

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

NGÔ DŨNG

**NGHIÊN CỨU SỰ BIẾN ĐỔI NỒNG ĐỘ ADH HUYẾT THANH
VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NẶNG Ở BỆNH NHÂN
CHẤN THƯƠNG SỌ NÃO KÍN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2018

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

NGÔ DŨNG

**NGHIÊN CỨU SỰ BIẾN ĐỔI NỒNG ĐỘ ADH HUYẾT THANH
VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NẶNG Ở BỆNH NHÂN
CHẤN THƯƠNG SỌ NÃO KÍN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Chuyên ngành: NỘI TIẾT

Mã số: 62.72.01.45

**Người hướng dẫn khoa học
PGS.TS. NGUYỄN THỊ NHẬN
GS.TS. HOÀNG KHÁNH**

HUẾ - 2018

Lời Cảm Ơn

Để hoàn thành luận án này tôi xin tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến

Ban giám đốc Bệnh viện Trung ương Huế, Ban giám hiệu trường Đại học Y – Dược Huế đã tạo điều kiện cho tôi học tập, nghiên cứu.

Ban chủ nhiệm khoa Gây mê – Hồi sức A, Ban chủ nhiệm khoa Gây mê – Hồi sức B, Ban chủ nhiệm khoa Hóa sinh, Ban chủ nhiệm khoa Hồi sức – Cấp cứu, Ban chủ nhiệm khoa Ngoại thần kinh, Phòng Kế hoạch tổng hợp Bệnh viện Trung ương Huế, Ban chủ nhiệm khoa X Quang, Ban chủ nhiệm bộ môn Nội, Phòng đào tạo sau đại học Trường Đại học Y – Dược Huế, Đã tạo điều kiện cho tôi học tập, nghiên cứu khoa học và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành biết ơn Giáo sư - Tiến sĩ Phạm Như Hiệp, Giám đốc Bệnh viện Trung ương Huế – Người thầy thuốc nhân dân đã tạo điều kiện cho tôi học tập, nghiên cứu khoa học và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành biết ơn Phó giáo sư – Tiến sĩ Nguyễn Thị Nhạn, người cô mẫu mực đã hướng dẫn trực tiếp, nhiệt tình dạy dỗ, giúp đỡ tôi rất tận tình để học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành biết ơn Giáo sư – Tiến sĩ Hoàng Khánh nguyên trưởng phòng đào tạo Trường Đại học Y – Dược Huế, đã trực tiếp tận tình dạy dỗ, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn quý thầy cô trong bộ môn nội, quý anh chị em đồng nghiệp bạn bè, đã thường xuyên động viên chia sẻ cùng tôi những lúc khó khăn.

Tôi xin chân thành cảm ơn cán bộ – viên chức khoa Gây mê – Hồi sức A, B, khoa Hóa sinh, khoa Hồi sức – Cấp cứu, khoa Ngoại thần kinh, Trung tâm huyết học truyền máu Bệnh viện Trung ương Huế đã giúp tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án

Xin chân thành cảm ơn các bệnh nhân, các người tình nguyện đã cho tôi lấy mẫu nghiệm để nghiên cứu, hoàn thành luận án này.

Tôi luôn ghi nhớ sự quan tâm và thương yêu của các anh chị em tôi để tôi có điều kiện thực hiện đề tài này.

Tôi không bao giờ quên những tình cảm, sự chăm sóc, động viên, an ủi và chia sẻ những khó khăn của vợ và hai con tôi trong quá trình thực hiện luận án.

Trên bước đường của ngày hôm nay con xin kính dâng lên Mẹ và hương hồn Cha, những người sinh thành, nuôi dạy, hết mực yêu thương và kỳ vọng vào con.

Huế, ngày tháng năm 2018

Ngô Dũng

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu nghiên cứu trong luận án là trung thực và chưa từng công bố trong bất kỳ công trình nghiên cứu nào khác. Nếu có gì sai sót tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm.

Tác giả luận án

Ngô Dũng

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ADH	: Antidiuretic hormone/Hormon chống lợi niệu
ADH1	: Antidiuretic hormone 1/Hormon chống lợi niệu khi vào viện.
ADH3	: Antidiuretic hormone 3/Hormon chống lợi niệu ngày thứ 3 sau chấn thương sọ não.
ACTH	: Adrenocorticotropic Hormone/Hormon vỏ thượng thận
ALSN	: Áp lực sọ não
ALTT	: Áp lực thẩm thấu
ANP	: Atrial natriuretic peptide/Peptid lợi niệu nhĩ
AQP	: Aquaporin/Kênh trao đổi nước
AVP	: Arginin vasopressin
BNP	: Brain natriuretic peptide/Peptid lợi niệu não
cAMP	: Cyclic Adenosine Monophosphate
CLMN	: Cung lượng máu não
CSWS	: Cerebral salt wasting syndrome/Hội chứng mất muối do não.
CT	: Computerized Tomography/Chụp cắt lớp vi tính
CTSN	: Chấn thương sọ não
CVP	: Central venous pressure/Áp lực tĩnh mạch trung tâm.
DI	: Diabetes Insipidus/Đái tháo nhạt.
DMC	: Dưới màng cứng.
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GCS	: Glasgow Coma Scale/Thang điểm hôn mê Glasgow.
GDP	: Guanosyl Diphosphate
GH	: Growth Hormone/Hormon tăng trưởng.
GTP	: Guanosyl triphosphate
ICU	: Intensive care unit/Đơn vị hồi sức tích cực.

MRI	: Magnetic resonance imaging/Hình ảnh cộng hưởng từ.
NMC	: Ngoài màng cứng.
PaCO ₂	: Partial pressure of carbon dioxide in arterial blood/Áp lực riêng phần CO ₂ trong máu động mạch.
SAH	: Subarachnoid hemorrhage/Xuất huyết dưới nhện.
SaO ₂	: Arterial oxygen saturation/Độ bão hòa oxy động mạch.
SIADH	: Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone/Hội chứng tiết ADH không thích hợp.
TNGT	: Tai nạn giao thông.
V1aR	: Vasopressin receptor 1a/Thụ thể Vasopressin 1a

MỤC LỤC

Trang phụ bì

Lời cảm ơn

Lời cam đoan

Danh mục các chữ viết tắt

Mục lục

Danh mục các bảng, biểu đồ

Danh mục các hình

Danh mục các sơ đồ

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Chấn thương sọ não kín và các yếu tố nặng.....	3
1.1.1. Định nghĩa, dịch tễ học	3
1.1.2. Điểm Glasgow và điểm Marshall trong CTSN kín.....	3
1.1.3. Tổn thương não trên cắt lớp vi tính sọ não	4
1.1.4. Các yếu tố nặng gây tổn thương não thứ phát trong chấn thương sọ não kín.....	6
1.1.5. Hình ảnh phù não trên chụp cắt lớp vi tính sọ não.....	10
1.2. Tổng quan về ADH	11
1.2.1. Nguồn gốc và cấu trúc ADH.....	11
1.2.2. Cơ chế tác dụng của ADH.....	12
1.2.3. Điều hòa bài tiết ADH.....	15
1.3. Tổng quan về biến đổi nồng độ ADH huyết thanh trong chấn thương sọ não kín....	16
1.3.1. Chấn thương sọ não và các vị trí tổn thương tuyến yên	16
1.3.2. Sinh lý bệnh của ADH trong chấn thương sọ não kín	18
1.4. Nghiên cứu trong và ngoài nước liên quan đến đề tài	30
1.4.1. Nghiên cứu ngoài nước	30
1.4.2. Nghiên cứu trong nước.....	33

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	34
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	34
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm bệnh và nhóm chứng	34
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	35
2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ ra khỏi nghiên cứu	35
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	36
2.2.2. Quy trình nghiên cứu	37
2.2.3. Các biến số nghiên cứu chung	38
2.2.4. Các biến số nghiên cứu chính	41
2.3. Phương pháp xử lý số liệu.....	50
2.3.1. Xử lý số liệu	50
2.3.2. Phân tích số liệu	50
2.4. Đạo đức trong nghiên cứu.....	53
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	55
3.1. Đặc điểm chung các nhóm nghiên cứu	55
3.2. Một số yếu tố nặng ở bệnh nhân CTSN kín.....	57
3.3. Nồng độ ADH huyết thanh trong các nhóm nghiên cứu.....	60
3.4. Liên quan nồng độ ADH huyết thanh và một số yếu tố nặng ở bệnh nhân CTSN kín	67
3.5. Biến đổi nồng độ ADH huyết thanh và giá trị dự báo tiên lượng nặng ở bệnh nhân CTSN kín.....	73
Chương 4. BÀN LUẬN	85
4.1. Một số yếu tố nặng trong chấn thương sọ não kín.....	85
4.1.1. Điểm Glasgow và điểm Marshall.....	85
4.1.2. Tổn thương não, di lệch đường giữa và độ nặng trong chấn thương sọ não.....	85
4.1.3. Natri máu và độ nặng trong chấn thương sọ não	87
4.1.4. Nồng độ glucose máu và tiên lượng nặng ở bệnh nhân CTSN.....	93
4.1.5. Bạch cầu máu và tiên lượng nặng ở bệnh nhân CTSN	95
4.2. Nồng độ ADH huyết thanh trong các nhóm nghiên cứu.....	96

4.2.1. Nồng độ ADH huyết thanh ở nhóm chứng	96
4.2.2. Nồng độ ADH huyết thanh ở bệnh nhân CTSN kín theo tuổi, giới, thời gian nhập viện	96
4.2.3. Nồng độ ADH huyết thanh ở nhóm SIADH và đái tháo nhạt ở bệnh nhân CTSN.....	101
4.2.4. Nồng độ ADH huyết thanh trong tổn thương não trên cắt CLVT sọ não ở bệnh nhân CTSN.....	102
4.2.5. Nồng độ ADH huyết thanh trong phù não và di lệch đường giữa trên CLVT sọ não.....	103
4.3. Liên quan nồng độ ADH huyết thanh và một số yếu tố nặng ở bệnh nhân CTSN kín.....	108
4.3.1. Liên quan giữa nồng độ ADH1 huyết thanh với thang điểm Glasgow, điểm Marshall.....	108
4.3.2. Liên quan nồng độ ADH1 huyết thanh với Na^+ máu và áp lực thẩm thấu huyết tương	112
4.3.3. Liên quan nồng độ ADH1 huyết thanh với SaO_2 , PaCO_2 động mạch ở bệnh nhân CTSN.....	113
4.4. Biến đổi nồng độ ADH huyết thanh và giá trị dự báo tiên lượng nặng ở bệnh nhân CTSN kín.....	114
KẾT LUẬN	119
KIẾN NGHỊ	121
<i>Danh mục các công trình khoa học liên quan đã công bố</i>	122
<i>Tài liệu tham khảo</i>	
<i>Phụ lục</i>	

DANH MỤC BẢNG

Trang

Bảng 1.1. Một hay nhiều yếu tố nặng gây tổn thương não thứ phát	6
Bảng 1.2. Tổn thương dưới đồi - tuyến yên - thượng thận liên quan đến chấn thương sọ não	18
Bảng 1.3. Hội chứng đái tháo nhạt, SIADH, CSWS trong CTSN	21
Bảng 1.4. Nghiên cứu tỷ lệ đái tháo nhạt ở CTSN của một số tác giả	32
Bảng 2.1. Phân loại tăng huyết áp theo khuyến cáo của hội tim mạch học Việt Nam 2015	39
Bảng 2.2. Thang điểm Glasgow	41
Bảng 2.3. Trị số các đậm độ cấu trúc nội sọ	42
Bảng 2.4. Điểm Marshall khi vào viện	43
Bảng 3.1. Bệnh nhân CTSN kín và nhóm chứng theo tuổi	55
Bảng 3.2. Bệnh nhân CTSN kín và nhóm chứng theo giới	55
Bảng 3.3. Thời gian CTSN trước khi vào viện	56
Bảng 3.4. Đái tháo nhạt và SIADH ở bệnh nhân CTSN kín	57
Bảng 3.5. Bệnh nhân CTSN kín theo thang điểm Glasgow	57
Bảng 3.6. Bệnh nhân CTSN kín theo điểm Marshall	57
Bảng 3.7. Tử vong và ngày điều trị hồi sức ở bệnh nhân CTSN kín	58
Bảng 3.8. Nồng độ Na ⁺ máu theo mức độ CTSN kín	58
Bảng 3.9. Áp lực thẩm thấu huyết tương theo mức độ ở bệnh nhân CTSN kín	59
Bảng 3.10. Glucose máu theo mức độ ở bệnh nhân CTSN kín	59
Bảng 3.11. Nồng độ ADH1 huyết thanh bệnh nhân CTSN theo nhóm tuổi	60
Bảng 3.12. Nồng độ ADH1 huyết thanh bệnh nhân CTSN theo giới	60
Bảng 3.13. Nồng độ trung bình ADH huyết thanh ở bệnh nhân CTSN kín và nhóm chứng	60
Bảng 3.14. Tỷ lệ nồng độ ADH huyết thanh ở bệnh nhân CTSN kín so với điểm cắt đã chọn	61

Bảng 3.15. Nồng độ ADH1 huyết thanh trong CTSN theo thời gian vào viện.....	61
Bảng 3.16. Nồng độ ADH1 huyết thanh theo tổn thương não	62
Bảng 3.17. Nồng độ ADH1 huyết thanh theo vị trí di lệch đường giữa trong CLVT	63
Bảng 3.18. Nồng độ ADH1 huyết thanh và các thông số liên quan ở nhóm SIADH	64
Bảng 3.19. Nồng độ ADH1 và các thông số liên quan ở nhóm đái tháo nhạt.....	65
Bảng 3.20. Điểm cắt của nồng độ ADH1 huyết thanh trong SIADH ở bệnh nhân CTSN nặng.....	66
Bảng 3.21. Biến đổi nồng độ ADH huyết thanh và một số yếu tố nặng ở bệnh nhân CTSN kín.....	67
Bảng 3.22. Tương quan giữa nồng độ ADH1 huyết thanh với một số yếu tố nặng ở bệnh nhân CTSN kín	68
Bảng 3.23. Tương quan natri máu với một số yếu tố nặng ở bệnh nhân CTSN nặng.....	72
Bảng 3.24. Các yếu tố liên quan đến mức độ nặng của CTSN kín theo phù não.....	73
Bảng 3.25. Điểm cắt của nồng độ ADH1 huyết thanh trong phù não	74
Bảng 3.26. Kết quả phân tích hồi quy đa biến yếu tố nặng theo phù não trong CTSN...	75
Bảng 3.27. Các yếu tố liên quan đến độ nặng của CTSN kín theo điểm Glasgow ..	75
Bảng 3.28. Kết quả phân tích hồi quy đa biến theo độ nặng của điểm Glasgow khi vào viện	76
Bảng 3.29. Các yếu tố liên quan đến độ nặng của CTSN kín theo điểm Marshall ..	77
Bảng 3.30. Các yếu tố nặng liên quan đến diễn biến nặng của CTSN kín theo sống và tử vong.....	78
Bảng 3.31. Hồi qui logistic giữa tử vong và một số yếu tố nặng liên quan	79
Bảng 3.32. ROC của nồng độ ADH3 trong nhóm tử vong	80
Bảng 3.33. Các yếu tố nặng liên quan tiên lượng thở máy của CTSN kín ngày thứ 3....	81
Bảng 3.34. Hồi qui logistic diễn biến nặng thở máy và một số yếu tố nặng liên quan....	82
Bảng 3.35. Diện tích dưới đường cong của một số yếu tố nặng khi vào viện qua xét nghiệm máu giúp tiên lượng nặng.....	83
Bảng 3.36. Kết quả phân tích hồi quy đa biến diễn biến nặng theo số ngày điều trị tại hồi sức	84

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Trang

Biểu đồ 1.1. Biểu đồ tương quan ADH (AVP) trong điều kiện bình thường	15
Biểu đồ 3.1. Nguyên nhân chấn thương	56
Biểu đồ 3.2. Biến đổi áp lực tĩnh mạch trung ương.....	56
Biểu đồ 3.3. Biến đổi nồng độ ADH1 huyết thanh theo thời gian vào viện.....	62
Biểu đồ 3.4. Nồng độ ADH1 huyết thanh theo tổn thương não	63
Biểu đồ 3.5. Biến đổi ADH1 huyết thanh theo di lệch đường giữa.	64
Biểu đồ 3.6. Điểm cắt của nồng độ ADH1 huyết thanh trong SIADH ở bệnh nhân CTSN nặng.	66
Biểu đồ 3.7. Tương quan giữa ADH1 với thang điểm Glasgow	69
Biểu đồ 3.8. Tương quan giữa ADH1 với thang điểm Marhsall.	69
Biểu đồ 3.9. Tương quan giữa ADH1 với thời gian điều trị tại hồi sức.....	70
Biểu đồ 3.10. Tương quan giữa ADH1 huyết thanh với Na^+	70
Biểu đồ 3.11. Tương quan giữa ADH1 và di lệch đường giữa	71
Biểu đồ 3.12. Tương quan giữa ADH1 huyết thanh và SaO_2 máu.....	71
Biểu đồ 3.13. Tương quan giữa natri máu với thang điểm Glasgow ở CTSN nặng	72
Biểu đồ 3.14. ROC nồng độ ADH1 huyết thanh trong phù não của CTSN kín.....	74
Biểu đồ 3.15. ROC của nồng độ ADH3 trong nhóm tử vong	80
Biểu đồ 3.16. Đường cong ROC của một số xét nghiệm máu trong tiên lượng diễn biến nặng thở máy.....	83

DANH MỤC HÌNH

Trang

Hình 1.1. Tổn thương thiếu máu cục bộ do chấn thương sọ não và các yếu tố liên quan gây phù não	5
Hình 1.2. Tụ máu ngoài màng cứng (A), dưới màng cứng cấp tính (B) có di lệch đường giữa.	6
Hình 1.3. Nguồn gốc ADH.....	11
Hình 1.4. Tác dụng lên mạch máu của V1- ADH.....	12
Hình 1.5. Tác dụng lên sự tái hấp thu nước ở thận của V2- ADH	13
Hình 1.6. Các thụ thể ADH (AVP).....	14
Hình 1.7. Tác dụng ADH (AVP).....	15
Hình 1.8. Tuyến yên trong điều kiện bình thường (1a và b), và tuyến yên trong điều kiện bị chấn thương (1c)	17
Hình 1.9. Biểu hiện của thụ thể V1a trong não bị thương do CTSN.....	24
Hình 1.10. Sự chuyển động của nước thông qua Aquaporin 4, ADH (AVP) vào trong tế bào thần kinh gây phù não	28
Hình 1.11. Cơ chế thích nghi của não trong hạ natri máu	29
Hình 1.12. Hình ảnh MRI của bệnh nhân tổn thương cầu não do hạ natri.	30

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Trang

Sơ đồ 1.1. Phản ứng thần kinh nội tiết tăng glucose máu khi cơ thể bị stress tấn công trong CTSN kín	9
Sơ đồ 1.2. Cơ chế giảm natri máu trong hội chứng SIADH	27
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu	54

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chấn thương sọ não là một cấp cứu thường gặp trong hồi sức. Ước tính ở Mỹ trong năm có ít nhất 2,4 triệu người được khám xét tại phòng cấp cứu, nhập viện hoặc tử vong liên quan đến chấn thương sọ não. Gần 1/3 trường hợp tử vong liên quan đến thương tích được chẩn đoán chấn thương sọ não. Như những chấn thương khác, chấn thương sọ não thường gặp ở nam giới hơn nữ giới. Tỷ lệ nam/nữ thay đổi từ 2/1 đến 2,8/1. Đối với chấn thương sọ não nặng thì tỷ lệ là 3,5/1. Nguyên nhân hàng đầu của chấn thương sọ não là do ngã (35,2%), tai nạn xe (17,3%), va chạm (16,5%). Bệnh nhân bị ngã thường gặp ở tuổi < 15 hoặc > 65; do tai nạn xe thường gặp ở tuổi trẻ [81].

