

صلاة الاضلاع



دانشگاه آزاد اسلامی  
واحد پزشکی تهران  
دانشکده پزشکی

پایان نامه برای دریافت درجه دکترا در حرفه ای پزشکی

## عنوان:

بررسی اثر بخشی داروی سربرولایزین در درمان  
بیماران سکته مغزی حاد ایسکمیک مراجعه کننده به بیمارستان بعثت  
در سال ۱۳۹۰

## استاد راهنما:

دکتر حسینعلی صالحی

## نگارش:

نگار کاوه

شماره پایان نامه : ۴۹۴۴

زمستان ۱۳۹۰



**Islamic Azad University**

**Tehran Medical Branch  
Faculty of medicine**

**Subject:**

**The Cerebrolysin efficacy in acute ischemic stroke  
at Besat Hospital in 1390**

**Supervised by:**

**Dr. Hosseinali Salehi**

**Written by:**

**Negar Kaveh**

**Winter 2012**

**NO. 4944**

امروز دعایت کردم  
و میدانم که خداوند دعایم را مستجاب می‌کند  
من از او ثروت و شهرت خواستم  
می‌دانم که تو اینها را نمی‌خواهی  
از او خواستم کنج‌هایی بفرستی  
بسیار ماندنی و پایدار  
از او خواستم پیوسته در کنار تو باشم  
در آغاز هر روز جدید  
از او خواستم پیوسته به تو سلامتی و برکت عطا کند  
از او برایت سعادت خواستم  
و اینها همه به خاطر عشق عظیم خودش بود  
که توانستم برایت دعا کنم

به پاس دستان گرمی که هرگز دستهای سردم را رها نکردند، این مجموعه را به پدر و مادر عزیزم تقدیم می‌کنم  
و از یگانه خواهرم و برادرهای عزیزم سپاسگزارم که همواره با قلبهای پر مهرشان گرمابخش وجودم بوده و هستند

تقدیر و تشکر از استاد بزرگوارم جناب آقای دکتر صالحی  
به پاس تعبیر عظیم و انسانی شان از کلمه اثار و از خودگذشتگی  
به پاس دلگرمی با ایشان که در این سردترین روز کاران بهترین پشتیبان است  
و به پاس همراهی و لطف بی دریغشان در این مسیر

## فهرست مطالب

عنوان	شماره صفحه
چکیده	۱
فصل اول: کلیات تحقیق	
۱-۱- مقدمه و بیان مساله	۳
۱-۱-۱- اهداف	۱۰
۱-۱-۲- سوالات	۱۰
۱-۱-۳- فرضیه ها	۱۱
فصل دوم: مروری بر ادبیات تحقیق و پیشینه تحقیق	
۱-۲-	۱۲
فصل سوم: روش اجرای تحقیق	
۱-۳-	۱۵
فصل چهارم: تجزیه و تحلیل داده ها	
۱-۴-	۱۹
فصل پنجم: بحث، نتیجه گیری و پیشنهادات	
۱-۵-	۲۳
منابع و مأخذ	۲۸

