهایی برای بیمار به ترتیب برابر ۱۱، ۱۱۲، ۲۱۱ و ۳۲۰ دقیقه به دست آمد [۱۱]. این مطالعه با هدف تعیین درصد افراد واجد شرایط برای دریافت tPA و رییدی در بیمارستان بوعلی شهر قزوین و بررسی عواملی که موجب تاخیر در روند ارجاع و ارزیابی بیماران و در نتیجه خارج شدن آنها از لیست دریافت کنندگان احتمالی دارو بوده، انجام شده است.

شونده و ۳۴ درصد بدون تغییر بوده است. جدول شماره ۲ فراوانی فاکتورهای خطر بروز خونریزی را در بیماران نشان می‌دهد. هیچ‌یک از بیماران سابقه جراحی مازور در ۲ هفته گذشته و علائمی از خونریزی مغزی و خونریزی فعال و ساب‌آراکنوئید نداشتند. جدول شماره ۳ سایر اطلاعات مربوط به شرایط مراجعه بیماران را نشان می‌دهد.

مغزی $6/6 \pm 4/6$ سال بود. ۷۷ درصد بیماران سابقه فشار خون، ۵۳ درصد دیابت و ۵۶ درصد سابقه بیماری ایسکمیک قلبی داشتند. علامت اولیه بروز سکته مغزی در این بیماران بدین صورت بوده است که ۸۰ درصد با همی‌پارزی، ۱۱ درصد با عدم تعادل، ۵ درصد با آفازی و ۴ درصد با سرگیجه مراجعه کرده بودند، که از این میان ۲۹ درصد علائم به صورت بهتر شونده، ۳۷ درصد بدتر

جدول شماره ۲- درصد فراوانی فاکتورهای خطر جهت خونریزی در بیماران مبتلا به سکته مغزی ایسکمیک مورد مطالعه

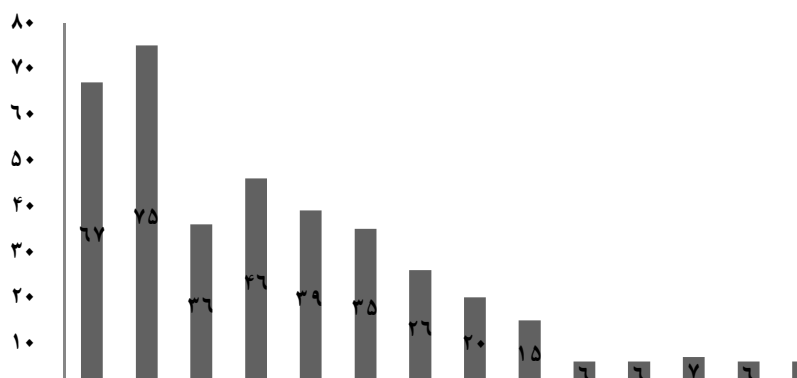
ریسک فاکتورها	تعداد (درصد فراوانی)
خونریزی گوارشی یا ادراری در ۲۱ روز گذشته	۶ (۶)
جراحی مازور در ۱۴ روز گذشته	صفر
سابقه تروما به سر، سکته قلبی یا مغزی در ۳ ماه گذشته	۶ (۶)
سابقه‌ی خونریزی مغزی	۵ (۵)
مصرف داروی ضد انعقاد	۲۶ (۲۶)
مصرف داروی ضد پلاکت	۳۵ (۳۵)
INR بیشتر از ۱/۷	۳ (۳)
PTT بیشتر از ۵۰	۶ (۶)
شمارش پلاکتی زیر ۱۰۰۰۰۰ ml	۷ (۷)
فشار خون سیستولی بیشتر از ۱۸۵ mmHg	۶ (۶)
فشار خون دیاستولی بیشتر از ۱۱۰ mmHg	۶ (۶)

جدول شماره ۳- توزیع فراوانی شرایط بیماران مبتلا به سکته مغزی ایسکمیک مورد مطالعه در هنگام مراجعه و بستری در اورژانس