Ở nước ta, chấn thương sọ não là một vấn đề lớn không chỉ riêng của ngành y tế mà còn là của toàn xã hội. Nguyên nhân chủ yếu là do tai nạn giao thông, phần lớn bệnh nhân ở độ tuổi còn rất trẻ, tỷ lệ tử vong cao và di chứng rất nặng nề. Theo thống kê trong y văn thì tai nạn giao thông gây ra 50-60% thương tích vào đầu. Khoảng 50% chấn thương sọ não nặng có những thương tổn lan tỏa, điều trị khó khăn tiên lượng rất nặng, 45,7% tử vong, số còn sống thì 16,1% có những di chứng nặng nề [3].

Có nhiều nguyên nhân dẫn đến tử vong do chấn thương sọ não, một mặt liên quan trực tiếp đến thương tổn tại não ban đầu do sự va chạm của hộp sọ, mặt khác liên quan đến những rối loạn xảy ra trong não sau chấn thương như sự hình thành khối máu tụ, phù não, rối loạn vận mạch não ảnh hưởng đến trung tâm sinh thực và rối loạn về thần kinh - nội tiết cũng không kém phần nguy hiểm, một sự thiếu hụt hay tăng phóng thích một số hormon ở vùng dưới đồi hay vùng tiền yên khi bị chấn thương đã được công bố trong nhiều nghiên cứu gần đây, nhất là rối loạn tiết ADH, cortisol, sự rối loạn này có thể gặp 25- 50% trường hợp [15], [137].

Mặc dù 10% bệnh nhân tử vong do các tổn thương ban đầu, trong phần lớn bệnh nhân, tỷ lệ bệnh tật và tử vong liên quan rõ ràng với ảnh hưởng của các tổn thương não thứ phát. Tổn thương thứ phát xảy ra vài giây, vài phút, vài giờ hoặc

thậm chí vài ngày sau chấn thương ban đầu, đó là kết quả của quá trình rối loạn xảy ra tại mức độ tế bào khi tế bào thần kinh bị tổn thương. Hạ huyết áp, hạ oxy máu, phù não và rối loạn điện giải làm xấu hơn nữa các kết cục thần kinh và ảnh hưởng rõ đến tỷ lệ bệnh tật và tử vong [80].

Trong những năm gần đây, có nhiều tác giả đề cập đến vai trò của ADH huyết thanh trong sự hình thành phù não và tổn thương não. Nếu ADH tăng cao, giảm thải nước, gây phù não thông qua cơ chế ứ nước trong tế bào và co mạch não làm tổn thương não thứ phát trên lâm sàng [75].

Nếu ADH máu giảm gây đái tháo nhạt trung ương và đây là một yếu tố tiên lượng sống còn trong chấn thương sọ não [95]. Tăng tiết ADH sau tổn thương não thúc đẩy phù não và ngược lại ức chế tiết ADH giúp giảm phù não sau thực nghiệm gây thiếu máu não và kháng thụ thể ADH cũng giảm phù não trên thực nghiệm. Sau chấn thương sọ não, hệ thống tiết ADH thường bị phá vỡ, SIADH thường xảy ra với tỷ lệ 33% bệnh nhân [98]. Xuất phát từ các lý do trên chúng tôi nghiên cứu đề tài: **“Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ ADH huyết thanh và một số yếu tố nặng ở bệnh nhân chấn thương sọ não kín”** nhằm mục tiêu:

- 1. Khảo sát nồng độ ADH huyết thanh và một số yếu tố nặng ở bệnh nhân chấn thương sọ não kín.*
- 2. Đánh giá mối liên quan giữa sự biến đổi nồng độ ADH huyết thanh và một số yếu tố nặng qua đó xác định giá trị dự báo tiên lượng cho bệnh nhân chấn thương sọ não kín.*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. CHẤN THƯƠNG SỌ NÃO KÍN VÀ CÁC YẾU TỐ NẶNG

1.1.1. Định nghĩa, dịch tễ học

Chấn thương sọ não kín là chấn thương màng cứng không bị tổn thương khoang dưới nhện không thông với môi trường bên ngoài, lực chấn thương truyền tới vượt quá giới hạn chịu đựng của sọ não gây nên rối loạn chức năng sọ não hoặc tổn thương cụ thể ở sọ não [3]. Tỷ lệ mới mắc của chấn thương sọ não tại Mỹ khoảng 538,2/1000.000 dân, châu Âu khoảng 235/100.000 dân, Úc khoảng 322/100.000 dân [71].

Chấn thương sọ não ngày càng phổ biến 180 - 250 tử vong hay nhập viện trên 100.000 người mỗi năm ở các nước phát triển và đó là nguyên nhân hàng đầu tử vong hay tàn tật ở những người trẻ. Ở Mỹ ước tính có 5 triệu người sống với di chứng sau CTSN với chi phí suốt đời 600.000 - 1,9 triệu đô la cho một người [38]. Chấn thương sọ não gây ra bởi tác động trực tiếp hoặc gián tiếp, gây tổn thương nguyên phát hay thứ phát, trong đó thay đổi lưu lượng máu não và áp lực nội sọ góp phần đáng kể tổn hại sau chấn thương ban đầu.

Thế kỷ XX đã chứng kiến bước tiến quan trọng trong chẩn đoán và điều trị chấn thương sọ não, giảm tỷ lệ tử vong và kết quả điều trị được cải thiện. Một số các kỹ thuật hình ảnh hiện hành được sử dụng để chẩn đoán và góp phần theo dõi điều trị bao gồm cắt lớp vi tính và MRI (hình ảnh cộng hưởng từ) sọ não đồng thời nhờ tiến bộ về gây mê và hồi sức nên tỷ lệ tử vong trong CTSN kín giảm đi nhiều [3].

1.1.2. Điểm Glasgow và điểm Marshall trong CTSN kín

Những điểm đặc trưng lâm sàng kinh điển có ý nghĩa tiên lượng ở bệnh nhân chấn thương sọ não nặng bao gồm tuổi, điểm Glasgow, phản xạ đồng tử, phản xạ thân não và sự có mặt của tụt huyết áp sau chấn thương. Cắt lớp vi tính sọ não được thực hiện thường quy ở tất cả bệnh nhân bị chấn thương sọ não nặng và cung cấp

những thông tin quan trọng cho can thiệp phẫu thuật hoặc chỉ dẫn về theo dõi áp lực nội sọ và có thể cung cấp thông tin liên quan đến ý nghĩa tiên lượng [113].

Thang điểm Glasgow thường được hay dùng hơn cả giúp tiên lượng trong CTSN. Thang điểm này đánh giá đáp ứng của bệnh nhân với mở mắt, lời nói, vận động. Cao nhất 15 điểm, thấp nhất 3 điểm [126]. Ngoài ra nghiên cứu hình ảnh sọ não tổn thương trên cắt lớp vi tính cũng giúp đánh giá mức độ nặng hay được sử dụng là điểm Marshall. Thang điểm Marshall được sử dụng rộng rãi phân thành 6 điểm và điểm càng cao tình trạng bệnh càng nặng, giúp tiên lượng nguy cơ của tăng áp lực nội sọ và kết cục ở người lớn trong CTSN [81].

1.1.3. Tổn thương não trên cắt lớp vi tính sọ não

Gồm có các dạng: Phù não, dập não - xuất huyết não, tụ máu ngoài màng cứng, tụ máu dưới màng cứng [3], [10].

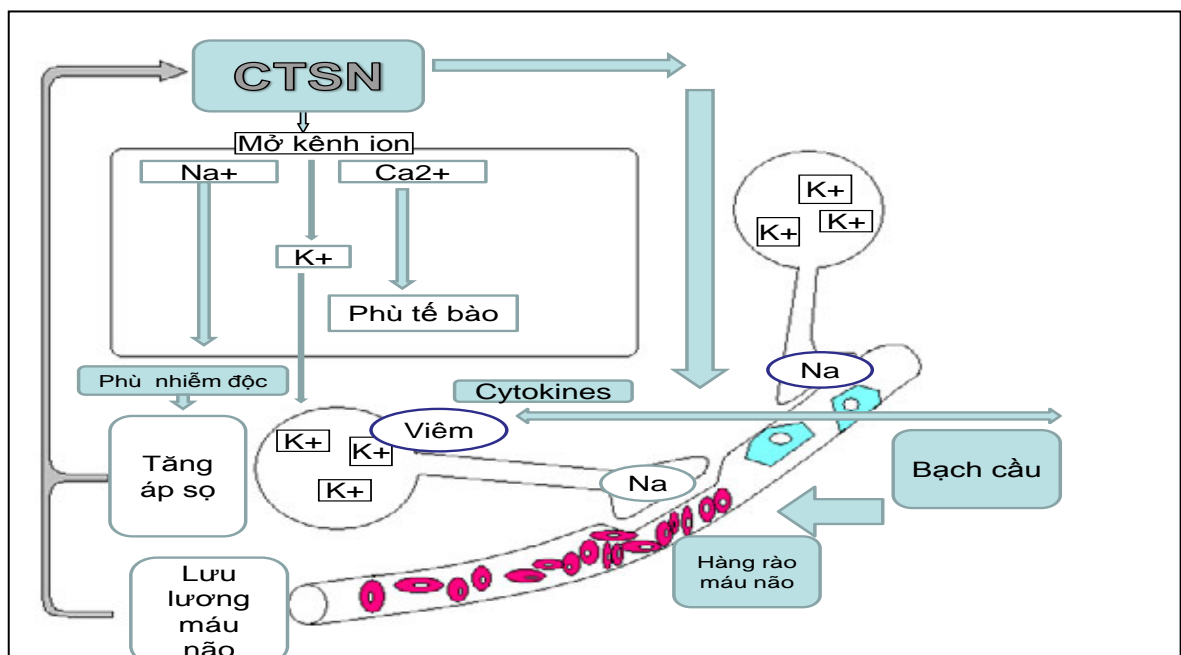
1.1.3.1. Phù não

Là tình trạng tăng giữ nước của não, xảy ra do nhiều cơ chế khác nhau. Phù não phân chia ra 2 loại chính:

- Phù não khu vực ngoài tế bào: phù não của tổ chức chất trắng (phù do vận mạch) trong loại phù này, dịch và nước đi vào trong não do hàng rào máu não bị phá hủy. Hàng rào này tồn tại như một quá trình liên kết chặt chẽ giữa các tế bào nội mạc của não với nhu mô não tạo nên một đơn vị thân kinh mạch máu não có những mối liên kết chặt chẽ nhằm ngăn chặn những ion nhỏ và chỉ cho những chất tan trong mỡ có thể đi qua màng tế bào. Như vậy, cần hệ thống vận chuyển để các chất nền di chuyển theo định hướng như glucose và các sản phẩm của chuyển hóa vào và ra khỏi não. Khi hàng rào máu não còn nguyên vẹn, các ion chỉ đi vào trong não để góp phần vào áp lực thẩm thấu làm chậm lại quá trình vận chuyển của nước vào não, hàng rào máu não sẽ cho các ion, protein và các phân tử kích thước lớn đi từ lòng mạch vào khoang ngoài tế bào [3], [14].

- Phù tế bào: phù của tổ chức chất xám (phù do nhiễm độc tế bào xảy ra ở tổ chức chất xám) sinh ra bởi chất độc tế bào. Trong một chừng mực nhất định phù tế bào là do chuyển dịch của áp suất thẩm thấu từ khoang ngoài tế bào vào trong tế

bào kéo theo sự di chuyển của nước [3], [14]. Những chất trung gian của quá trình viêm (cytokine, các gốc tự do, acid amin và nitric oxide...) cũng có vai trò trong tổn thương thứ phát, đặc biệt cytokine kích thích bài tiết ADH và tổn thương não gây tăng tiết ADH có liên quan đến hội chứng SIADH sau CTSN [3], [9]. Các nghiên cứu về mô não bệnh lý trong chấn thương sọ não cho thấy có sự tập trung bạch cầu trung tính ở não tổn thương và khởi động một quá trình viêm cấp tính ở bệnh nhân CTSN [121], [134].



Hình 1.1. Tổn thương thiếu máu cục bộ do chấn thương sọ não và các yếu tố liên quan gây phù não [118]

1.1.3.2. Dập não

- Dập não nhẹ: có thể gây đung dập, bầm tím ở mặt ngoài của vỏ não hoặc dập một phần của vỏ não.

- Dập não nặng: là tổn thương dập nát nhiều tổ chức não, sau chấn thương bệnh nhân thường hôn mê ngay và hôn mê sâu ít trường hợp qua khỏi [3].

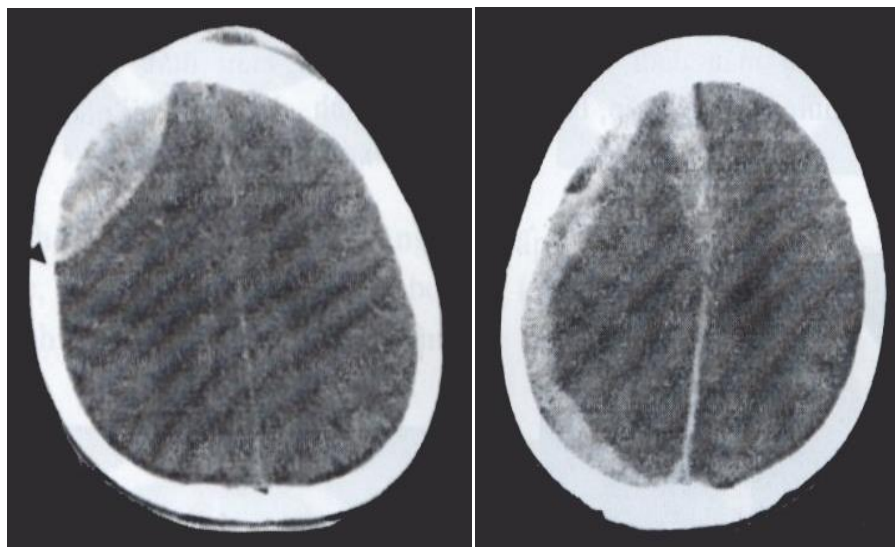
1.1.3.3. Xuất huyết não

- Máu tụ ngoài màng cứng: là khối máu tụ nằm giữa lớp xương sọ và màng cứng do động mạch màng não giữa bị đứt hay thương tổn xoang tĩnh mạch hay do lớp xương xóp của sọ chảy ra.

- Máu tụ dưới màng cứng: là khối máu tụ nằm giữa màng cứng và màng nhện, do

đứt tĩnh mạch đi từ vỏ não tới các xoang tĩnh mạch hoặc vỡ các tĩnh mạch ở vỏ não.

- Máu tụ trong não: là khối máu tụ nằm trong chất trắng của não, thường xuất hiện với tổ chức não dập, phù não [3], [10].



A

B

Hình 1.2. Tụ máu ngoài màng cứng (A), dưới màng cứng cấp tính (B) có di lệch đường giữa [10].

1.1.4. Các yếu tố nặng gây tổn thương não thứ phát trong chấn thương sọ não kín

Năm 2016 hiệp hội Gây mê hồi sức của Pháp đã đưa ra các yếu tố nguy cơ gây tổn thương não thứ phát trên lâm sàng và mục tiêu điều trị tổn thương não thứ phát là dự phòng các thông số gây phù não thứ phát trong giai đoạn sớm của CTSN [148].