پیوست ها ..... ۳۲

چکیده انگلیسی ..... ۵۱

## فهرست جداول

عنوان	شماره صفحه
جدول ۱-۴ : جدول توزیع فراوانی نسبی و مطلق مورد و شاهد .....	۳۳
جدول ۲-۴ : جدول توزیع فراوانی نسبی و مطلق سن .....	۳۴
جدول ۳-۴ : جدول مقایسه میانگین سن در دو گروه مورد و شاهد .....	۳۵
جدول ۴-۴ : جدول مقایسه جنسیت در دو گروه مورد و شاهد .....	۳۶
جدول ۵-۴ : جدول توزیع فراوانی نسبی و مطلق زمان شروع درمان .....	۳۸
جدول ۶-۴ : جدول مقایسه میانگین زمان شروع درمان در دو گروه مورد و شاهد .....	۳۹
جدول ۷-۴ : جدول مقایسه میانگین NIHSS و Orogozo در اولین نوبت .....	۴۰
جدول ۸-۴ : جدول توزیع فراوانی نسبی و مطلق نمرات NIHSS در دو گروه .....	۴۱
جدول ۹-۴ : جدول توزیع فراوانی نسبی و مطلق نمرات Barthel در دو گروه .....	۴۲
جدول ۱۰-۴ : جدول توزیع فراوانی نسبی و مطلق نمرات mRS در دو گروه .....	۴۳
جدول ۱۱-۴ : جدول توزیع فراوانی نسبی و مطلق نمرات Orogozo Stroke Scale ...	۴۴
جدول ۱۲-۴ : جدول مقایسه میانگین نمرات NIHSS در دو گروه مورد و شاهد .....	۴۵
جدول ۱۳-۴ : جدول مقایسه میانگین تفاوت نمرات Barthel Index در دو گروه .....	۴۶
جدول ۱۴-۴ : جدول مقایسه میانگین تفاوت نمرات mRS در دو گروه .....	۴۷
جدول ۱۵-۴ : جدول مقایسه میانگین تفاوت نمرات Orogozo در دو گروه .....	۴۸
جدول ۱۶-۴ : جدول همبستگی زمان شروع درمان با تغییر اندکس ها دو گروه .....	۴۹



## فهرست نمودار ها

عنوان	شماره صفحه
نمودار ۱-۴ : نمودار توزیع فراوانی نسبی و مطلق مورد و شاهد .....	۳۳
نمودار ۲-۴ : نمودار توزیع فراوانی نسبی و مطلق سن .....	۳۴
نمودار ۳-۴ : نمودار توزیع فراوانی نسبی و مطلق جنسیت .....	۳۷
نمودار ۴-۴ : نمودار توزیع فراوانی نسبی و مطلق زمان شروع درمان .....	۳۸

## فهرست اشكال

۴ .....	شكل ۱-۱
۵ .....	شكل ۲-۱
۶ .....	شكل ۳-۱
۷ .....	شكل ۴-۱

پژوهشگر: نگار کاوه

استاد راهنما: دکتر حسینعلی صالحی

شماره پایان نامه: ۴۹۴۴

کد پایان نامه: ۱۳۶۱۰۱۰۱۸۹۲۱۲۰

## بررسی اثر بخشی داروی سربرولایزین در درمان بیماران سکته مغزی حاد ایسکمیک مراجعه کننده به بیمارستان بعثت در سال ۱۳۹۰

### چکیده:

مقدمه : سربرولایزین که يك فرآورده دارویی از نوروپپتید با وزن مولکولی پایین و آمینواسیدهای آزاد است، نشان داده شده که تاثیر بسزایی بر سمیت عصبي، مهار تشکیل رادیکال هاي آزاد، فعال سازي میکروگلیا و به علاوه فعالیت نوروتروفیک ، ایجاد جوانه نوروئي، بهبود عمر سلولي و تحريك نوروژنزه دنبال سکته مغزی دارد. ما بر آن شدیم تا اثر این دارو را در بیماران مبتلا به سکته مغزي حاد ایسکمیک بکار گرفته و نتایج آن را با گروه کنترل مقایسه نماییم.

مواد و روشها : مطالعه حاضر بصورت کارآزمایی بالینی تصادفی ( Ramdamised Blind Clinical Trial) بر روی ۸۹ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان بعثت در سال ۱۳۹۰ که برای ایشان تشخیص سکته حاد مغزي ایسکمیک مسجل شده بود انجام شد. بیماران بصورت تصادفی ساده (يك در میان) در یکی از گروه هاي مورد یا شاهد قرار می گرفتند. بیماران در گروه مورد به مدت ۷ روز ۵۰ ml سربرولایزین محلول در ۱۰۰ ml سرم درمان سالین (جمعا ۱۵۰ ml) را طی ۳۰ دقیقه بصورت انفوزیون وریدی دریافت می کردند برای بیماران گروه شاهد تنها ۱۵۰ ml نرمال سالین به این ترتیب انفوزیون می گردید. جهت بررسی پاسخ به درمان تمامی بیماران طی روزهای اول، ۳۰، ۹۰ بعد از شروع درمان توسط معیارهای NIHSS، mRS و Barthel Index و Orogozo مورد سنجش قرار گرفتند.