شرایط بیماران در هنگام مراجعه به اورژانس	طبقه‌بندی متغیر	تعداد (درصد)
زمان مراجعه از هنگام شروع علائم	۰-۳	۳۳ (۳۳)
	۳-۶	۳۸ (۳۸)
	۶-۹	۹ (۹)
	بیشتر از ۹ ساعت	۲۲ (۲۲)
زمان ویزیت توسط پزشک اورژانس از هنگام بستری اورژانس	۰-۱	۶۱ (۶۱)
	۱-۲	۲۷ (۲۷)
	۲-۳ ساعت	۱۲ (۱۲)
زمان ویزیت توسط متخصص اعصاب از هنگام بستری اورژانس	۰-۳	۲۵ (۲۵)
	۳-۶	۱۸ (۱۸)
	۶-۹	۲۰ (۲۰)
	بیشتر از ۹ ساعت	۳۷ (۳۷)
زمان آماده شدن نتایج آزمایشات از هنگام بستری اورژانس	۰-۳	۵۴ (۵۴)
	۳-۶	۴۱ (۴۱)
	۶-۹	۲ (۲)
	بیشتر از ۹ ساعت	۳ (۳)
زمان آماده شدن نتایج سی‌تی اسکن از هنگام بستری اورژانس	۰-۳	۶۴ (۶۴)
	۳-۶	۱۸ (۱۸)
	۶-۹	۷ (۷)
	بیشتر از ۹ ساعت	۱۰ (۱۰)
درصد فراوانی بیماران با NIHSS مختلف	۰-۵	۳۳ (۳۳)
	۵-۱۰	۳۸ (۳۸)
	۱۰-۱۵	۱۵ (۱۵)
	۱۵-۲۰	۱۱ (۱۱)
	۲۰-۲۵	۳ (۳)

بیماران $\text{NIHSS} > 4$ یا $\text{NIHSS} < 25$ داشتند و ۲۰ درصد بیماران با درگیری ایسکمیک ۱/۳ نیمکره‌ی مغزی بودند. در نهایت ۸ درصد بیماران واجد شرایط دریافت tPA وریدی بودند. در نمودار شماره ۱ درصد فراوانی علت‌هایی که باعث عدم دریافت tPA بودند، به‌صورت اجمالی آورده شده است.

تنها ۴ درصد بیماران در صورتی‌که توسط نورولوژیست در ۳ ساعت اول ویزیت می‌شدندف واجد شرایط دریافت دارو بودند. هیچ‌کدام از بیماران مورد مطالعه شواهدی از تشنج و یا علائم پس از تشنج را در حین سکنه مغزی نداشته و گلوکز کمتر از ۵۰mg/dl و یا بیشتر از ۴۰۰mg/dl نداشتند. حدود ۱۵ درصد



نمودار شماره ۱- درصد فراوانی موارد ممانعت‌کننده دریافت فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی در بیماران بستری

A: تاخیر در مراجعه؛ B: تاخیر در ویزیت نورولوژیست؛ C: تاخیر در آماده شدن سی تی اسکن؛ D: تاخیر در آماده شدن آزمایشات؛ E: تاخیر در ویزیت بیماران توسط پزشک اورژانس؛ F: مصرف داروی ضد پلاکت؛ G: مصرف داروی ضد انعقاد؛ H: درگیری وسیع نیمکره مغز؛ I: $\text{NIHSS} < 4$ یا $\text{NIHSS} > 25$ ؛ J: سابقه تروما به سر، سکنه مغزی یا سکنه قلبی در ۳ ماه گذشته؛ K: $\text{PTT} > 50$ ؛ L: پلاکت < 100000 ؛ M: فشار خون سیستولی < 185 ؛ N: فشار خون دیاستولی < 110 ؛ O: سابقه‌ی خونریزی مغزی؛ P: خونریزی ادراری یا گوارشی در ۲۱ روز گذشته؛ Q: $\text{INR} > 1.7$