Bảng 1.1. Một hay nhiều yếu tố nặng gây tổn thương não thứ phát [148]

Thông số	Giá trị khuyến cáo
HATThu	< 90 mmHg hay > 160 mmHg
SaO2 động mạch	≤ 90%
PaCO2 động mạch	≤ 28 mmHg hay ≥ 45 mmHg
Hb máu	< 9 g/dl
Đường máu	< 2,8 hay > 10 mmol/l
Natri máu	< 135 hay > 145 mmol/l

1.1.4.1. Natri máu trong chấn thương sọ não

Nhiều công trình nghiên cứu về điện giải đồ máu ở bệnh nhân chấn thương sọ não trên thế giới đã chỉ ra rằng rối loạn Na^+ cấp và nặng ở bệnh nhân chấn thương sọ não sẽ làm cho tiên lượng thần kinh bệnh nhân xấu đi hoặc tử vong vì thể rối loạn điện giải đồ là một vấn đề cần nghiên cứu trên bệnh nhân chấn thương sọ não.

Trong thực hành lâm sàng, hạ natri máu là tình trạng bất thường về điện giải đồ thường gặp nhất trên những bệnh nhân nhập viện và đặc biệt hạ natri trong hội chứng SIADH của chấn thương sọ não chưa thấy nghiên cứu nhiều. Hạ natri máu là biểu hiện của sự thải nước bị giảm. Trong trạng thái sinh lý, sự thải nước chỉ đảm bảo khi lượng máu qua thận được đầy đủ, clo được vận chuyển ở nhánh lên và sự tiết ADH được ức chế. Hạ natri máu nếu diễn tiến nhanh sẽ làm bệnh nhân có dấu hiệu buồn nôn, khó chịu, người lơ lơ sau đó rối loạn tâm thần và hôn mê. Tổn thương thần kinh vĩnh viễn có thể xảy ra nếu hạ natri máu nặng và kéo dài. Nếu Natri máu dưới 110mmol/l bệnh nhân có thể chết đột ngột do rung thất, ngừng tim [5]. Tần suất tăng và giảm nồng độ natri máu tại các khoa hồi sức cấp cứu có thể lên đến 15- 30% đối với mỗi loại rối loạn nồng độ natri kể trên, sự rối loạn này không chỉ liên quan với các tác động lâm sàng trực tiếp đối với từng bệnh nhân cụ thể mà còn có khả năng tiên lượng tử vong cũng như dự báo khả năng nằm điều trị dài ngày tại các khoa hồi sức cấp cứu [38].

Natri là một cation rất quan trọng trong cơ thể, đây là thành phần chính duy trì hoạt động thẩm thấu giữ cân bằng thể tích trong lòng mạch và tổ chức kẽ. Vì vậy không có gì lạ khi sự tăng và giảm natri máu ảnh hưởng chủ yếu tới hệ thần kinh trung ương do nước di chuyển vào hoặc ra khỏi các neuron thần kinh. Natri máu giảm, nước vào tế bào gây sưng phù, natri tăng gây tình trạng sưng nhỏ tế bào làm xé rách mô não ra khỏi màng não [5], [38].

Tăng natri máu phối hợp với tăng tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân CTSN. Triệu chứng bao gồm thay đổi trạng thái thần kinh, động kinh, rung giật cơ và rung giật nhãn cầu. Tăng natri máu cấp cũng có thể dẫn đến tổn thương cấu trúc thân não vĩnh viễn (hủy myelin cầu não trung tâm). Ngoài ra bệnh nhân có thể có các dấu

hiệu giảm thể tích nội mạch, giảm tưới máu não và/hoặc co thắt mạch não. Tăng natri máu nội mạch sẽ làm cho nước di chuyển ra khỏi tế bào não, dẫn đến giảm thể tích não và nguy cơ đi kèm với nó là đứt vỡ các tĩnh mạch cầu nối và gây tụ máu dưới màng cứng sau đó [1].

1.4.1.2. Nồng độ glucose máu trong chấn thương sọ não.

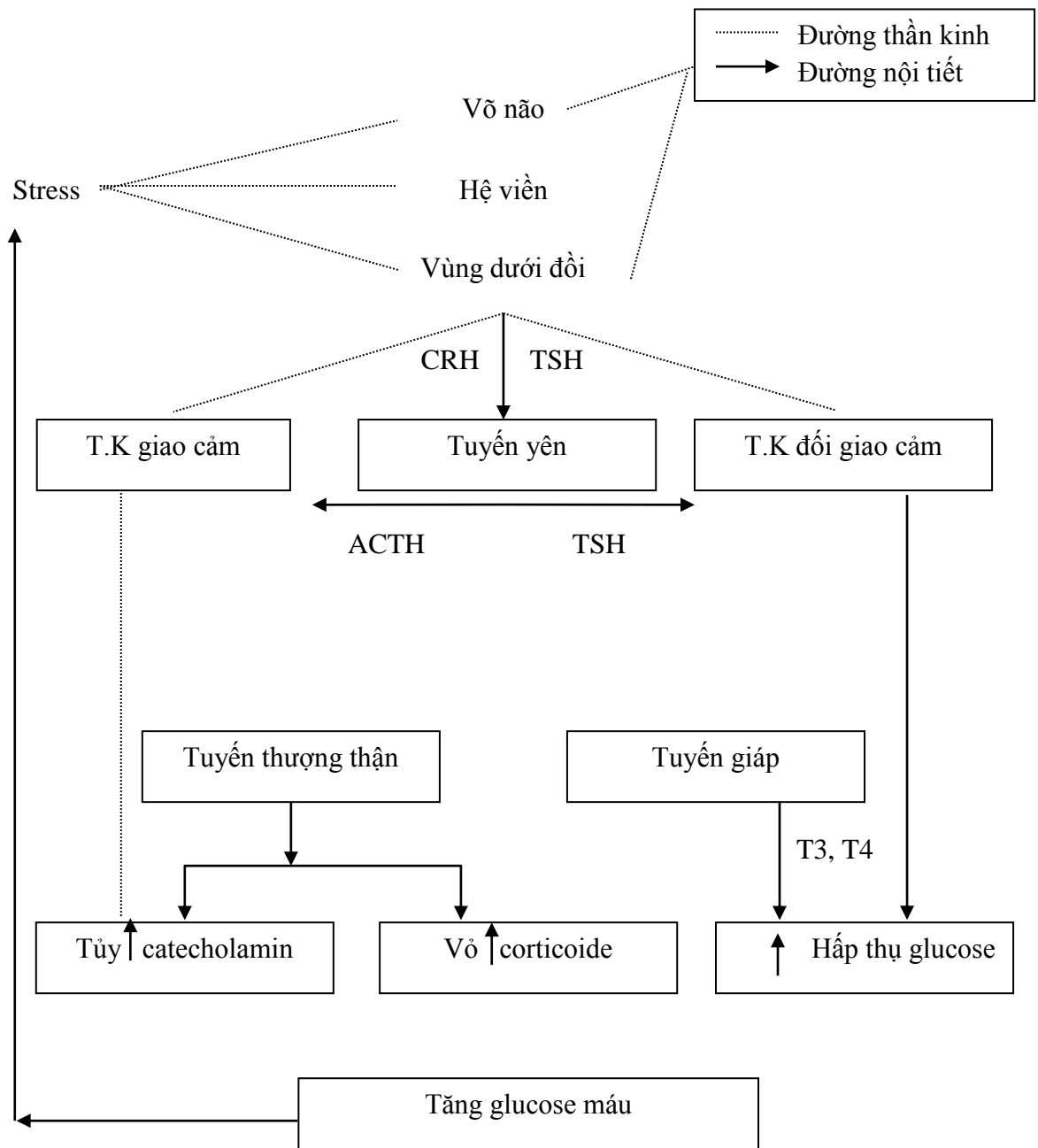
Cơ chế phản ứng của cơ thể đối với stress trong chấn thương sọ não bao gồm cơ chế thần kinh và cơ chế thể dịch.

Trong cơ chế thể dịch tác động cũng đi từ vỏ não, vùng dưới đồi và kích thích tiền yên gián tiếp hay trực tiếp kích thích tuyến tủy thượng thận. Tiền yên bị tác động bởi các yếu tố vùng dưới đồi sẽ kích thích vỏ thượng thận, tuyến giáp tiết ra kích thích tố tương ứng chủ yếu là glucocorticoid và thyrocid, tuyến thượng thận tiết ra adrenalin cùng với noradrenalin, phát huy toàn diện tác dụng của catecholamin trong stress.

Về mặt cân bằng đường máu cơ chế nội tiết sẽ tăng đường máu mạnh do tác dụng phối hợp vào hồ tương của các kích thích tố glucocorticoid, adrenaline, thyrocin, glucagon, gastrin đều làm tăng đường máu, cortisol cần thiết cho sự phát huy tối đa tác dụng của adrenaline, thyrocin làm tăng hấp thu glucide trong ống tiêu hoá [13], [30].

Trong chấn thương sọ não có hiện tượng gia tăng glucose máu gây nên các rối loạn trong tổ chức não và khi nghiên cứu trên thí nghiệm cho thấy tiêm dung dịch lactac vào vùng não đang thiếu máu gây hoại tử tế bào não.

Ở bệnh nhân chấn thương sọ não nguy cơ thiếu máu, thiếu oxy não sau chấn thương là rất cao, nếu có tăng glucose máu phối hợp, thì glucose sẽ được chuyển hóa theo con đường kỵ khí, sự thoái biến kỵ khí kéo dài làm gia tăng nhiễm toan lactic ở tổ chức não. Sự nhiễm toan này sẽ phá vỡ hàng rào máu não, khi pH < 6,1 sẽ làm ngừng hoàn toàn phosphoryl hóa. Toan hoá nặng sẽ phá vỡ hàng rào máu não gây ra sự trao đổi nhanh chóng các ion trong não, K⁺ rời khỏi tế bào và có thể lên đến 8 mmol/l, Na⁺ đi vào tế bào. Hậu quả là có sự di chuyển nước ở khe tế bào vào tế bào làm tế bào phồng to ra gây phù não và làm chết tế bào [110].



Sơ đồ 1.1. Phản ứng thần kinh nội tiết tăng glucose máu khi cơ thể bị stress tác động trong CTSN kín [30]

1.4.1.3. Bạch cầu máu trong chấn thương sọ não

Trong CTSN thiếu máu tổ chức não có thể xảy ra làm cho những tế bào bản chất mạch máu và không mạch máu sản sinh ra cytokin và chemokine dẫn đến hoạt hóa dòng thác gây viêm và từ đó các chất trung gian của quá trình viêm bắt đầu tấn công các thành phần của tế bào. Khi màng của cả tế bào thần kinh và màng của tế

bào nội mô bị tấn công bởi dòng thác cytokin và acid arachidonic sẽ dẫn đến phá vỡ hàng rào máu não. Checmokin gửi tín hiệu cho các tế bào bạch cầu dẫn đến giải phóng các gốc tự do oxy hóa, các gốc nitric oxit tự do. Một khi màng tế bào bị tổn thương, tính toàn vẹn của các tế bào não cuối bị mất và tổn thương là không thể hồi phục dẫn đến phù não theo dạng nhiễm độc tế bào. Nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh các bạch cầu hạt tham gia sớm trong đáp ứng của vi mạch não đối với thiếu máu cục bộ não và nhanh chóng đi vào khu vực thiếu máu trong nhu mô não từ đó làm thúc đẩy hoặc làm nặng thêm tiến trình tổn thương trong CTSN [1], [27].

1.4.1.4. SaO₂ và PaCO₂ máu động mạch trong chấn thương sọ não.

Thiếu oxy máu ở tổ chức sẽ là nguồn gốc của triệu chứng thần kinh nặng thêm, song để tiên lượng phù não thì còn ít bằng chứng tuy nhiên chắc chắn có thiếu oxy máu thì sẽ làm tiên lượng nặng thêm về thần kinh làm phù não lan rộng và khi bệnh nhân thiếu oxy phối hợp thêm với các yếu tố nặng khác (hạ huyết áp hay tăng giảm CO₂ máu.) có thể làm tăng tỷ lệ tử vong trong chấn thương sọ não.

Khi PaCO₂ máu tăng gây tác dụng giãn mạch, khi PaCO₂ máu giảm gây co mạch và nếu kéo dài sự tăng hay giảm PaCO₂ đều gây phù não nặng nề hơn. Người ta thấy tăng thông khí luôn được đề nghị trong đa số các nghiên cứu như là biện pháp mũi nhọn để điều trị tăng áp lực nội sọ. Nếu giảm 5 mmHg PaCO₂ làm giảm ALNS từ 5 – 7 mmHg. Tuy nhiên nhược thán quá mức sẽ có nguy cơ thiếu máu não do co thắt mạch và có thể tránh được biến chứng này nhờ theo dõi đảm bảo nồng độ Oxy trong máu [1], [14].

1.1.5. Hình ảnh phù não trên chụp cắt lớp vi tính sọ não

Phù não có hình ảnh giảm tỷ trọng 16-24 HU, kèm với hiệu ứng choán chỗ, chèn ép não thất, bể dịch não tủy. Phù não sau chấn thương sọ não là quá trình động liên quan với phù do nguyên nhân thành mạch và phù do độc tế bào. Phù não có thể nhẹ và khu trú, hoặc nhiều ổ, hoặc phù não lan tỏa. Hình ảnh điển hình là giảm đậm độ lan tỏa, mất ranh giới chất trắng, xám, xóa các rãnh não, bể não, não thất hai bên nhỏ. Có thể tăng đậm độ tương đối của tiểu não so với hình ảnh giảm đậm độ của nhu mô não đại não hoặc giảm đậm độ vỏ não, chất trắng đại não so với đôi thị, thân não, tiểu não [10].

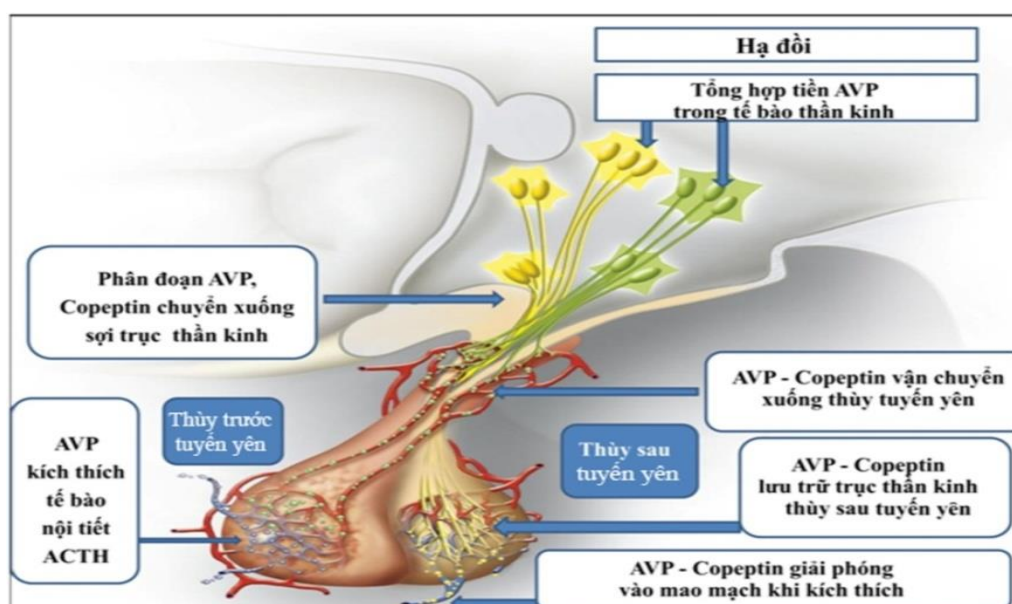
Một số nghiên cứu đã so sánh sự liên quan giữa hình ảnh cắt lớp vi tính sọ não với áp lực nội sọ. Các tác giả thấy rằng bể dịch não tủy nền sọ bị xóa hoặc chèn ép là dấu hiệu đặc trưng và có giá trị nhất của tăng áp lực nội sọ. 75% trường hợp xóa hoàn toàn và 55% bị chèn ép bể dịch não tủy nền sọ có áp lực nội sọ tăng trên 30 mmHg. Nếu di lệch đường giữa lớn hơn 5 mm ở vị trí lát cắt vi tính thấy rõ nhất sừng trán, thì áp lực nội sọ lớn hơn 20 mmHg, di lệch đường giữa nhỏ hơn 5 mm thì không liên quan có ý nghĩa thống kê với tăng áp lực nội sọ [126].

1.2. TỔNG QUAN VỀ ADH

1.2.1. Nguồn gốc và cấu trúc ADH

1.2.1.1. Nguồn gốc ADH

ADH là một hormon thùy sau tuyến yên được tìm thấy hầu hết trong cơ thể của các động vật có vú, bao gồm cả con người là một hormon peptid điều khiển tái hấp thu các phân tử nước trong ống thận nhờ vào tính thấm của mô, tăng sức cản ngoại vi, tăng huyết áp động mạch.