نتایج : یافته ها نشان دادند که میانگین نمرات در پایان ماه اول نسبت به روز اول در گروه مورد ۱/۶۸ افزوده شده و در گروه شاهد ۱۰/۹۵- کاسته شده بود. که این تفاوتها از

لحاظ آماری معنی دار بودند. (Pval: 0.00) همچنین مقایسه نمرات در پایان سه ماهه درمان نسبت به روز اول نیز معنی دار گزارش شد. (Pval: 0.00) یافته ها نشان داد که در پایان ماه سوم نسبت به روز اول ۱/۶۸ به نمره گروه مورد افزوده شد و ۱۳/۲۱- از نمره گروه شاهد کاسته شده بود.

بحث : در نهایت باید گفت داروی سربرولایزین در بیماران مبتلا به سکته مغزی حاد ایسکمیک کارآمد بوده و از شدت آسیب بافتی در این بیماران می کاهد. از سوی دیگر، احتمالاً می تواند ناتوانی بعدی ناشی از این بیماری را نیز کاهش دهد.

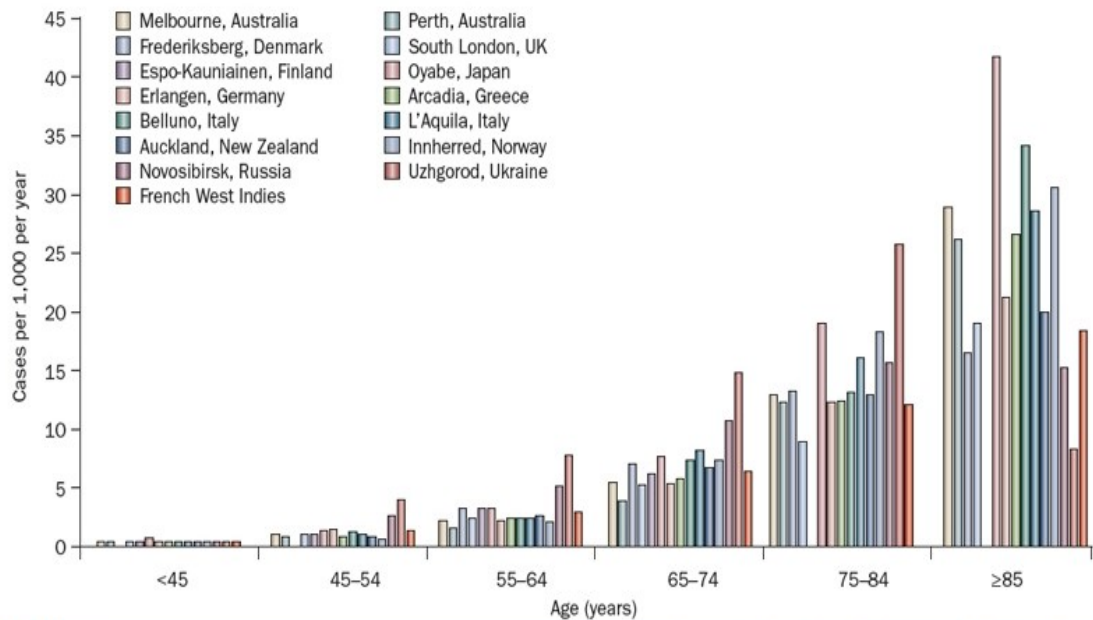
کلید واژه ها : سکته حاد مغزی ایسکمیک ، سربرولایزین ، ترومبولیتیک

# فصل اول

مقدمه و بیان مسأله

سکته مغزي همچنان به عنوان يك مشکل عمده سلامت عمومي پابرجاست و در اغلب کشورها در میان ۴ علت اصلي مرگ و مير جاي مي گيرد و مسئول بخش بزرگي از بار سنگين اختلالات عصبي مي باشد. در ايالات متحده ، سالانه حدود ۴/۷ ميليون، شيوع سکتة مغزي است و تقريباً ۷۸۰۰۰۰ مورد سکتة مغزي جديد(بروز) يا سکتة مجدد رخ مي دهد.(۱)