بحث

براساس نتایج به‌دست آمده در این مطالعه سن متوسط مراجعه‌کنندگان با سکنه ایسکمیک حاد ۶۴ سال بود که نزدیک به سن متوسط به‌دست آمده در پژوهش Grotta و همکارانش است که برابر با ۶۸ سال بوده است [۱۲]، در حالی‌که این عدد در مطالعه‌ی Saver و همکاران برابر با ۷۲ سال می‌باشد [۱۳]. این میزان در مطالعه حاتم‌آبادی و همکاران ۵۹/۷ سال بود [۱۱]. شایع‌ترین علامت مراجعه‌ی بیماران با سکنه‌ی ایسکمیک مغزی همی‌پارزی (۸۰ درصد) بوده است و بیشتر علائم بدترشونده (۳۷ درصد) و بدون تغییر (۳۴ درصد) که به‌نظر می‌رسد همین عوامل باعث شده است تا بیشتر بیماران مورد بررسی در ۶ ساعت اول بعد از بروز علائم به اورژانس مراجعه کنند. Katzan و همکاران ذکر کرده‌اند که ۱۵ درصد بیماران با سکنه ایسکمیک مغزی در بازه‌ی زمانی ۳ ساعت مراجعه کرده بودند، دلایل شایع ممانعت‌کننده از این امر نقص نورولوژیک خفیف و بهبود سریع علائم بوده است [۱۴]. در واقع می‌توان گفت هرچه علائم بیماری بارزتر و خطرناک‌تر باشد، باعث می‌شود بیمار سریع‌تر به بیمارستان و

مراکز درمانی مراجعه کند. با اینکه حدود ۱/۳ (۳۳ درصد) بیماران مطالعه حاضر در بازه زمانی ۳ ساعت مراجعه کرده‌اند، ولی بیشتر بیماران (۶۷ درصد) در بازه زمانی بیش از ۳ ساعت مراجعه کرده بودند؛ بنابراین تاخیر در مراجعه هم‌چنان به‌عنوان عامل مهم در ممانعت از دریافت دارو محسوب می‌شود. البته این تاخیر به دو علت مشکلات فرهنگی و عدم اطلاع از اهمیت موضوع که در بیشتر مطالعات نیز به آن اشاره شده است و یا به‌علت طولانی بودن مسیر جهت مراجعه به مراکز درمانی اتفاق می‌افتد. هم‌چنین، به‌علت اینکه مرکز بوعلی تنها مرکز سکنه مغزی در قزوین می‌باشد و با توجه به شرایط آب و هوایی و مسافت طولانی توابع این عامل نیز در تاخیر مراجعه اهمیت دارد. ۶۱ درصد بیماران در ۱ ساعت اول و ۳۹ درصد در بیش از ۱ ساعت پس از مراجعه توسط پزشک اورژانس ویزیت شده بودند؛ بنابراین می‌توان گفت تاخیر در ویزیت بیماران مراجعه‌کننده با سکنه‌ی حاد ایسکمیک مغزی توسط پزشک اورژانس جزو علل مهم ممانعت‌کننده از دریافت دارو می‌باشد. در این مطالعه تنها ۱/۴ نفر (۲۵ درصد) در ۳ ساعت اول پس از مراجعه توسط پزشک نورولوژیست ویزیت شده بودند،