Hình 1.3. Nguồn gốc ADH [105]

ADH đóng vai trò quan trọng trong cân bằng nội mô tiền thân là preprohormon được tổng hợp từ các vùng nhân trên thị và nhân cạnh não thất. Các preprohormon bao gồm 1 peptid và 1 protein (hay còn gọi là neurophysin đặc hiệu của peptid đó), sau khi được tổng hợp chúng được gom lại tại các hạt của bộ máy

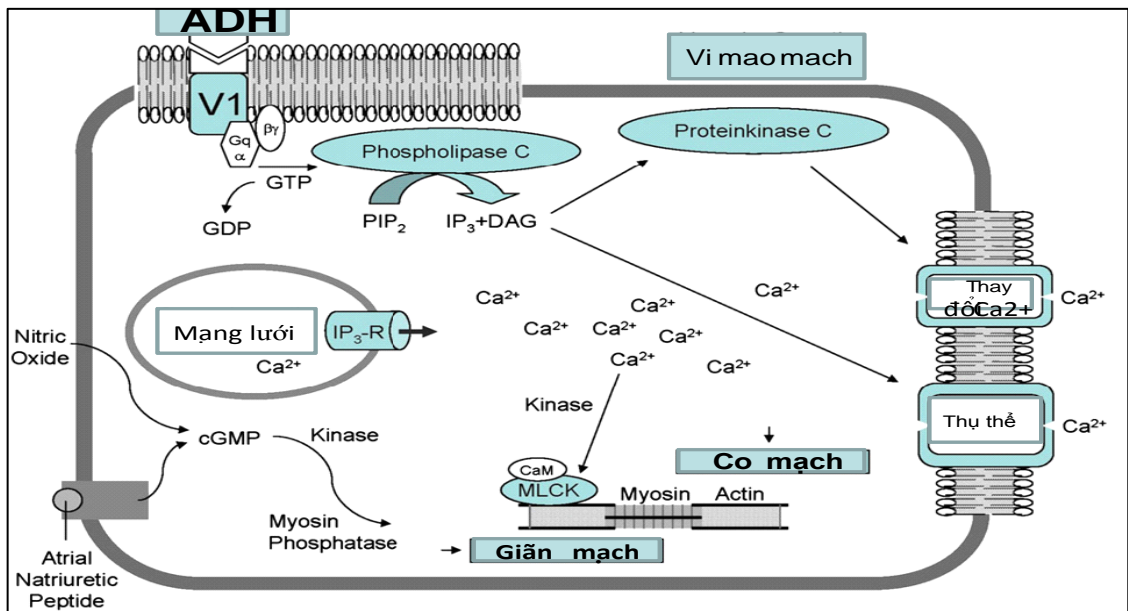
Golgi. Các hạt tiết này được truyền qua sợi trục đến lưu trữ trong các túi ở phần sau tuyến yên. Trong quá trình di chuyển trong sợi trục chúng được thủy phân tạo thành ADH và neurophysin trước khi được tiết vào tuần hoàn [4], [18].

1.2.1.2. Cấu trúc ADH

ADH ở người còn gọi là Arginine - Vasopressin (AVP) là một polypeptid có 9 acid amin và một cầu disulfur. Ở lợn Arginine được thay bằng Lysine (LVP). ADH bị phân hủy do enzym ở cơ quan đích chủ yếu ở thận 2/3, 1/3 còn lại được phân hủy ở gan [4], [105].

1.2.2. Cơ chế tác dụng của ADH

1.2.2.1. Trên V1 gây co mạch



Hình 1.4. Tác dụng lên mạch máu của V1- ADH

Tín hiệu dẫn truyền vasopressin trên thụ thể V1 (V1R) trong cơ trơn mạch máu, CaM: phức hợp canxi calmodulin; GDP: guanosyl diphosphate; GQ a b g: tiểu đơn vị protein G; GTP: guanosyl triphosphate; MLCK: chuỗi myosin kinase kích hoạt [97]

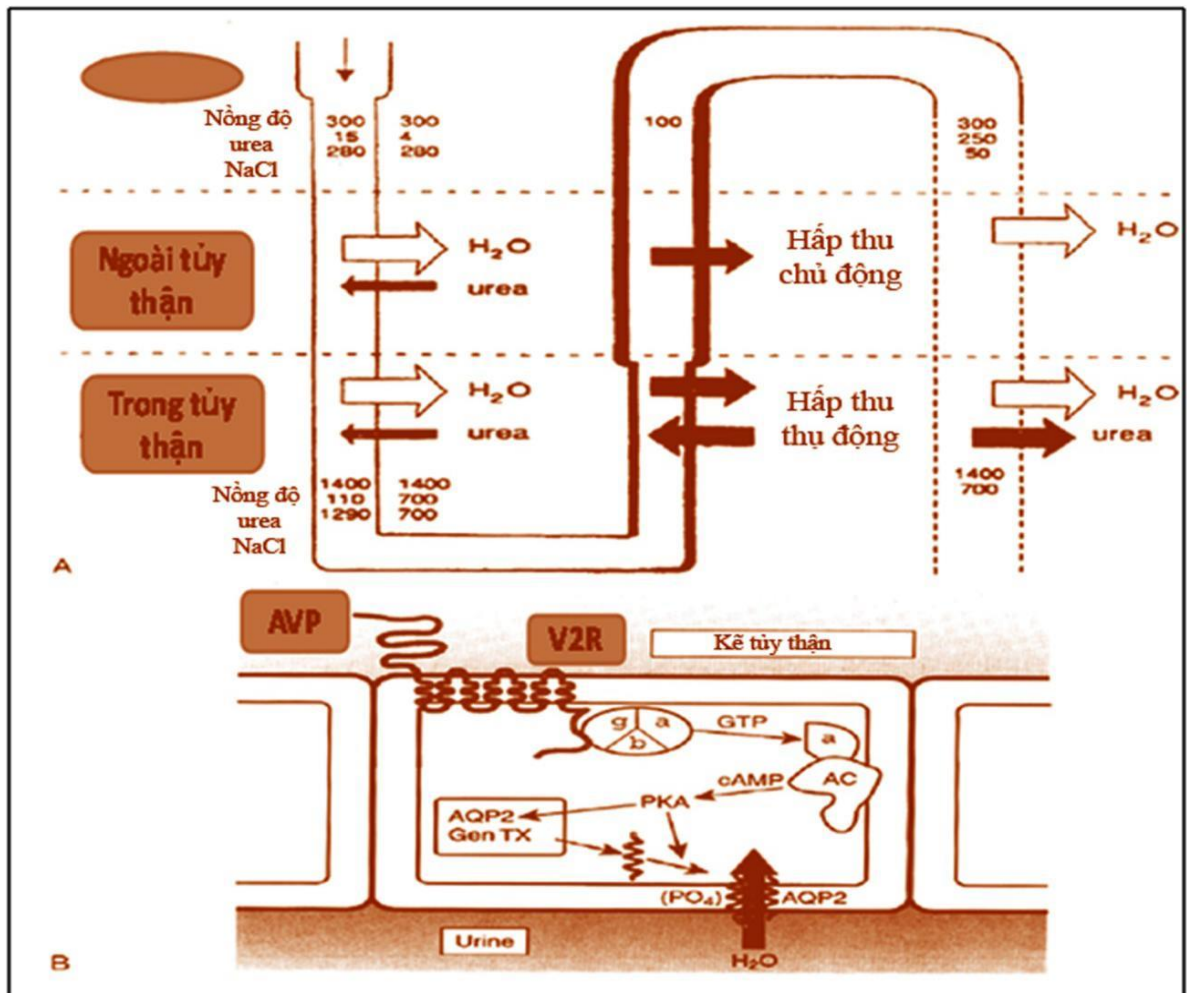
- Thụ thể V1 làm co cơ trơn mạch máu, kích thích sự tổng hợp prostaglandin và phân hủy glycogen ở gan. Tác động lên thụ thể này làm gia tăng phân hủy phosphatidylinositol gây nên huy động canxi.

Có V1a và V1b, nhóm V1 trong một số công trình nghiên cứu của một số tác giả thì đây chính là thụ thể chủ yếu của ADH ở thần kinh trung ương và trong

thương tổn thần kinh trung ương có sự gia tăng các thụ thể V1a quanh vùng thương tổn. V1b có ở thùy trước tuyến yên, ảnh hưởng lên tiết ACTH.

Có ý kiến cho rằng V1 có tác dụng làm giảm đáp ứng chống bài niệu của ADH trên thận. Trên hệ tim mạch ADH tác dụng lên thụ thể V1 trên các tiểu động mạch ở ngoại biên làm tăng huyết áp [4], [97]. Hiện nay cũng đã có nhiều nghiên cứu so sánh khi sử dụng ADH với các thuốc vận mạch trong hồi sức huyết động tuy nhiên vẫn chưa thấy được sự khác biệt trong tỷ lệ tử vong [130].

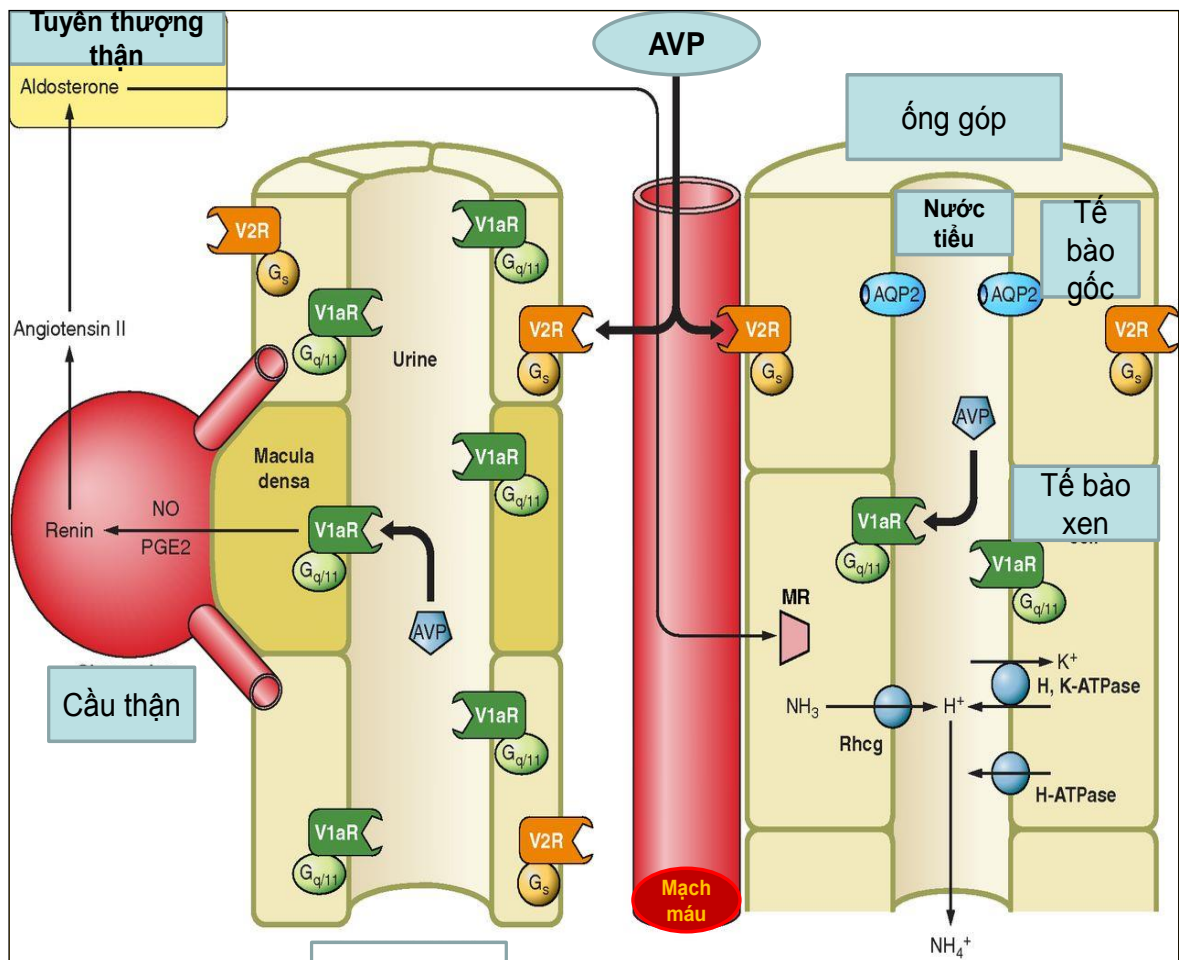
1.2.2.2. Trên V2 gây tái hấp thu nước



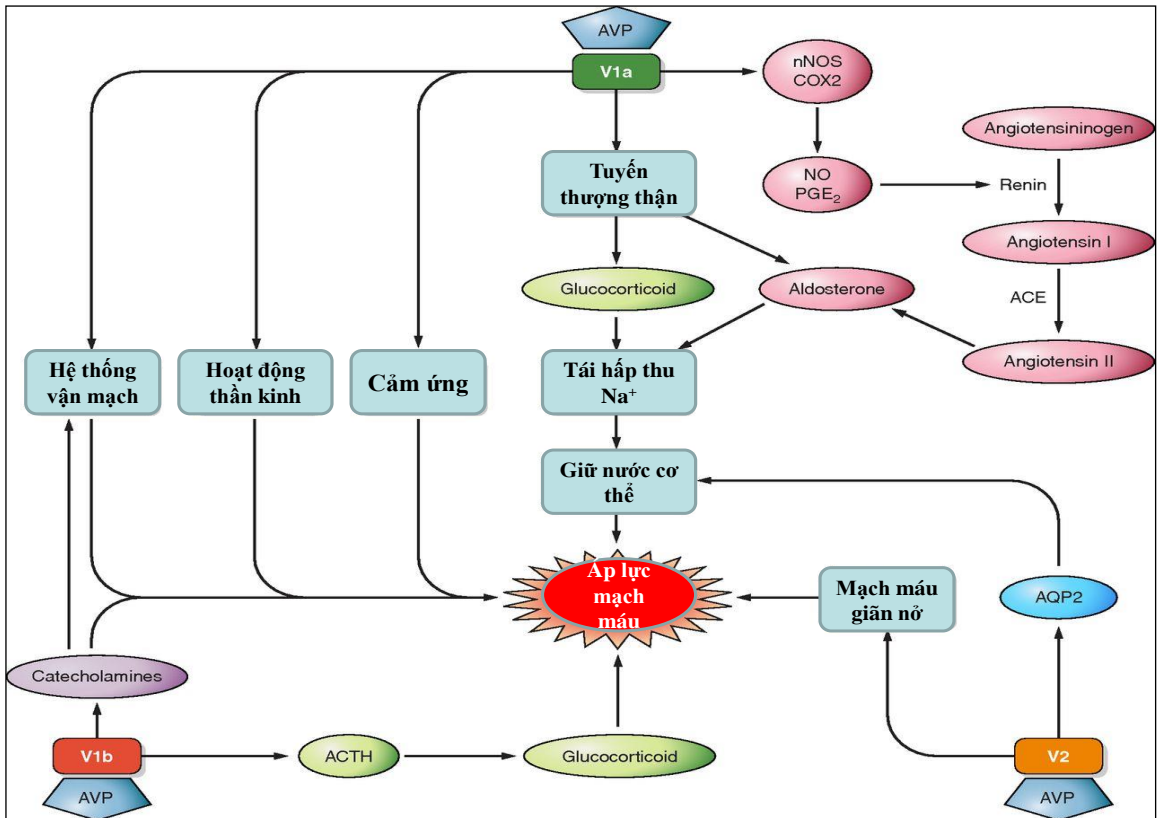
Hình 1.5. Tác dụng lên sự tái hấp thu nước ở thận của V2-ADH [102]

V2R nằm trên màng của các tế bào ống góp. Kích hoạt các V2R trên thận kích thích adenyl cyclase thông qua protein G, kích thích và thúc đẩy sự kết hợp cAMP qua trung gian của các aquaporin (kênh trao đổi nước) vào bề mặt của các tế bào. Quá trình này là cơ sở phân tử của ADH làm tăng tính thấm. Các gen mã hóa cho các kênh nước của màng đỉnh của ống lượn thận thu thập qua aquaporin 2 (AQP2) [4], [102].

Thụ thể V2 trên thận làm tăng tính thấm nước của thượng bì ống góp. Thiếu ADH tính thấm của lớp này rất thấp và sự tái hấp thu nước bị giảm dẫn đến tiểu nhiều. Có ADH thì ngược lại, tính thấm của lớp thượng bì tăng rõ, nước được tái hấp thu. Tác dụng này xảy ra do ADH gắn với thụ thể V2.



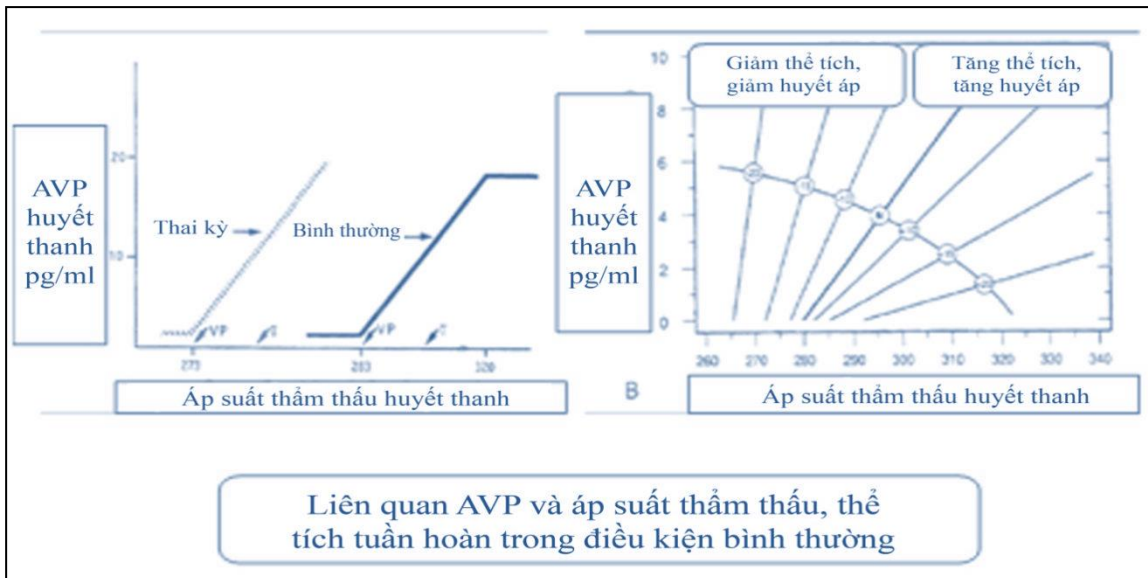
Hình 1.6. Các thụ thể ADH (AVP) [89]



Hình 1.7. Tác dụng ADH (AVP) [89]

1.2.3. Điều hòa bài tiết ADH

Nồng độ ADH huyết ở người bình thường chịu sự chi phối của thể tích tuần hoàn và thẩm thấu huyết thanh[4], [18], [30].