(شکل ۱-۱)



Medscape

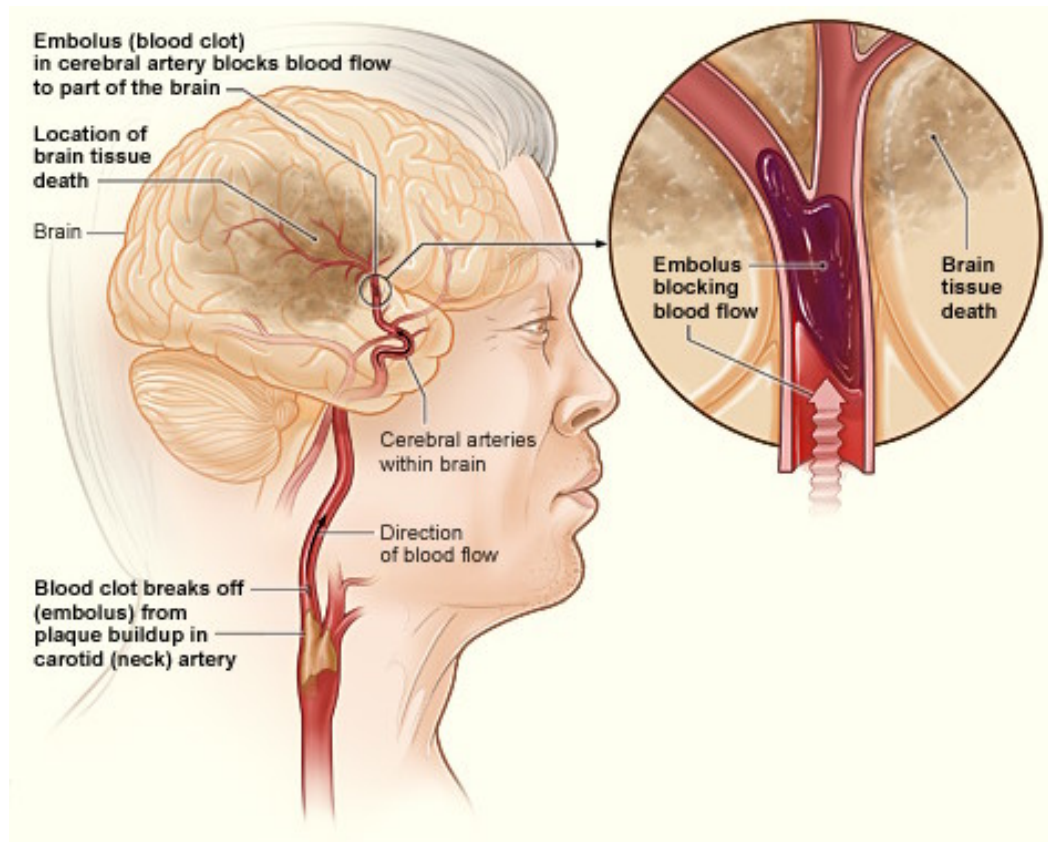
Source: Nat Rev Neurol © 2010 Nature Publishing Group

شکل ۱-۱

به گزارش روابط عمومي وزارت بهداشت ، درمان و آموزش پزشكي ايران، ۳/۳۹ درصد مرگ هاي کشور ناشي از بيماري هاي قلبي عروقي است که از اين میان، سکتة مغزي ۳/۹ درصد را به خود اختصاص مي دهد (۲) ، حدود ۸۰٪ از سکتة هاي مغزي به علت ايسکمي مي باشند که علل عمده آن به ترتيب زير هستند :

کاهش بحرانی جريان خون به مغز  
ضايعات منتشر آترواسکلروز  
بيماري عروق کوچک

کاهش بحرانی جریان خون به مغز اغلب در نتیجه انسداد ترومبولیک یا آمبولیک شریان های خون رساننده (حمایت کننده) ایجاد میشود. (شکل ۲-۱)