و ۷۵ درصد در بازه زمانی بیش از ۳ ساعت ویزیت شدند. بنابراین با اینکه به نظر می‌رسد تاخیر در ویزیت توسط نورولوژیست می‌تواند مهمترین عامل در عدم دریافت دارو توسط بیماران باشد، ولی چون تنها ۴ درصد بیماران در صورتی که توسط نورولوژیست در بازه زمانی ۳ ساعت اول ویزیت می‌شدند، واجد شرایط دریافت دارو بودند، بنابراین تاخیر در مراجعه بیماران با سکتة ایسکمیک حاد مغزی هم‌چنان به‌عنوان مهمترین عامل بازدارنده در دریافت دارو می‌باشد. آزمایشات بیماران مراجعه‌کننده جهت بررسی قند خون، PTT و INR در ۵۴ درصد بیماران در ۳ ساعت اول پس از مراجعه آماده شده بود، که نشان‌گر این می‌باشد که تاخیر در آماده شدن آزمایشات نسبت به تاخیر ویزیت نورو-لوژیست و تاخیر در مراجعه به مراکز درمانی توسط خود بیمار از اهمیت کمتری در ممانعت از دریافت فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی برخوردار است، ولی هم‌چنان از جایگاه ویژه‌ای در عدم دریافت این دارو توسط بیماران با سکتة حاد مغزی برخوردار است؛ زیرا تقریباً در نیمی از بیماران آزمایشات اولیه در بازه‌ی زمانی بیش از ۳ ساعت آماده شده بود. سی‌تی اسکن اولیه بیماران جهت بررسی میزان ضایعه ایسکمیک، وجود و یا عدم وجود خونریزی داخل مغزی و آسیب مغزی قدیمی در ۶۴ درصد بیماران در بازه‌ی زمانی ۳ ساعت اول پس از مراجعه آماده شده بود؛ بنابراین تاخیر در آماده شدن سی‌تی اسکن در مقایسه با سایر عوامل مانند تاخیر در مراجعه بیماران، ویزیت نورولوژیست و آماده شدن آزمایشات در رتبه‌ی پایین‌تری قرار می‌گیرد و از اهمیت نسبتاً کمتری در ممانعت از دریافت فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی در بیماران مراجعه‌کننده با سکتة ایسکمیک مغزی برخوردار می‌باشد؛ این بدین معنا نیست که این امر قابل چشم‌پوشی می‌باشد و هم‌چنان جزو عوامل مهم در عدم دریافت دارو طبقه‌بندی می‌شود. در مطالعه‌ی حاتم‌آبادی و همکاران میانگین‌های زمانی بین ورود بیمار به اورژانس تا ویزیت پزشک، انجام سی‌تی اسکن، مشاوره نورولوژی و تصمیم‌نهایی برای بیمار به‌ترتیب برابر ۱۱، ۱۱۲، ۲۱۱ و ۳۲۰ دقیقه بوده است [۱۱]. این نکته قابل ذکر است که عواملی از قبیل تاخیر ویزیت توسط نورولوژیست و پزشک اورژانس، تاخیر در آماده شدن آزما-یشات و سی‌تی اسکن، در صورتی که تجویز این دارو در مرکز بوعلی انجام گیرد به راحتی قابل مداخله می‌باشند. دیگر نتایج این مطالعه نشان داد که ۳۳ درصد بیماران NIHSS بین ۵ تا ۳۸ درصد بیماران NIHSS بین ۵ تا ۱۰ داشتند؛ در واقع می‌توان گفت که بیشتر بیماران (۷۱ درصد) NIHSS بین ۰-۱۰ داشتند، این در حالی است که در پژوهش Saver و همکاران معیار NIHSS ثبت شده قبل از درمان در ۸۷/۷ درصد بیماران ۱۱ بوده

است [۱۳]. در مطالعه Grotta و همکارانش، ۱۵ درصد از تمام بیماران با ایسکمیک حاد مغزی قبل از درمان معیار NIHSS بررسی شده که 14 ± 6 بوده است و میزان NIHSS در افرادی که دچار مرگ‌ومیر بیمارستانی شده بودند (۱۵ درصد) برابر با 7 ± 7 بوده است [۱۲]. در نهایت حدود ۸ درصد بیماران واجد شرایط دریافت فعال‌کننده‌ی پلاسمینوژن بافتی بودند که این میزان تقریباً نزدیک به مطالعه‌ی Katzan و همکاران بوده است. بر طبق این مطالعه ۶/۹ درصد برای دریافت این دارو واجد شرایط شناخته شده‌اند [۱۴]؛ این در حالی است که این میزان کمتر از میزان به‌دست آمده در مطالعه Grotta و همکاران بوده است؛ بر اساس این مطالعه می‌توان tPA درمانی را در بیش از ۱۵ درصد بیماران با سکتة حاد مغزی تجویز کرد که معمولاً با ریسک پایین خونریزی مغزی علامت‌دار همراه است که این امر وابسته به آزمایش و سازمان‌دهی تیم‌های درمانی و تبعیت از راه‌کارهای منتشر شده است [۱۲]. در مطالعه‌ی Bambauere و همکاران نیز ذکر شده است که به‌طور ایده‌آل باید بیش از ۴۰ درصد تمام بیماران با سکتة مغزی tPA را دریافت کنند [۱۰]. در مطالعه‌ی حاتم‌آبادی و همکاران علل عدم تزریق دارو در ۱۰۴ نفر (۷۰/۳ درصد) از دست دادن زمان طلایی، در ۳۱ نفر (۲۰/۹ درصد) وجود منع مصرف دارو، در ۸ نفر (۵/۴ درصد) نداشتن تخت مراقبت ویژه و در ۵ نفر (۳/۴ درصد) عدم استطاعت مالی بود [۱۱]. براساس مطالعه حاضر در بین عوامل ممانعت‌کننده برای دریافت فعال‌کننده‌ی پلاسمینوژن تاخیر در ویزیت نورولوژیست با ۷۵ درصد بیشترین فراوانی را دارد و این در حالی است که ۴ درصد بیماران در صورت ویزیت نورو-لوژیست واجد شرایط دریافت دارو می‌شدند؛ در این صورت میزان واجد شرایط بودن جهت تزریق دارو از ۸ درصد به ۱۲ درصد می‌رسد که معادل افزایش ۵۰ درصد در میزان واجد شرایط بودن است؛ اگرچه این میزان قابل توجه است ولی به راحتی قابل تغییر و مداخله می‌باشد. این تاخیر ممکن است بدین علت باشد که در این مرکز تزریق فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی انجام نمی‌شود و بیماران به‌صورت غیر اورژانسی به اطلاع نورولوژیست می‌رسند. بنابراین، با توجه به اینکه تاخیر در مراجعه قابل مداخله و تغییر نمی‌باشد با میزان ۶۷ درصد هم‌چنان به‌عنوان مهمترین عامل ممانعت‌کننده در دریافت دارو مطرح می‌شود. تاخیر در آماده شدن آزمایشات با ۴۶ درصد و تاخیر در ویزیت پزشک اورژانس با ۳۹ درصد و تاخیر در آماده شدن سی‌تی اسکن با ۳۶ درصد به-ترتیب در رتبه‌های بعدی قرار می‌گیرند. همان‌طور که قبلاً ذکر شد تمامی این عوامل به‌جز تاخیر در مراجعه به‌راحتی قابل مداخله می‌باشند و در صورتی که این مرکز تزریق فعال‌کننده پلاسمینوژن

نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد که تاخیر در مراجعه به مراکز درمانی توسط بیماران مهمترین علت عدم دریافت فعال کننده پلاسمینوژن بافتی می باشد. همچنین، عوامل بازدارنده متعددی وجود دارند که سبب می شود درصد کمی از بیماران واجد شرایط دریافت فعال کننده پلاسمینوژن بافتی قرار گیرند. بنابراین، پیشنهاد می گردد اطلاع رسانی در مورد این بیماری و علائم شایع آن توسط پزشک و رابطین پزشک و رسانه های عمومی مانند مجلات و برنامه های تلویزیونی افزایش یابد. همچنین، آموزش لازم به پزشکان شاغل در مراکز بهداشتی درمانی جهت ارجاع هرچه سریع تر بیماران به مراکز درمانی ارائه شود و هماهنگی های لازم با آزمایشگاه ها و مراکز تصویر برداری بیمارستان جهت ارائه نتایج آزمایشات و سی تی اسکن این بیماران به صورت اورژانسی انجام شود. پیشنهاد می شود با توجه به اهمیت زمان در برخورد با بیماران مراجعه کننده با سکتی ایسکمیک حاد جهت دریافت این دارو، این بیماران به سرعت توسط پزشک اسکرین ویزیت شوند و به پزشک اورژانس معرفی گردند تا پزشک اورژانس آن ها را در کمترین زمان ممکن ویزیت نماید.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر حاصل پایان نامه دانشجویی پزشکی عمومی خانم دکتر زهره عزیزلو در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین می باشد. از کمیته پژوهشی این دانشکده و همچنین پرسنل بیمارستان بوعلی که در این تحقیق همکاری کرده اند، تقدیر و تشکر به عمل می آید.

References:

- [1] Dhamija RK, Mittal S, Bansal BC. Trends in Clinico- Epidemiological Correlates of stroke in Community. *J Indian Acad of Clinical Med* 2000; 5 (1): 27-31.
- [2] Khealani BA, Hameed B, Maapari UU. Stroke in Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2008; 58(7): 400-3.
- [3] Deguchi K, Miyazaki K, Tian F, Liu N, Liu W, Kawai H, et al. Modifying neurorepair and neuroregenerative factors with tPA and edaravone after transient middle cerebral artery occlusion in rat brain. *Brain Res* 2012; 1436: 168-77.
- [4] Kim JS. Stroke in Asia: A global disaster. *Int J Stroke* 2014; 9(7): 856-7.
- [5] Zhang W, Sato K, Hayashi T, Omori N, Nagano L, Horiuchi S, et al. Extension of ischemic therapeutic time window by a free radical scavenger, Edaravone, reperused with tPA in rat brain. *Neurol Res* 2004; 26(3): 342-8.
- [6] Brott T, Haley EC, Levy DE, Barsan WG, Reed RL, Olinger CP, et al. The Investigational Use of