Biểu đồ 1.1. Biểu đồ tương quan ADH (AVP) trong điều kiện bình thường [102]

- Điều hòa bằng áp lực thẩm thấu máu

Trong điều kiện bình thường giải phóng ADH được điều hòa chủ yếu bởi thụ thể thẩm thấu trong hạ đồi. Biến đổi nồng độ chất hòa tan trong huyết tương và màng tế bào không thấm được, sẽ gây biến đổi trong thể tích tế bào thụ thể thẩm thấu, các tế bào này đến lượt làm thay đổi hoạt tính điện của neuron và kiểm soát giải phóng ADH. Ở một số vùng trên hay gần vùng hạ đồi có các thụ thể nhận cảm về sự thay đổi áp suất thẩm thấu. Khi dịch ngoại bào quá đậm đặc do có sự chênh lệch về áp suất thẩm thấu nên dịch bị kéo ra khỏi các thụ thể thẩm thấu làm cho kích thích của các thụ thể này bị giảm. Chính sự thay đổi kích thích các thụ thể này đã phát tín hiệu thần kinh đến vùng hạ đồi để sản xuất ADH [1], [7], [16].

- Điều hòa bằng thể tích máu

Ở tâm nhĩ đặc biệt là tâm nhĩ phải có nhiều thụ thể về sức căng. Khi máu đổ về tâm nhĩ phải nhiều các thụ thể này bị kích thích, tín hiệu truyền về não làm ức chế bài tiết ADH. Ngược lại nếu máu về tâm nhĩ ít, các thụ thể này bị kích thích có tác dụng tăng bài tiết ADH [4], [18], [30].

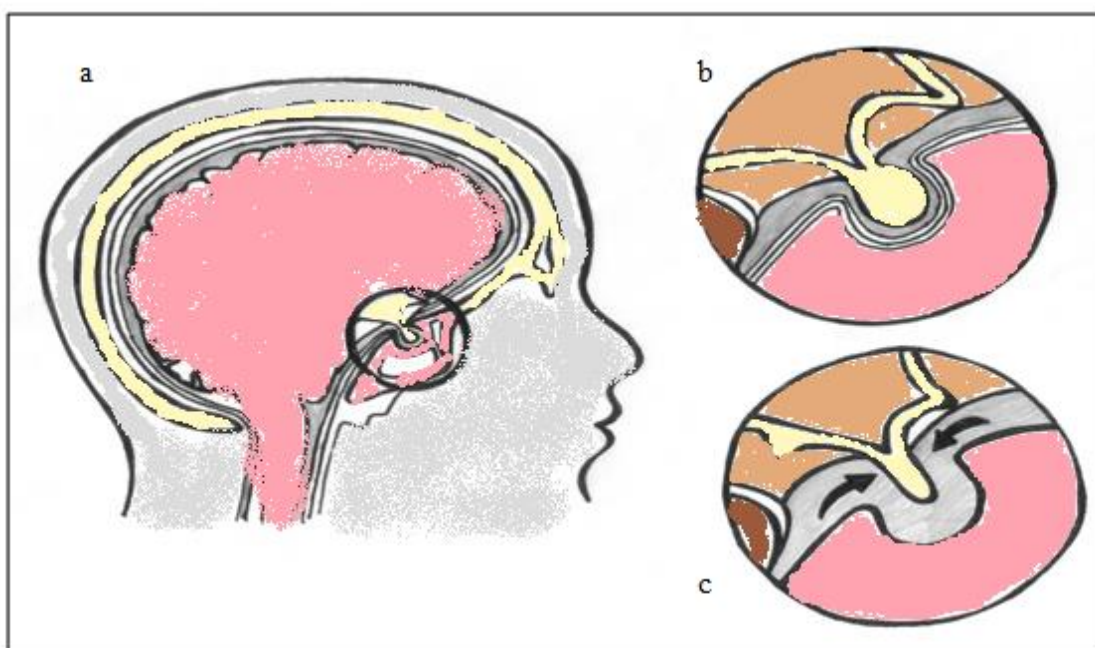
1.3. TỔNG QUAN VỀ BIẾN ĐỔI NỒNG ĐỘ ADH HUYẾT THANH TRONG CHẤN THƯƠNG SỌ NÃO KÍN

1.3.1. Chấn thương sọ não và các vị trí tổn thương tuyến yên

Rối loạn thần kinh nội tiết chủ yếu là suy tuyến yên, lần đầu tiên được tác giả Cyran nhà nghiên cứu của Đức năm 1918 đề cập. Cho đến gần đây tổn thương vùng dưới đồi và tuyến yên sau chấn thương thường không được chẩn đoán ngoại trừ khám nghiệm tử thi. Nghiên cứu gần đây cho thấy rối loạn thần kinh nội tiết khác nhau trong các chấn thương sọ não và những gì đã từng được cho là hiếm khi xảy ra bây giờ ngày càng chẩn đoán một cách rõ ràng. Vào đầu những năm 1950, tỷ lệ suy tuyến yên bị tổn thương được cho là 1%, tuy nhiên gần đây đã cho thấy có tỷ lệ từ 20 đến 70%. Tuyến yên là một tuyến thường bị ảnh hưởng nhiều nhất xảy ra từ rối loạn chức năng vùng dưới đồi hoặc thùy trước tuyến yên. Phân tích máu và nước tiểu là phương tiện phổ biến nhất được sử dụng để chẩn đoán các rối loạn thần kinh nội tiết. Rối loạn này có thể được nhìn thấy trong chấn thương sau những ngày đầu, trong khi bệnh nhân vẫn còn trong giai đoạn cấp tính, giai đoạn bán cấp, hay giai

đoạn phục hồi [20],[66]. Theo Klose đánh giá nội tiết thần kinh nên tiến hành ở bệnh nhân CTSN nặng và có tăng áp lực nội sọ [88].

Do đặc điểm về cấu trúc giải phẫu vùng hạ đồi tuyến yên và mạch máu hình phễu nên dễ bị tổn thương. Thùy trước và thùy sau tuyến yên nhận máu chủ yếu từ động mạch cảnh trong, hệ mạch cửa yên dài nhận máu từ động mạch trên yên và cung động mạch Willis. Chúng cung cấp 70 - 90% lượng máu cho tuyến yên. Trong khi hệ mạch cửa - yên ngắn, xuất phát từ động mạch yên dưới, cung cấp khoảng 20-30% lượng máu tuyến yên. Tổn thương mạch máu có thể là nguyên nhân quan trọng của suy tuyến yên sau chấn thương sọ não [20], [31], [66]. Một nhồi máu trước tuyến yên có thể gây ra do tác dụng trực tiếp lên tuyến yên, vùng dưới đồi hoặc sự chèn ép của các mạch máu. Đây có thể là kết quả của chấn thương trực tiếp hoặc do tổn thương thứ phát gây ra như phù nề, xuất huyết, tăng áp lực nội sọ hoặc thiếu oxy. Chấn thương có thể dẫn đến suy tuyến yên. Một nhồi máu của thùy sau có thể tránh được nếu mạch máu tuyến yên trên ít tổn thương đái tháo nhạt thường xảy ra như là kết quả của tình trạng viêm và phù nề xung quanh tuyến yên sau, nếu phù nề giảm thì diễn biến lâm sàng sẽ tốt lên [66].



Hình 1.8. Tuyến yên trong điều kiện bình thường (1a và b), tuyến yên bị chấn thương (1c) [66]

Tổn thương tuyến yên trong CTSN kín

Bảng 1.2. Tổn thương dưới đồi - tuyến yên - thượng thận liên quan đến chấn thương sọ não [66]

Tổn thương	Nguyên nhân	Vị trí tổn thương
Nguyên phát	Gia tốc, giảm tốc	Tổn thương do chấn thương của cuống yên
		Thùy trước hoại tử
		Thùy sau xuất huyết
	Trực tiếp tại não	Tổn thương trực tiếp mao mạch hoặc vùng dưới đồi tuyến yên
Thứ phát		Não phù nề
		Thiếu oxy
		Tăng áp lực nội sọ
		Xuất huyết
		Viêm phù nề

1.3.2. Sinh lý bệnh của ADH trong chấn thương sọ não kín

1.3.2.1. Sinh lý bệnh của chấn thương sọ não kín

Chấn thương sọ não tiên phát do bởi 2 cơ chế chính: tổn thương trực tiếp (một vật đánh vào đầu) và tổn thương tăng - giảm tốc (một lực va chạm làm cho não di chuyển trong hộp sọ dẫn đến xé rách các sợi trục thần kinh não). Tổn thương trực tiếp bởi chấn thương do các vật cứng, do ngã có thể dẫn đến phù não và xuất huyết nội sọ làm nặng nề tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và thậm chí là tử vong.

Tổn thương tăng tốc, giảm tốc thường là nguyên nhân tổn thương sợi trục lan tỏa. Sự xoay tròn làm xé rách chất trắng và chất xám não dẫn đến các tổn thương vi thể của sợi trục não. Ban đầu, tổn thương lan tỏa của sợi trục não thường không thấy trên hình ảnh chẩn đoán. Tuy nhiên, bởi vì sự thoái hóa sợi trục tìm thấy những bất thường như phù, teo và đốm xuất huyết cuối cùng cũng có thể nhìn thấy trên hình ảnh MRI. Lực tăng giảm tốc có thể cũng là nguyên nhân tổn thương sợi thần kinh sọ não, vùng dưới đồi và tuyến yên. Tổn thương xảy ra không chỉ do chấn

thương tiên phát mà còn do các tổn thương thứ phát như phù não, xuất huyết hoặc là hậu quả thiếu máu tại tế bào [3], [80].

Dòng thác thiếu máu cục bộ tiếp theo gây chết tế bào thần kinh

Sự thiếu oxy do giảm dòng máu đến tế bào não dẫn đến quá trình thay đổi sinh hóa, kéo theo một chuỗi vòng xoắn bệnh lý của thiếu máu cục bộ tiếp theo. Trình tự của chuỗi sự kiện này bắt đầu với sự thiếu oxy và tưới máu não từ đó làm hư hỏng bơm ion tế bào, dẫn đến chuyển hóa kỵ khí và tích tụ axit lactic. Các kênh vận chuyển chủ động ion tế bào bị hư hỏng, canxi ion từ đó đi vào tế bào thần kinh. Ngoài ra các chất dẫn truyền thần kinh kích thích như glutamate được giải phóng làm cho ion canxi vào tế bào nhiều hơn nữa. Với dư thừa canxi sẽ làm phóng thích nhiều gốc oxy hóa tự do cũng như một số enzym. Màng tế bào bị tổn thương bởi những enzym này, ty lạp thể bị phá vỡ và gây chết tế bào. Khi tế bào chết glutamate được phóng thích nhiều hơn, càng làm cho tế bào ở vùng này bị tổn thương, gây phù nề lan tỏa đến các tế bào thần kinh không bị tổn thương [3], [80].

- Mất cân bằng dịch và điện giải: Bên cạnh những hậu quả ở mức độ tế bào, tổn thương vùng dưới đồi và tuyến yên từ tác động của lực vào đầu khi va chạm cùng với phù não, thường dẫn đến mất cân bằng nước và điện giải làm tăng tỷ lệ bệnh tật và tử vong ở bệnh nhân chấn thương sọ não. Ba dạng mất cân bằng điện giải chính liên quan đến rối loạn chức năng vùng dưới đồi tuyến yên ở bệnh nhân chấn thương sọ não: đái tháo nhạt trung ương, hội chứng tiết ADH không thích hợp, hội chứng mất muối do não. Đái tháo nhạt trung ương liên quan với tăng natri máu, trong khi hai rối loạn còn lại liên quan đến giảm natri máu. Phát hiện sớm 3 hội chứng này là quan trọng ở bệnh nhân chấn thương sọ não để ngăn ngừa hơn nữa sự tổn thương chức năng thần kinh [39]. Tuyến yên, cuống tuyến yên và vùng dưới đồi là rất dễ bị tổn thương do chấn thương vùng đầu. Hệ thống thần kinh dưới đồi tuyến yên là tập hợp của các nhân và các đường dẫn truyền nằm ở vùng dưới đồi và tuyến yên có tác dụng điều hòa cân bằng nước của cơ thể. Nhân trên thị và nhân cận não thất nằm ở vùng dưới đồi tổng hợp hormon chống bài niệu ADH. ADH ảnh hưởng đến cân bằng nước bằng cách làm tăng tái hấp thu nước ở ống lượn xa và ống góp của thận, kết hợp với một protein vận chuyển gọi là neurophysin. Cùng với nhau, neurophysin và ADH đi xuống cuống tuyến

yên và đi xuyên qua đoạn cuối của sợi thần kinh và đến tuyến yên. ADH được tổng hợp ở vùng dưới đồi và được tích trữ ở các hạt tiết ở phần sau của tuyến yên, nơi mà hormone có thể được phóng thích vào máu. Chức năng của ADH là duy trì ổn định thể tích tuần hoàn và áp lực thẩm thấu huyết tương [80].

- Đái tháo nhạt trung ương: Những tổn thương ban đầu, cũng như những hậu quả thoáng qua và điều trị trong giai đoạn sớm sau tổn thương, có ảnh hưởng rõ rệt đến chức năng của vùng dưới đồi tuyến yên cả giai đoạn cấp tính và mạn tính sau tổn thương. Trong hầu hết các trường hợp, đái tháo nhạt là yếu tố tiên lượng nặng trong CTSN nhưng đái tháo nhạt mạn tính có thể hình thành với tỷ lệ mắc 6,9 - 7,5% ở các bệnh nhân bị chấn thương sọ não [143].

- Hội chứng tiết ADH không thích hợp (SIADH): Là tình trạng bệnh lý xảy ra do sự tiết quá nhiều hormone ADH làm tăng tái hấp thu nước tại ống thận, dẫn đến tình trạng ứ nước tại các cơ quan với natri huyết tương giảm, dẫn đến nước tiểu cô đặc [5]. Cơ chế feed back âm kiểm soát sự phóng thích ADH không còn chức năng. Nguyên nhân của SIADH ở bệnh nhân bị chấn thương sọ não bao gồm xuất huyết dưới nhện, tăng áp lực nội sọ, tổn thương hệ thống thần kinh dưới đồi tuyến yên. Tổn thương vùng dưới đồi tuyến yên là nguyên nhân của rối loạn chức năng ADH dẫn đến tăng tái hấp thu nước bởi ống thận và tăng thể tích dịch ngoại bào [80].

- Hội chứng mất muối do não (CSWS): Sinh lý bệnh của CSWS là không rõ ràng nhưng được cho là do bởi nhiều cơ chế ảnh hưởng đến cân bằng muối và nước. Cơ chế đầu tiên là thận mất muối, dẫn đến hạ natri máu và giảm thể tích dịch ngoại bào. Mặc dù hội chứng thường xảy ở bệnh nhân đột quỵ, xuất huyết não, xuất huyết dưới nhện, và phẫu thuật trong não, nó cũng có thể hình thành ở bệnh nhân chấn thương sọ não có tăng áp lực nội sọ [80].

Điều trị cho bệnh nhân đặc biệt là bệnh nhân chấn thương sọ não và mất cân bằng điện giải là một thử thách. Hiểu được và phát hiện các triệu chứng của đái tháo nhạt trung ương, SIADH, CSWS sẽ có các hành động phù hợp để tránh làm nặng thêm tình trạng bệnh nhân [107].

Bảng 1.3. Hội chứng đái tháo nhạt, SIADH, CSWS trong CTSN [80]

Biểu hiện	ĐTN trung ương	SIADH	CSWS
Định nghĩa	Mất cân bằng dịch do giảm tiết ADH ở thùy sau tuyến yên hoặc thận không đáp ứng với sự tiết ADH	Sản xuất kéo dài hoặc sản xuất quá mức ADH dẫn đến ngộ độc nước và tăng thể tích.	Thận mất muối dẫn đến hạ natri máu thật sự và giảm thể tích khi thận không tái hấp thu muối
Nguyên nhân	Hạ HA, stress, đau, lo âu, chấn thương, phẫu thuật, tổn thương vùng dưới đồi	Chấn thương sọ não, u não, abscess, xuất huyết dưới nhện, não úng thủy, viêm màng não, viêm não, viêm phổi. Liên quan đến thuốc	Nguyên nhân chưa rõ thường xảy ra ở bệnh nhân bất thường nội sọ. Mất cả muối và thể tích dịch nội mạch
Na ⁺ máu (mEq/l)	Tăng >145	Hạ <135	Hạ <135
ALTT máu (mOsm/kg)	Cao >295	Thấp <275	Thấp <275
ALTT niệu (mOsm/kg)	Giảm <200	Tăng >100	Tăng >100
Na ⁺ niệu (mEq/l)	Trong giới hạn bình thường hoặc giảm	Trong giới hạn bình thường hoặc tăng >25	Tăng >25
Thể tích nước tiểu	Tăng (>250 ml/giờ)	Giảm (400 – 500 ml/24 giờ)	Giảm
CVP	Tăng	Tăng	Giảm
Ure máu	Tăng	Bình thường hay giảm	Tăng
Điều trị	Truyền dịch (muối 0,45% đường tĩnh mạch). Bổ sung ADH với desmopressin acetate.	Hạn chế nước (800-100 ml/24 giờ) Truyền natri chậm với muối sinh lý hoặc muối ưu trương 3%-5% tĩnh mạch.	Không hạn chế dịch. Truyền natri chậm với dd muối ưu trương 3% đường tĩnh mạch.