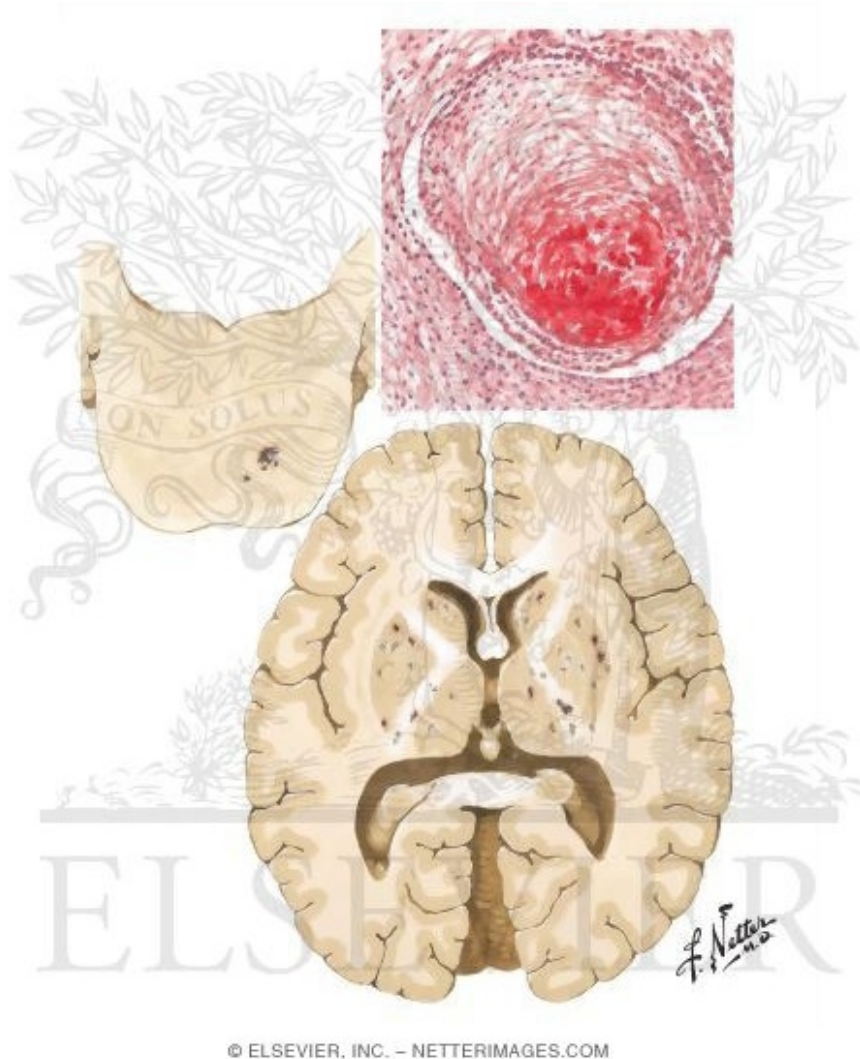


شکل ۲-۱

ضایعات منتشر آترواسکلروز در مکانیسم های جبرانی در منطقه مرزی اختلال ایجاد می کنند و بیماری عروق کوچک منجر به ایجاد اینفارکت های حفره ای در ساختمان های عمقی مغز می شود. (شکل ۳-۱)

در تمام این انواع سکته مغزی ایسکمیک یک کاهش ناگهانی جریان خون منطقه ای مسئول اختلال عملکردی است که یک آبخار از مکانیسم های پاتوفیزیولوژیک را فعال کرده و منجر به آسیب بافتی می شود. وقتی جریان خون از حد آستانه پایین تر برود، عملکرد عصبی فوراً

آسیب می بیند اما در صورتی که جریان خون طی مدت زمان کوتاهی دوباره برقرار شود، قابل بهبود است (۳)