بافتی را انجام دهد، تنها عاملی که قابلیت مداخله ندارد و به نظر می رسد بیشترین مشکل را در تزریق این دارو به بیماران ایجاد کند، تاخیر در مراجعه می باشد. مصرف داروی ضد پلاکت و ضد انعقاد نیز به ترتیب با ۳۵ و ۲۶ درصد جزو عوامل مهم در درجه ی بعدی محسوب می شوند. در این میان درگیری وسیع نیمکره های مغزی با میزان برابر ۲۰ درصد و $NIHSS > 25$ یا $NIHSS < 4$ با درصد فراوانی ۱۵ درصد نیز از اهمیت خاصی برخوردارند. در مطالعه ی حاتم آبادی و همکاران از علل عدم تزریق دارو در ۳۱ بیمار (۲۰/۹ درصد) وجود منع مصرف دارو بود [۱۱]. لازم به ذکر است که علت عدم دریافت فعال کننده ی بافتی یک عامل مولتی فاکتوریال و وابسته به عوامل متعددی است؛ بنابراین بیشتر بیماران چندین علت ممانعت کننده را همزمان باهم داشتند. در این میان عواملی که فرد را مستعد خونریزی می کنند مانند شمارش پلاکتی < 100000 با میزان ۷ درصد و پس از آن فشار خون سیستولی < 185 ، فشار خون دیاستولی < 110 ، سابقه ی تروما به سر و سکتی مغزی و سکتی قلبی، سابقه ی خونریزی ادراری یا گوارشی در ۲۱ روز گذشته، $PTT > 50$ هر کدام با ۶ درصد فراوانی، سابقه ی خونریزی مغزی با ۵ درصد و $INR > 1.7$ با ۳ درصد از اهمیت کمتری برخوردار بودند. برخی از عوامل مانند تشنج و علائم پس از آن، خونریزی ساب آراکنوئید، جراحی ماژور در ۱۴ روز گذشته، خونریزی فعال یا ترومای حاد، مصرف هپارین در ۴۸ ساعت گذشته و گلوکز غیرطبیعی سرم (< 400 یا > 50) به عنوان عامل بازدارنده نقشی نداشته (با فراوانی صفر) و بنابراین بررسی این عوامل نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

- tPA for Stroke. *Ann Emerg Med* 1988; 17(11): 1202-5.
- [7] Singh RB, Suh IL, Singh VP, Chaithiraphan S, Laothavorn P, Sy RG, et al. Hypertension and stroke in Asia: prevalence, control and strategies in developing countries for prevention. *J Hum Hypertens* 2000; 14 (10-11): 749-63.
 - [8] Boudreau DM, Guzauskas GF, Chen E, Lalla D, Tayama D, Fagan SC, et al. Cost-effectiveness of recombinant tissue-type plasminogen activator within 3 hours of acute ischemic stroke: current evidence. *Stroke* 2014; 45(10): 3032-9.
 - [9] Aldandashi S, Noor R, Wang CX, Uddin G, Shuaib A. Combination treatment with dipyridamole, aspirin, and tPA in an embolic model of stroke in rats. *Exp Neurol* 2007; 205(2): 563-8.
 - [10] Bambauer KZ, Johnston SC, Bambauer DE, Zivin JA. Reasons Why Few Patients with Acute Stroke Receive Tissue Plasminogen Activator. *Arch Neurol* 2006; 63(5): 661-4.

- [11] Hatamabadi HR, Mansourifar H, Asaradegan F, Shojae M. Barriers to On Time Delivery of Thrombolytic Therapy for Patients with Acute Stroke. *J Mazand Univ Med Sci* 2013; 23(102): 107-10. [in Persian]
- [12] Grotta JC, Burgin WC, El-Mitwalli A, Long M, Campbell M, Morgenstern LB, et al. Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator Therapy for Ischemic Stroke: Houston experience 1996-2000. *Arch Neurol* 2001; 58(12): 2009-13.

- [13] Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau MV, Pan W, et al. Time to Treatment With Intravenous Tissue Plasminogen Activator and Outcome From Acute Ischemic Stroke. *JAMA* 2013; 309(23): 2480-8.
- [14] Katzan IL, Furlan Aj, Lloyd Le, Frank JI, Harper DL, Hinchey Ja, et al. Use of Tissue-Type Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke: the Cleveland area experience. *JAMA* 2000; 283(9): 1151-8.