1.3.2.2. ADH huyết thanh và tổn thương não ở bệnh nhân chấn thương sọ não

Sau chấn thương sọ não, các xung động phát sinh từ hệ thần kinh trung ương hoạt hóa gây tiết catecholamin, chủ yếu là được chuyển vào dòng máu và được phân bố đến các cơ quan khác nhau trong cơ thể. Kết hợp với các thụ thể adrenergic trên màng tế bào thuộc các cơ quan khác nhau, adrenalin gây co mạch ngoại vi, làm tăng nhịp tim, dẫn đến tăng huyết áp, giúp tưới máu tốt hơn cho các cơ quan, kích thích hoạt động của hệ thần kinh, trong đó có vùng dưới đồi. Dưới tác dụng của adrenalin, phản ứng tăng huyết áp chống lại tác động gây stress thường xảy ra rất sớm.

Tham gia vào phản ứng stress vùng dưới đồi vừa huy động ADH – hormon được dự trữ ở phần sau tuyến yên, vừa chế tiết các hormone. ADH được sản xuất với một lượng lớn có tác dụng làm cho các mạch máu co lại và gây tăng huyết áp. Phản ứng này xuất hiện khi cơ thể bị stress. Nhờ tăng huyết áp dưới tác dụng của adrenalin và sau đó dưới tác dụng của ADH mà tránh được hiện tượng trụy tim mạch do stress gây ra trong giai đoạn báo động [13].

Nhiều tài liệu đã ghi nhận các kích thích sinh lý bệnh chẳng hạn như tăng áp lực thẩm thấu hoặc xuất huyết sẽ gây ra một sự gia tăng đáng kể nồng độ của ADH trong tuần hoàn ngoại vi và cũng gia tăng đáng kể nồng độ của ADH trong dịch não tủy mặc dù trước đây người ta đã mô tả sự vận chuyển bão hòa ADH qua hàng rào máu - não và hàng rào máu - dịch não tủy, các giá trị K_m của sự vận chuyển này là cao so với các nồng độ của ADH quan sát trong máu, điều này gợi ý rằng ADH tìm thấy trong dịch não tủy không có nguồn gốc từ tuần hoàn ngoại biên, nhưng được tổng hợp ở trung ương và phóng thích vào dịch não tủy.

Các nhân cạnh não thất và nhân trên thị ở vùng dưới đồi, gửi các tín hiệu theo sợi trục dài đến thùy sau tuyến yên là nguồn chính của ADH trong vòng tuần hoàn.

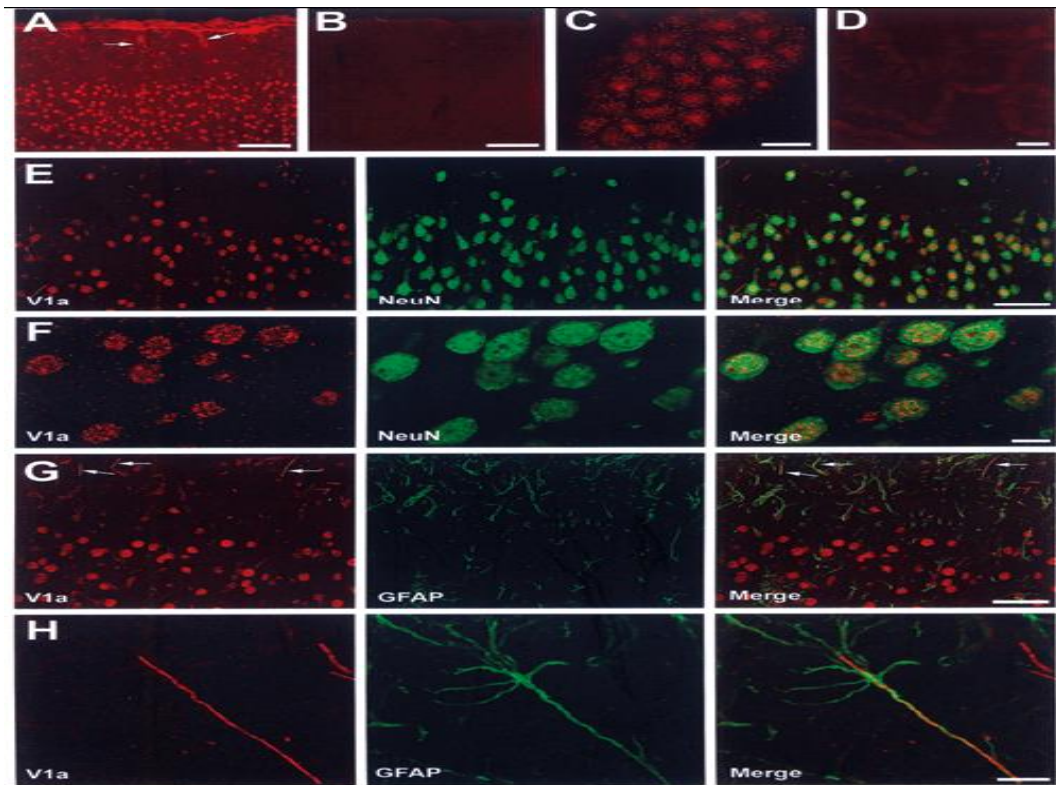
Tuy nhiên, tế bào thần kinh sản xuất ADH cũng đã được tìm thấy ở các vùng não khác nằm cả trong vùng dưới đồi và ở một số vùng não ngoài vùng

dưới đôi. Các sợi trục có chứa ADH đã được phát hiện từ nhân dưới đôi cạnh não thất đến não thất bên, gợi ý rằng chúng có thể phóng thích ADH vào dịch não tủy.

Các nghiên cứu trước đó nhiều tác giả đã thấy rằng các tế bào biểu mô của các đám rối màng mạch, mô tiết ra dịch não tủy nằm trong cả bốn não thất cũng sản xuất ADH. Gần đây các nghiên cứu đã cho thấy tổng hợp tại màng mạch của ADH được điều hòa một cách tương tự như quan sát thấy trong các nhân vùng dưới đôi cạnh não thất và các nhân trên thị [121], [122], [123].

Tăng nồng độ ADH trong huyết tương và dịch não tủy đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị đột quỵ do thiếu máu não cục bộ và những bệnh nhân chấn thương sọ não. Các kết quả quan sát lâm sàng này giống với kết quả đạt được trong những nghiên cứu trên súc vật cho thấy vai trò của ADH trong việc khởi động sự đứt gãy của hàng rào máu não, làm nặng thêm sự phù não và tăng sự mất mô thần kinh trong nhiều dạng CTSN [123].

Người ta cũng nhận thấy CTSN gây ra một sự gia tăng đáng kể thụ thể V1a (ADHR1A) ở các tế bào hình sao vỏ não và ở nội mô mạch máu não. Điều này gợi ý là cả hai loại tế bào chủ mô là đích chủ yếu của ADH trong CTSN. Bởi lẽ hiện nay người ta vẫn chưa biết có phải hiện diện ở bề mặt lòng mạch của nội mô mạch máu não hay không, thụ thể V1a ở tế bào hình sao rõ ràng vẫn nằm phía sau hàng rào máu não. CTSN liên quan đến sự tổn thương của hàng rào máu não, nhưng tăng độ thấm thấu của hàng rào máu não cũng đã được thấy sau tổn thương não thoáng qua do chấn thương.



Hình 1.9. Biểu hiện của thụ thể V1a trong não bị thương do CTSN [120]

(A) Cấu trúc hình ảnh vi thể cho thấy thụ thể V1a có liên quan đến các mạch máu thâm nhập vào nhu mô não (mũi tên). (B) Kháng nguyên peptide mảnh vỡ của các thụ thể V1a. (C) Hình ảnh của đám rối màng mạch. (D) Đám rối màng mạch đã được ủ với kháng thể. (E) Nhuộm tế bào thần kinh vỏ não với kháng thụ thể V1a (huyền quang màu đỏ) và hạt nhân tế bào thần kinh (huyền quang màu xanh lá cây). (F) Phóng đại hình ảnh dưới kính hiển vi của tế bào thần kinh vỏ não. Những hình ảnh này chứng minh sản phẩm V1a chủ yếu ở nhân tế bào thần kinh. (G) Nhuộm thụ thể kháng V1a (huyền quang màu đỏ) và thần kinh đệm protein có tính axit (GFAP) (huyền quang màu xanh lá cây). (H) Phóng đại hình ảnh dưới kính hiển vi của tế bào hình sao vỏ não với một dải nhiều màu [120].

Tổn thương não do chấn thương hay do thiếu máu cục bộ trước đây đã được báo cáo đi kèm với sự gia tăng nồng độ ADH trong máu. Chúng ta thấy rằng tổn thương não do chấn thương làm tăng cường điều hòa rõ tổng hợp ADH vùng dưới đồi. Tương tự, người ta cũng tìm thấy có sự hiện diện gia tăng ADH trong các nhân cạnh não thất vùng dưới đồi và nhân trên thị ở chuột. Gia tăng sự hiện diện ADH đã

được quan sát thấy sau tổn thương não do chấn thương giống như trong đáp ứng với tăng natri, một kích thích sinh lý bệnh mạnh tăng cường điều hòa tổng hợp ADH vùng dưới đồi. Một phát hiện mới và quan trọng là một sự gia tăng trong sản xuất ADH quan sát thấy trong vỏ não nằm liền kề với các tổn thương sau chấn thương và ở các vùng não khác bị ảnh hưởng bởi tác động trong đó có thể chai cứng bên và hồi hải mã. Trong vỏ não, người ta đã xác định chỉ duy nhất sợi trục cô lập có chứa ADH và phân tích miễn dịch hóa sinh chỉ ra rằng nguồn gốc chính của ADH trong vỏ não bị tổn thương được hoạt hóa bởi vi tế bào thần kinh đệm hoặc đại thực bào.

Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng ADH liên quan đến sinh lý bệnh của tổn thương não cấp, như sau xuất huyết dưới nhện hoặc nội sọ, tổn thương khu trú vỏ não, chấn thương sọ não, thiếu máu cục bộ não. Số lượng của ADH mRNA và ADH protein tăng sau khi thực nghiệm gây thiếu máu não và nồng độ ADH tăng trong dịch não tủy ở bệnh nhân đột quy [129].

Về mặt hình thái, vi tế bào thần kinh đệm đáp ứng với chấn thương bằng cách rút lại sợi trục và làm tròn thân tế bào, nhưng phân biệt giữa vi tế bào thần kinh đệm đã hoạt hóa với các đại thực bào có thể khó khăn vì hai loại tế bào có xu hướng biểu hiện các dấu hiệu chỉ điểm tương tự nhau. Thật thú vị, người ta đã tìm thấy rất nhiều các vi tế bào thần kinh đệm hoặc các đại thực bào có hiện diện ADH có liên quan mật thiết với các vi mạch máu vỏ não. Sự khu trú về mặt giải phẫu của các tế bào sản xuất ADH có thể có một vai trò quan trọng trong việc khuếch đại phụ thuộc ADH vào quá trình tổng hợp các chất trung gian tiền viêm sau chấn thương của các tế bào nội mô não và tế bào hình sao [123], [127].

Trong vỏ não bị tổn thương, đã tìm thấy ADH được sản xuất bởi các tế bào nội mô mạch máu não, nhưng số lượng vi mạch máu vỏ não nhuộm màu dương tính với ADH nhỏ hơn rất nhiều so với số lượng của vi tế bào thần kinh đệm, đại thực bào có hiện diện ADH. Những quan sát này là phù hợp với các nghiên cứu dưới kính hiển vi điện tử trước đây thấy ADH được sản xuất bởi các tế bào nội mô của động mạch não lớn. Các cơ chế phân tử tăng cường điều hòa sự hiện diện ADH trong não bị tổn thương hiện vẫn chưa rõ ràng, nhưng khả năng là sự hiện diện của thành phần

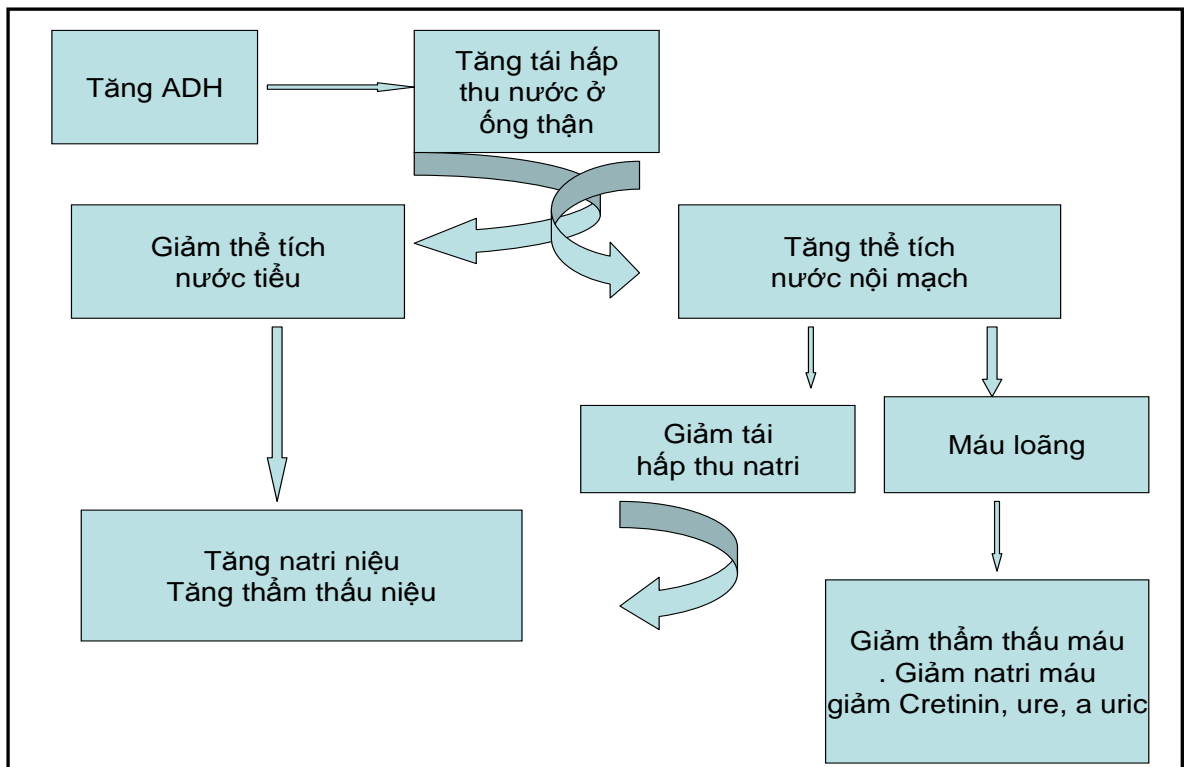
đáp ứng protein 1 hoạt hóa ở vùng khởi động của gen ADH có một vai trò trong sự gia tăng tổng hợp ADH. Phù hợp với ý kiến này, gần đây nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng tổn thương não do chấn thương hoạt hóa (phosphoryl hóa) các yếu tố sao chép, c - Jun và ATF2 các thành phần protein - 1 hoạt hóa, và kinase trên dòng của chúng, c - Jun N - terminal kinase [114], [123], [124].

Tóm lại: Tổn thương não do chấn thương làm gia tăng đáng kể tổng hợp ADH trong vùng dưới đồi và vỏ não liền kề với các tổn thương sau chấn thương. Trong vỏ não bị thương tổn, ADH chủ yếu được sản xuất bởi các vi thần kinh đệm hoạt hóa đại thực bào phần nhiều nằm trong các vi mạch máu vỏ não. ADH được sản xuất bởi các tế bào nội mô mạch máu não, nhưng số lượng vi mạch máu vỏ não nhuộm màu dương tính với ADH nhỏ hơn rất nhiều so với số lượng của vi thần kinh đệm, đại thực bào có hiện diện ADH. Những kết quả này cung cấp thêm bằng chứng hỗ trợ cho vai trò sinh lý bệnh của ADH trong chấn thương sọ não.