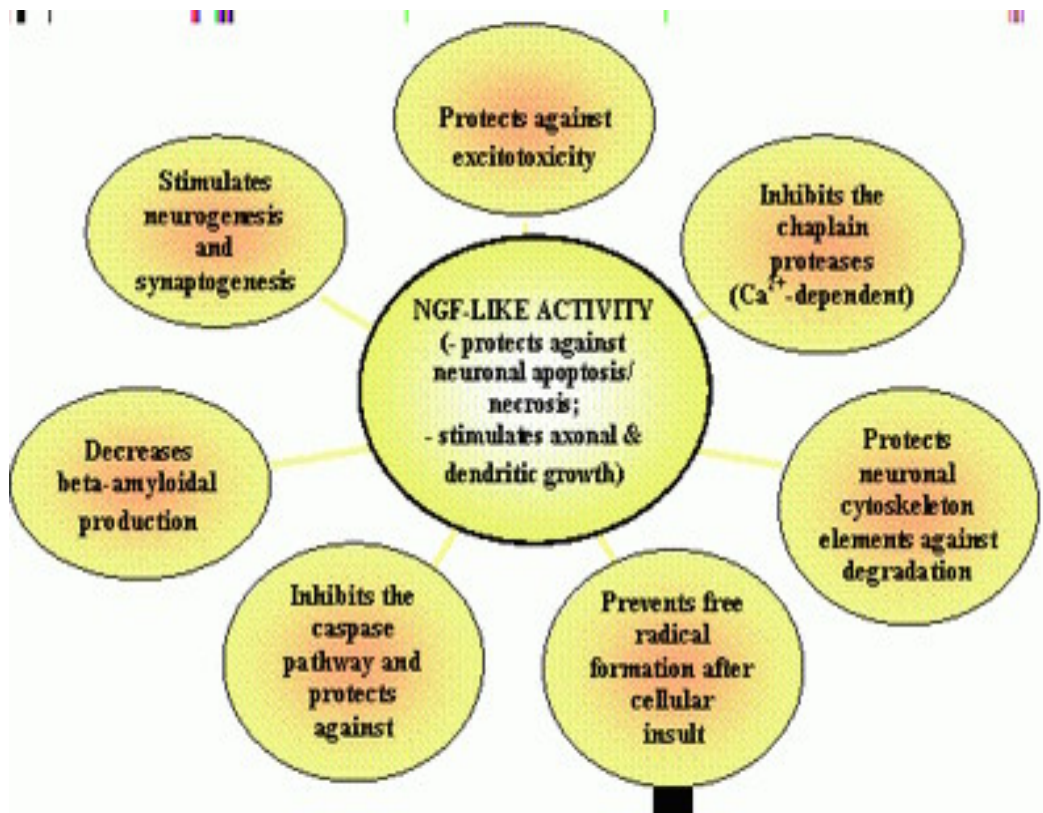
شکل ۱-۳

موثرترین و تنها درمان تأیید شده تا به امروز، برقراری مجدد جریان خون است که از طریق ترومبولیز در ساعت های اول بعد از حمله بدست می آید. استفاده داخل وریدی از فعال کننده نوترکیب پلاسمینوژن بافتی در بهبود نتایج بعد از سکته موثر است (۴,۵) اما استفاده گسترده از این استراتژی به دلایلی، محدود می باشد از جمله: محدودیت زمان طلایی شروع مصرف (۴/۳-۵ ساعت) افزایش ریسک خونریزی مغزی علامت دار و معیارهای خروج



مربوط به آن. بنابراین يك نیاز ضروري براي مداخلات درماني اي که در دوره زماني طولاني تري روي مکانيسم هاي بيوشيميايي و مولکولي موثر بر پیشرفت آسیب ایسکمیک اثر مي گذارند، احساس مي شود.

سربرولایزین که يك فرآورده دارويي از نوروپپتید با وزن مولکولي پايين (<10kda) و آمینواسيدهاي آزاد با منشا خوكي است، نشان داده شده است که محتويات نوروپروتکتیو آن بر روي سمیت عصبي، مهار تشکیل رادیکال هاي آزاد، فعال سازي میکروگلیا و به علاوه فعاليت نوروتروفیک، ایجاد جوانه نوروني، بهبود عمر سلولي و تحريك نورونزنتاثير بسزایی دارد. (شکل ۴-۱)