Mặc dù các nghiên cứu gợi ý mạnh mẽ rằng thụ thể ADH V1 gián tiếp bảo vệ thần kinh là do giảm phù não sau thiếu máu. Thụ thể ADH V1 nhận ra tế bào cơ trơn mạch máu não và nội mạc mao mạch và liên quan đến sự điều hòa dịch não tủy. Bởi vì số lượng ADH trong não tăng sau thiếu máu não trên động vật thực nghiệm và ở bệnh nhân đột quy; ADH gián tiếp gây co mạch, thông qua thụ thể V1, có thể suy đoán rằng ADH gây co mạch sau thiếu máu não, do đó dẫn đến giảm dòng máu phụ đến tổ chức thiếu máu và gây chết tế bào. Ảnh hưởng này nếu tồn tại, dường như chỉ hạn chế ở vùng tranh tối tranh sáng, do ức chế thụ thể ADH V1 không ảnh hưởng đến dòng máu não ở trung tâm vùng nhồi máu. Cách giải thích khác cho rằng thụ thể ADH V1 gián tiếp bảo vệ thần kinh có thể do thụ thể ADH V1 hiện diện rộng rãi ở nhu mô não, nơi mà chúng liên quan đến sự di chuyển canxi nội bào, hoạt hóa thụ thể NMDA và sản sinh ra superoxid anion, tất cả những tình trạng này được biết liên quan với tử vong tế bào thần kinh sau thiếu máu não. Theo đó, ảnh hưởng tích cực của ức chế thụ thể ADH V1 lên tế bào chết có thể cũng được giải thích bởi giảm glutamate và superoxid anion gián tiếp gây ngộ độc [124], [129].

1.3.2.3. Vai trò của ADH huyết thanh trong phù não do chấn thương sọ não

Não thích ứng với sự thẩm thấu liên quan đến tương tác giữa hàng rào máu não bằng những con đường khác nhau để thay đổi nồng độ chất tan trong tế bào não. Não được tách ra khỏi hệ tuần hoàn của hàng rào máu não, trong đó ngăn cản sự xâm nhập của các chất khác nhau mà không phải là chất béo hòa tan. Mặc dù lượng nước qua hàng rào máu phần lớn là do chênh lệch thẩm thấu, não bộ có nhiều cơ chế để xử lý lượng nước vào ra để đảm bảo tính cân bằng của tế bào.

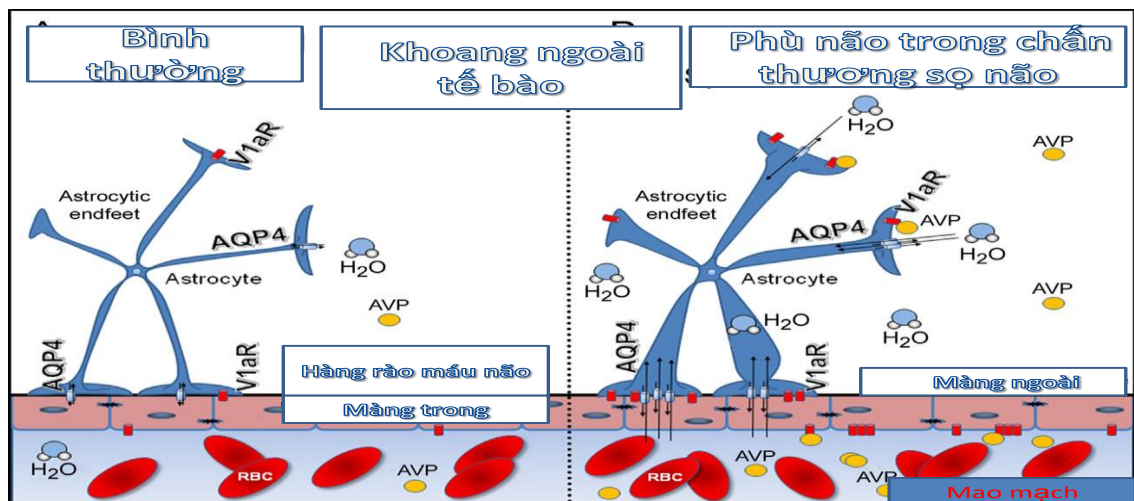


Sơ đồ 1.2. Cơ chế giảm natri máu trong hội chứng SIADH [29]

Hàng rào máu não là một cấu trúc phức tạp với liên kết chặt chẽ giữa các tế bào nội mô mạch máu và các tế bào thần kinh đệm (tế bào hình sao). Tế bào hình sao với các chân tiếp giáp các tế bào nội mô của các mao mạch não, hình thành hàng rào máu não. Cấu trúc này thực hiện nhiều chức năng nhằm duy trì lượng dịch và nồng độ chất điện phân của khoang ngoại bào não. Trong số các chức năng này kali từ dịch não tủy (CSF) thông qua cơ chế thu nhận và giải phóng kali trong khoang quanh mạch xung quanh tế bào thần kinh. Nhiều chức năng được thực hiện thông qua một nồng độ kênh nước (aquaporin/AQP), đặc biệt là AQP4. Ngoài ra còn có các kênh kali nằm ở xung

quanh khoang mạch. Các tế bào thần kinh đệm cũng có vai trò quan trọng trong việc điều tiết nước trong não. Các tế bào thần kinh đệm có thể thay đổi kích thước, nó trương lên khi trương lực tế bào thần kinh giảm [40].

Bằng chứng gần đây cho rằng sự hiện diện của AQP4 trong não là rất quan trọng trong sự phát triển của phù não để đáp ứng với hạ natri máu, cho thấy rằng các kênh này có thể đóng một vai trò quan trọng không chỉ trong điều tiết nước bình thường trong não bộ mà còn trong sinh bệnh học của hạ natri máu gây ra chứng phù não. Trong thực tế, giai đoạn phù não gây độc tế bào, nước bị đẩy qua làm các tế bào hình sao trương lên. Do các tế bào hình sao có thể chứa phần lớn lượng nước nên phản ứng của các tế bào này là nhân tố quan trọng của sự thay đổi trong khối lượng não khi hạ natri máu [40].



Hình 1.10. Sự chuyển động của nước thông qua Aquaporin 4, ADH (AVP) vào trong tế bào thần kinh gây phù tế bào não [99]

Bình thường tiêm vào não thất ADH không làm thay đổi lượng nước trong não nhưng nó làm gia tăng đáng kể việc hình thành phù não và tăng sự hấp thu natri của não, sau phù não sau chấn thương do lạnh hay do thiếu máu.

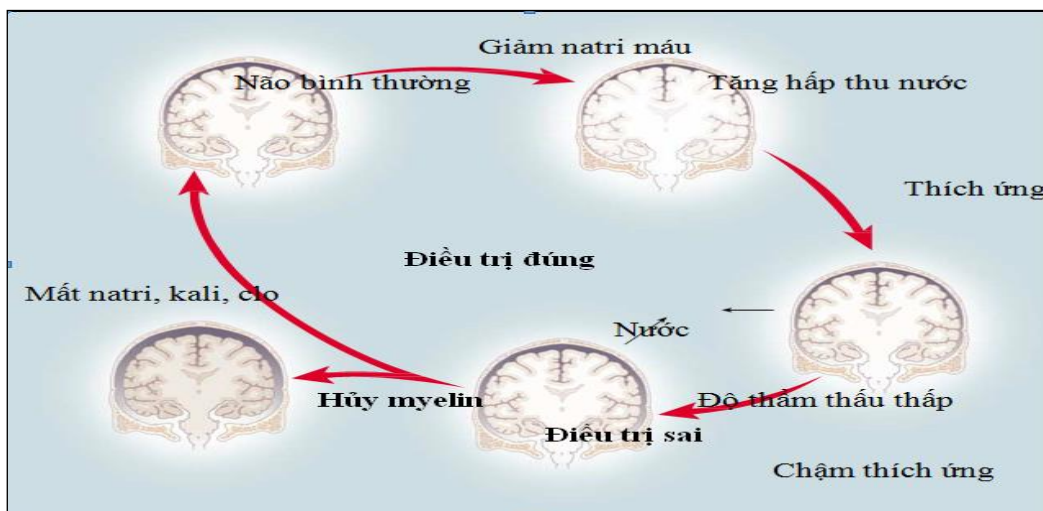
Trong khi đó không có sự hiện diện của ADH, hấp thu natri của não giảm trong tăng natri máu và sau thiếu máu não 61% và 36%, và sự hình thành phù não giảm 1/3. ADH có thể ảnh hưởng đến nước trong não và cân bằng thể tích não bằng nhiều con đường, ví dụ ảnh hưởng đến tính thấm của hàng rào máu não và điều biến trực tiếp thể tích tế bào thần kinh và tế bào hình sao. Giả thuyết này được ủng hộ

bởi những phát hiện mới đây và những nghiên cứu khác cho thấy sự giảm tính thấm hàng rào máu não sau khi sử dụng ức chế thụ thể ADH V1 và thực nghiệm cho thấy rằng ADH dẫn đến sự phù nề của tế bào hình sao và sự đáp ứng này có thể bị ức chế bởi kháng thụ thể ADH V1 [72], [129].

Ngoài ra, những dữ liệu này cho thấy rằng sự hình thành phù não chủ yếu qua trung gian hoạt động của thụ thể ADH V1. Thụ thể ADH V2 không có ảnh hưởng đến tính thấm của hàng rào máu não và hình thành phù não sau thiếu máu cục bộ não thoáng qua.

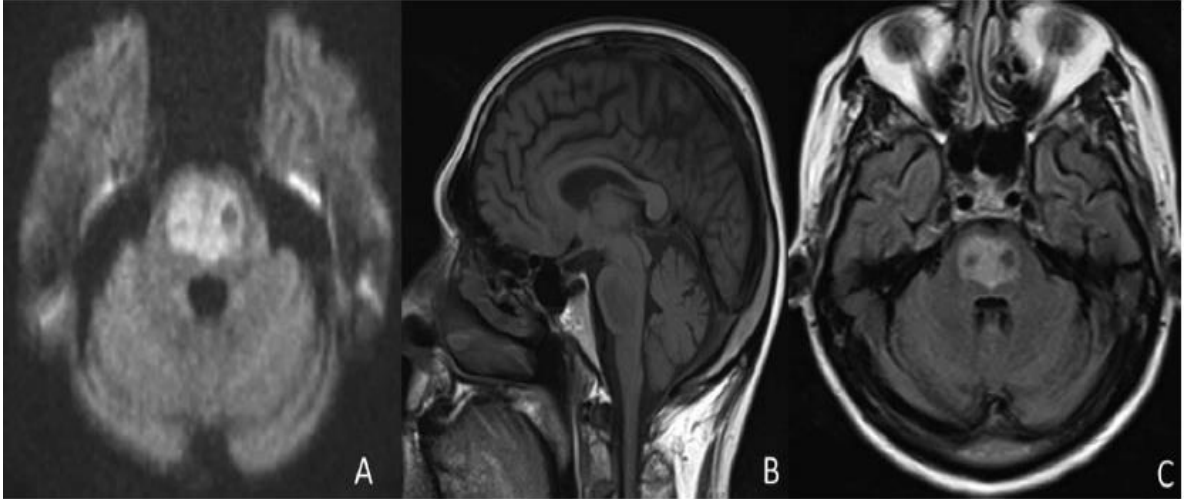
Các phản ứng của não ban đầu là thích ứng nhằm bảo tồn khối lượng tế bào thần kinh. Ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, estrogen và ADH ức chế hệ thống Na- K-ATPase và giảm sử dụng oxy não, làm suy yếu thích ứng não. Phù não chèn ép trung tâm hô hấp và làm giảm lượng máu ra khỏi não, từ đó làm giảm phân áp oxy động mạch, giảm sử dụng oxy của tế bào não. Thiếu oxy làm suy yếu hơn nữa sự thích nghi của tế bào não. Bệnh não là hậu quả của tình trạng thiếu oxy não và hạ natri máu do tăng ADH dẫn đến tổn thương não [40].

Trong trường hợp hạ natri với áp lực thẩm thấu máu thấp, nước sẽ vào nội bào gây phù não. Hầu hết các triệu chứng lâm sàng của hạ natri máu là do tình trạng phù não và tăng áp lực nội sọ. Để thích nghi với tình trạng phù não, tế bào thần kinh sẽ bơm chủ động điện giải (chủ yếu là kali) và các chất hòa tan hữu cơ ra ngoài.



Hình 1.11. Cơ chế thích nghi của não trong hạ natri máu [33], [104]

Điều chỉnh nhanh natri đã cho thấy cải thiện được sống còn và giảm tổn thương não, nếu như hạ natri có triệu chứng được điều chỉnh theo các khuyến cáo được chấp nhận [40]. Theo Admad K có sự liên quan đáng kể giữa việc điều chỉnh sớm hạ natri máu và kết quả thần kinh ở bệnh nhân CTSN [32].



Hình 1.12. Hình ảnh MRI của bệnh nhân tổn thương cầu não do hạ natri máu (A) Tăng tín hiệu ở cầu não. (B) Giảm tín hiệu đáy cầu não. (C) Tăng tập trung ở trung tâm cầu não [33], [96].

1.4. NGHIÊN CỨU TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI

1.4.1. Nghiên cứu ngoài nước

Cintra và nhóm nghiên cứu cho thấy có sự tương quan nghịch giữa nồng độ ADH huyết thanh với nồng độ natri và áp suất thẩm thấu máu khi nghiên cứu bệnh nhân chấn thương sọ não nặng [46].

Trong một nghiên cứu khác Cintra với 36 bệnh nhân CTSN nặng đến trước 72 giờ qua các thời điểm nghiên cứu ngày thứ 1, 2, 3, 5 cho thấy nồng độ ADH huyết thanh ở nhóm tử vong cao hơn ở nhóm sống sót ở thời điểm ngày thứ 3 ($p < 0,05$) và có sự rối loạn tiết ADH huyết thanh ở bệnh nhân chấn thương sọ não nặng và nhóm tử vong não [47].

Kết quả này cũng được ghi nhận tương tự khi nghiên cứu về thay đổi và ảnh hưởng của ADH huyết thanh trong chấn thương não của Huang, nghiên cứu ghi nhận tương quan nghịch giữa natri với ADH ($r = - 0,35$; $p < 0,05$), giữa áp

lực thẩm thấu máu với ADH huyết thanh ($r = - 0,42$; $p < 0,05$) [75], trong một nghiên cứu khác của Huang cho thấy nồng độ ADH huyết thanh ở bệnh nhân CTSN nặng là $48,30 \pm 8,28$ pg/ml [74].

Đã có nhiều nhận xét cho thấy có sự rối loạn cân bằng nước sau chấn thương sọ não, nhưng chưa có dữ liệu nào đánh giá chính xác tần suất sự rối loạn này.

Amar Agha và cộng sự nghiên cứu trên 102 bệnh nhân bị chấn thương sọ não nhằm đánh giá tần suất rối loạn thùy sau tuyến yên sau chấn thương sọ não với kết quả có 21,6% bệnh nhân có biểu hiện đái tháo nhạt ngay tức thì sau chấn thương giai đoạn cấp, có 6,9% bị đái tháo nhạt vĩnh viễn và điểm Glasgow thấp, cũng như sự hiện diện của phù não có liên quan đến đái tháo nhạt trong CTSN, có mối tương quan nghịch giữa điểm Glasgow và natri huyết tương ($r = -0,61$; $p = 0,01$) [36].

Năm 2004 trong nghiên cứu của Aimaretti và cộng sự thấy có 4,2% đái tháo nhạt riêng việc đánh giá thần kinh nội tiết luôn là điều bắt buộc ở những bệnh nhân sau chấn thương sọ não [35].

Năm 2005 trong một nghiên cứu của Amar Agha trong 50 bệnh nhân chấn thương sọ não cấp có Glasgow 3 - 13 điểm, thì có 26% đái tháo nhạt, trong đó có 9 bệnh nhân phục hồi sau 6 tháng, 1 bệnh nhân phục hồi sau 12 tháng, 3 bệnh nhân bị đái tháo nhạt vĩnh viễn có 2 bệnh nhân bị thiếu hụt ADH [37].

Năm 2007 Tanriverdi và cộng sự ở Thổ Nhĩ Kỳ khi đánh giá chức năng tuyến yên sau chấn thương sọ não cấp tính trong vòng 24 giờ đầu với 104 bệnh nhân thấy rằng tỷ lệ tử vong bệnh nhân không liên quan đến hormon tuyến yên chỉ có tuổi và điểm Glaslow liên quan đến tử vong [125].

Năm 2009 Milton Klein nghiên cứu thấy khoảng 30 - 50% bệnh nhân bị chấn thương sọ não từ trung bình đến nặng có biến chứng nội tiết, khi khám nghiệm các bệnh nhân chấn thương sọ não tử vong thấy nhồi máu tuyến yên 9 - 38%, xuất huyết sau tuyến yên 12 - 45%, đái tháo nhạt chiếm 2 - 16% [104].

Bảng 1.4. Nghiên cứu tỷ lệ đái tháo nhạt ở CTSN của một số tác giả

Thời gian	Tác giả	n	Nơi nghiên cứu	Thời gian	Điểm GCS	Tỷ lệ đái tháo nhạt
2004	Agha [36]	102	Nam: 83% Tuổi: 15 - 65 Ailen	6 - 36 tháng sau CTSN	9 - 12: 44% < 9: 56%	Thoáng qua 21,6% Vĩnh viễn 6,9%
2004	Aimaretti [39]	100	Nam 69% Tuổi: > 18 Ý	3 tháng	13 - 15: 55% 9 - 12: 24% < 9: 21%	4%
2004	Boughey [44]	888	Mỹ	176 ngày	< 6	2,9%
2005	Agha [37]	50	Nam: 76 % Ailen	Trung bình 12 ngày (7 - 20)	9 - 12: 36% < 9: 64%	26%
2007	Klose [88]	104	Nam: 75% Tuổi: 18 - 64 Đan Mạch	13 ngày (10 - 27) Sau CTSN	13 - 15: 42% 9 - 12: 19% < 9: 38%	2%

Khi nghiên cứu mối liên quan giữa tăng natri máu và tử vong ở bệnh nhân CTSN, Maggiore và nhóm nghiên cứu thấy trong số 130 bệnh nhân (tuổi trung bình 52, nam 74%, GCS từ 3 đến 8 điểm), tất cả được thở máy, có 35 (26,9%) tử vong trong vòng 14 ngày sau khi nhập viện ở hồi sức cấp cứu. Tăng natri máu được phát hiện ở 51,5% bệnh nhân. Sự xuất hiện tăng natri máu cao nhất ($p = 0,003$) ở những bệnh nhân nghi ngờ đái tháo nhạt trung ương (25/130, chiếm 19,2%) có sự gia tăng mức độ nghiêm trọng của chấn thương não và tử vong ở hồi sức. Tỷ lệ tăng natri máu trong quá trình theo dõi liên quan rõ với tỷ lệ tử vong (tỷ số nguy cơ 3,00 (KTC 95%: 1,34 đến 6,51; $p = 0,003$). Tuy nhiên, điều trị bằng desmopressin đã làm thay đổi hậu quả này ($p = 0,06$), tăng natri máu giúp dự báo trong các trường hợp nghi ngờ đái tháo nhạt trung ương và tiên lượng tử vong của CTSN [95].