شکل ۴-۱

رویکرد چند عاملی در مدل هاي آزمایشگاهی ایسکمی، در کاهش حجم انفارکتوس بعد از انسداد شریان مغزي میانی و پیشرفت، بهبود و افزایش نورونز در جیروس هاي دندانیه اي موفق بود (۷)

بنابراین این دارو باید جایگاهی در استراتژی های درمان جامع سکتة مغزی ایسکمیک داشته باشد که ترکیبی از عملکرد حاد برای کاهش سایز انفارکتوس به همراه فعالیت حیات بخش جهت کمک به بازسازی و بهبود نتایج عملکردی نهایی است. با در نظر گرفتن این ویژگی های سربرولایزین و با توجه به اینکه ایمنی داروی سربرولایزین تا ۵۰ میلی لیتر، همچنین تحمل پذیری آن تأیید شده است. (۸) ما بر آن شدید تا این درمان را در بیماران مبتلا به سکتة مغزی حاد ایسکمیک واجد شرایط بکار گیریم، با این امید که نتایج این تحقیق، گامی مثبت در جهت درمان و بهبود کیفیت زندگی این بیماران باشد.

## تعريف واژه ها:

- سكته مغزي حاد: (Acute stroke) مجموعه اي از شرايط پاتولوژيك كه با کاهش يا از دست رفتن ناگهاني عملکرد عصبي به علت ايسكمي مغزي يا خونريزي داخل جمجمه اي مشخص مي شود. سكته مغزي از روي چگونگي نكروز بافتي از جمله موقعيت آناتوميك ، درگيري عروقي ، اتولوژي ، سن فرد درگير و طبيعت خونريزي دهنده يا غير خونريزي دهنده تقسيم بندي مي شود.

- ايسكمي مغزي: (Brain Ischemia) کاهش موضعي جريان خون به بافت مغز به علت انسداد شريان يا کاهش جريان خون سيستميك ، ايسكمي طول كشيده با انفاركتوس مغز در ارتباط است.

- عوامل محافظت كننده عصبي : (Neuroprotective agents) داروهائي كه تمايل دارند مانع آسيب به مغز يا طناب عصبي ناشي از ايسكمي، سكته مغزي ، تشنج يا تروما شوند. برخي از آنها بايد قبل از واقعه تجويز شوند. اما بقيه ممكن است چند ساعت بعد موثر باشند. آنها با مكانيسم هاي مختلفي عمل مي كنند، اما اغلب بصورت مستقيم يا غير مستقيم ضايعه توليد شده توسط آمينو اسيدهاي درون زاد تحريكي را به حداقل مي رسانند.

- سربرولايزين: (Cerebrolysin) تركيب دارويي حاصل از هيدروليز مغز خوك محتوي آمينو اسيدها، و پپتيد هاي كوچك.

#### اهداف:

- تعیین توزیع فراوانی نسبی و مطلق سن در دو گروه در جامعه مورد مطالعه.
- تعیین توزیع فراوانی نسبی و مطلق جنسیت در دو گروه در جامعه مورد مطالعه.
- تعیین توزیع فراوانی نسبی و مطلق مدت زمان شروع درمان در دو گروه در جامعه مورد مطالعه.
- تعیین توزیع فراوانی نسبی و نمره NIHSS در دو گروه در جامعه مورد مطالعه در بدو مراجعه.
- تعیین توزیع فراوانی نسبی و نمره Orgogozo در دو گروه در جامعه مورد مطالعه در بدو مراجعه.
- مقایسه تغییر نمرات اندکسهای تعیین شده پس از یکماه و سه ماه از تاریخ شروع درمان در دو گروه.
- بررسی تأثیر زمان شروع درمان از شروع علایم بر پاسخ به درمان و تغییر اندکسها در گروه مورد.

#### سوالات:

- آیا درمان با سربرولایزین تأثیری بر بهبود بیشتر علایم پس از سکته مغزی دارد؟
- آیا درمان با سربرولایزین تأثیری بر بهبود زودتر علایم پس از سکته مغزی دارد؟
- آیا فاصله میان شروع علایم تا شروع درمان تأثیری در بهبود نتایج درمان دارد؟