Trong nghiên cứu của Boughey cho thấy tỷ lệ đái tháo nhạt ở CTSN là 2,9 %, tỷ lệ tử vong 69% (18/26). Thời gian khởi phát trung bình của đái tháo nhạt ở nhóm tử vong do CTSN là $1,5 \pm 0,7$ ngày, ngắn hơn so với nhóm sống sót $8,9 \pm 10,2$ ngày ($p < 0,001$). Tất cả các bệnh nhân tử vong trong vòng 3 ngày đầu tiên nhập viện đều bị đái tháo nhạt. Bệnh nhân xuất hiện đái tháo nhạt sớm sau CTSN có một tỷ lệ tử vong cao hơn so với nhóm đái tháo nhạt muộn. Sự phát triển của đái tháo nhạt sau CTSN có tỷ lệ tử vong 69%, và nếu bắt đầu trong vòng 3 ngày đầu tiên sau CTSN tỷ lệ tử vong tăng lên đến 86% [43].

Trong nghiên cứu Hadjizacharia P tỷ lệ mắc đái tháo nhạt giai đoạn cấp của CTSN nặng là 15,6%. Các yếu tố nguy cơ độc lập đối với đái tháo nhạt bao gồm điểm Glasgow ≤ 8 , phù não và đái tháo nhạt cấp tính là một yếu tố nguy cơ độc lập dự báo tử vong trong CTSN [70].

1.4.2. Nghiên cứu trong nước

Cho đến nay trong nước có nhiều công trình nghiên cứu đánh giá về các yếu tố tiên lượng trong chấn thương sọ não trên lâm sàng, trên cắt lớp vi tính sọ não và các xét nghiệm máu, tuy nhiên nghiên cứu về nồng độ ADH huyết thanh ở 2 thời điểm của chấn thương sọ não và kết hợp cả 3 yếu tố lâm sàng (điểm Glasgow), hình ảnh cắt lớp vi tính sọ não (điểm Marshall) và xét nghiệm máu để nghiên cứu thì chưa có công trình nghiên cứu nào.

Ngô Dũng, Nguyễn Thị Nhạn, Hoàng Khánh (năm 2014) với cỡ mẫu 59 bệnh nhân chấn thương sọ não nặng đã có bài báo cáo với kết quả nồng độ ADH1 huyết thanh khi vào viện $44,25 \pm 55,59$ pg/ml cao hơn nồng độ ADH3 huyết thanh ngày thứ 3 là $24,26 \pm 17,69$ pg/ml, $p < 0,05$ và có mối tương quan giữa ngày điều trị tại hồi sức với nồng độ ADH huyết thanh [6].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, đến trước 72 giờ bị chấn thương sọ não kín lần đầu, được điều trị tại khoa Hồi sức Cấp cứu, khoa Gây mê Hồi sức, khoa Ngoại thần kinh bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 7 năm 2011 đến tháng 1 năm 2014.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm bệnh và nhóm chứng

Tiêu chuẩn nhóm bệnh [3].

- Chẩn đoán máu tụ trong não (chung cho cả 3 nhóm ngoài màng cứng, dưới màng cứng, trong não)
- + Có khoảng tỉnh hoặc thang điểm Glasgow giảm dần.
- + Đồng tử bình thường hay giãn tăng dần 1 hoặc 2 bên.
- + Liệt $\frac{1}{2}$ người tăng dần đối diện với bên giãn đồng tử.
- Chẩn đoán não dập não:
 - + Dập não nhẹ: Bệnh nhân vẫn tỉnh, liệt $\frac{1}{2}$ người sau chấn thương
 - + Dập não nặng: Hôn mê ngay sau chấn thương.
- Chẩn đoán phù não:
 - + Tri giác giảm dần
 - + Nhức đầu hay nôn mửa tăng lên, có hội chứng tăng áp lực nội sọ.
- Tất cả các bệnh nhân đều chụp cắt lớp vi tính sọ não chẩn đoán xác định chấn thương sọ não.
- Không có chỉ định phẫu thuật trong quá trình nghiên cứu [148].

Tiêu chuẩn nhóm chứng

- Chưa lần nào bị chấn thương sọ não hay tai biến mạch máu não.
- Không bị bệnh nội tiết, tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh lý mạch máu, bệnh hô hấp mạn tính, các bệnh tự miễn và nhiễm trùng tại thời điểm nghiên cứu.
- Có xét nghiệm glucose máu, T4, TSH, cortisol, điện giải đồ máu bình thường.

- Không dùng các chất kích thích như cà phê, thuốc lá, ethanol trước đó 24 giờ.
- Không sử dụng các thuốc hay dịch chuyển ảnh hưởng đến các biến nghiên cứu.
- Có 116 người chứng khỏe mạnh sống và làm việc trong khu vực miền Trung, có tương ứng về giới, tuổi so với nhóm bệnh và được lấy máu xét nghiệm ADH một lần vào buổi sáng.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân dưới 18 tuổi.
- Có bệnh về nội tiết hay đang dùng thuốc nội tiết.
- Có bệnh lý tự miễn và dùng thuốc tự miễn.
- Bệnh nhân u não hay viêm nhiễm não màng não, u phổi hay nhiễm trùng phổi.
- Bệnh nhân bị suy tim, suy thận, tai biến mạch máu não.
- Tiền sử tăng huyết áp.
- Tiền sử có bệnh đái tháo đường, mạch vành, đột quy.
- Đang truyền glucose.
- Đang dùng thuốc có liên quan đến rối loạn glucose máu như glucocorticoid, adrenalin, thuốc hạ glucose máu, chẹn beta.
- Có dùng thuốc ngủ hay các thuốc an thần.
- Có bệnh tăng hoặc giảm tiểu cầu.
- Bệnh nhân bị chấn thương sọ não hở hay đa chấn thương nặng như gãy xương lớn, chấn thương ngực phổi, chấn thương bụng kín.
- Bệnh nhân khi nhập viện đã truyền dịch.
- Bệnh nhân có dùng chất kích thích ethanol.
- Phụ nữ đang có thai hay có dùng thuốc tránh thai.
- Các trường hợp bệnh nhân hay người nhà không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ ra khỏi nghiên cứu: khi có một trong các tiêu chuẩn sau

Bệnh nhân CTSN kín khi nhập viện có huyết áp tâm thu ≤ 90 mmHg

Hb máu ≤ 9 g/dl

Không đủ 2 lần xét nghiệm ADH huyết thanh

Có phẫu thuật trong quá trình nghiên cứu.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang, có theo dõi dọc và so sánh nhóm chứng. Bệnh nhân được đánh giá tại 3 thời điểm nghiên cứu, khi nhập viện, ngày thứ 3 chấn thương sọ não và khi bệnh nhân được chuyển ra khỏi khu hồi sức tích cực [11].

- Cỡ mẫu

Công thức tính cỡ mẫu cho mỗi nhóm:

$$n=2 \left[\frac{(Z_{2\alpha} + Z_{2\beta}) \sigma}{\delta} \right]^2$$

Trong đó:

σ : độ lệch chuẩn của nồng độ ADH.

δ : Sự khác biệt về nồng độ ADH trung bình giữa nhóm CTSN cấp (nhóm nghiên cứu) và nhóm chứng.

Chúng tôi tham khảo các giá trị này theo nghiên cứu của Huang [75]:

Nồng độ ADH nhóm chứng: $3,41 \pm 0,82$ (pg/ml).

Nồng độ ADH1 huyết thanh lúc nhập viện:

$47,81 \pm 45,33$ (pg/ml) ($\sigma = 45,33$; $\delta = 44,4$).

Hoặc ngày thứ 3 ADH3 huyết thanh: $4,29 \pm 1,08$ pg/ml ($\sigma = 1,08$; $\delta = 0,88$).

Với $\alpha = 0,05$ thì $Z_{2\alpha} = 1,96$; $\beta = 0,01$ thì $Z_{2\beta} = 2,58$

Từ đó tính được cỡ mẫu tối thiểu cho mỗi nhóm:

Dựa vào ADH lúc nhập viện

$$n = 2 \times \left[\frac{(1,96 + 2,58) \times 45,33}{44,4} \right]^2 = 43 \text{ (bệnh nhân)}$$

Dựa vào ADH ngày thứ 3

$$n = 2 \times \left[\frac{(1,96 + 2,58) \times 1,08}{0,88} \right]^2 = 62 \text{ (bệnh nhân)}$$

Như vậy cỡ mẫu tối thiểu mỗi nhóm là 62 bệnh nhân

Trong nghiên cứu có 105 bệnh nhân CTSN và nhóm chứng 116 khỏe mạnh.

2.2.2. Quy trình nghiên cứu

2.2.2.1. Các giai đoạn trong nghiên cứu

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn sẽ được đưa vào nghiên cứu.

Người nhà sẽ được giải thích mục đích và cách thức nghiên cứu.

- **Giai đoạn 1:** Khi bệnh nhân vào viện

Bệnh nhân xác định chấn thương sọ não dựa vào chụp cắt lớp vi tính sọ não, được khám lâm sàng và đánh giá điểm Glasgow, phân loại Marshall.

Ghi nhận tiền sử các bệnh lý liên quan qua bệnh nhân hoặc người nhà bệnh nhân theo các tiêu chí của nghiên cứu.

Ghi nhận thời gian từ khi chấn thương sọ não đến khi vào viện.

Trước khi truyền dịch được lấy máu xét nghiệm glucose, điện giải đồ, ure, creatinin, công thức máu.

Tiến hành đồng thời lấy 2ml máu ở ống đỏ không có chất chống đông, gửi khoa Sinh hóa quay ly tâm để xét nghiệm ADH1 huyết thanh.

- **Giai đoạn 2:** Vào ngày thứ 3 kể từ khi nhập viện

Đánh giá lần 2 bệnh nhân với các thông số về điểm Glasgow, đặt nội khí quản, thở máy, truyền dịch hay không. Xét nghiệm lại nồng độ ADH3 huyết thanh.

- **Giai đoạn 3:** Ghi nhận khi bệnh nhân ổn định chuyển từ khu hồi sức về lại ngoại Thần kinh.

Ghi nhận số ngày điều trị ở khu hồi sức (ngày chuyển ra khu hồi sức - ngày vào viện) + 1, kết thúc nghiên cứu.

Với bệnh nhân khi vào được chuyển từ cấp cứu vào khoa ngoại thần kinh trong ngày (do chấn thương sọ não nhẹ) thì được ghi nhận số ngày điều trị ở hồi sức là 1 ngày.

Với bệnh nhân tử vong: (ngày tử vong – ngày vào viện) + 1.

2.2.2.2. Phác đồ xử trí trong CTSN kín [2]

Điều trị nội khoa

- Chung

+ Cho người bệnh nằm yên tĩnh nếu tỉnh.

- + Đầu cao 30° – 45°
- + Điều chỉnh rối loạn nước điện giải.
- + Điều trị tăng thân nhiệt: paracetamol 0,5 gram bơm qua ống thông dạ dày hoặc 1 gram truyền tĩnh mạch.
- + Kháng sinh: khi có dấu hiệu nhiễm khuẩn thần kinh cần phải sử dụng kháng sinh càng sớm càng tốt, lựa chọn kháng sinh dễ thấm màng não.
- + Chống co giật
- + Bí tiểu: đặt ống thông tiểu.
- Hồi sức đảm bảo hô hấp: cung cấp đủ oxy cho người bệnh
- + Người bệnh tỉnh: thở oxy qua đường mũi.
- + Người bệnh hôn mê, rối loạn hô hấp cần phải đặt nội khí quản và thở máy (tránh sử dụng PEEP), duy trì PaCO₂ từ 35 - 45 mmHg (điểm Glasgow ≤ 8 điểm).
- Hồi sức tuần hoàn: Duy trì huyết áp cao hơn bình thường hoặc huyết áp nền (HATT 140-180 mmHg, HATTr <120 mmHg) để đảm bảo áp lực tưới máu não (CPP: 65-75 mmHg).
- Chống phù não: giữ áp lực thẩm thấu máu 295 - 305 mOsm/L.
- + Manitol chỉ dùng khi có phù não: 0,5 - 1g/kg/6giờ truyền tĩnh mạch trong 30 phút; không dùng quá 3 ngày.
- + Thuốc an thần truyền tĩnh mạch; propofol (5 - 80 µg/kg/phút). Tác dụng với liều gây mê: giảm phù não, giảm nhu cầu sử dụng oxy ở não, chống co giật.

Điều trị ngoại khoa

- Khi biết rõ nguyên nhân, điều trị nội khoa không kết quả
- Chấn thương sọ não có đưng dập não nhiều: mổ lấy vùng đưng dập ra ngoài để giảm áp lực nội sọ.
- Theo dõi áp lực nội sọ.

2.2.3. Các biến số nghiên cứu chung

2.2.3.1. Tuổi: Tuổi được tính đến thời điểm nghiên cứu.

Chia 3 nhóm tuổi: Từ 18 đến 39 tuổi, ≥ 40 đến 59 tuổi, ≥ 60 tuổi

2.2.3.2. Giới: Giới được chia thành hai nhóm là giới nam và giới nữ.

2.2.3.3. Nguyên nhân chấn thương não sọ não kín

Chia làm 3 nhóm tai nạn giao thông, tai nạn lao động, tai nạn sinh hoạt.

2.2.3.4. Thời gian bị chấn thương đến khi nhập viện

≤ 12 giờ, 12 giờ đến ≤ 24 giờ, 24 giờ đến ≤ 72 giờ.

2.2.3.5. Huyết áp động mạch

- Dụng cụ: Dụng cụ đo huyết áp kế bằng hơi được chuẩn hoá. Băng quấn tay là một túi hơi quấn tay chiếm 2/3 chiều dài và chu vi cẳng tay, bờ dưới trên nếp khuỷu 2cm.

- Cách đo: Sau khi áp lực hơi trong băng quấn làm mất mạch quay, bơm hơi tiếp 30 mmHg trên mức mất mạch. Xả chậm, huyết áp tâm thu ứng với tiếng đập đầu tiên và huyết áp tâm trương ứng với sự biến mất hoàn toàn của tiếng đập.

Bảng 2.1. Phân loại tăng huyết áp theo khuyến cáo của hội tim mạch học Việt Nam 2015 [17]

Phân loại Tăng huyết áp		
Phân loại	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)
HA tối ưu	< 120	< 80
HA bình thường	< 130	< 85
HA bình thường cao	130 – 139	85 – 89
THA độ 1 (nhẹ)	140 – 159	90 – 99
THA độ 2 (trung bình)	160 – 179	100 – 109
THA độ 3 (nặng)	≥ 180	≥ 110
THA tâm thu đơn độc	≥ 140	< 90

Phân loại này dựa trên đo HA tại phòng khám. Nếu HATT và HATTr không cùng một phân loại thì chọn mức HA cao hơn để xếp loại.

2.2.3.6. Đo áp lực tĩnh mạch trung ương

Áp lực tĩnh mạch trung ương thể hiện khối lượng tuần hoàn trong lòng mạch.

Chỉ số bình thường của CVP là 6 - 10 cmH₂O

Chia làm 3 mức: < 6 cmH₂O, 6 ≤ – 10 cmH₂O, > 10 cmH₂O [92].

- Chuẩn bị dụng cụ

Các phương tiện dùng để truyền dịch: Dịch truyền, dây truyền dịch, cồng, băng dính, kim chỉ khâu.

Kim lều tĩnh mạch và ống thông (catheter) tĩnh mạch

Thước đo áp lực tĩnh mạch trung ương có chia vạch đến cm

- Chuẩn bị bệnh nhân

Bệnh nhân nằm trên giường

Tư thế bệnh nhân tùy theo vị trí chọc kim

Chọn tĩnh mạch để đo người ta thường đo áp lực tĩnh mạch trung tâm qua tĩnh mạch cảnh trong. Chuẩn bị sẵn chai truyền dịch và cắm dây truyền đuổi khí, khoá lại.

Chọc qua đường tĩnh mạch cảnh trong

Nối catheter với đường chuyên đã chuẩn bị sẵn.

- Kỹ thuật đo CVP

Khi chưa đo thì xoay van cho dịch chảy từ hướng chai dịch vào bệnh nhân, khi cần đo xoay van đóng đường trở lại chai dịch, lúc này có sự lưu thông giữa thước đo áp lực với bệnh nhân, để cho mức dịch dừng lại và dao động nhẹ nhàng trong thước. Độ cao của mức nước trong thước chính là áp lực tĩnh mạch trung ương (tính theo cm H₂O)

Chú ý: Đặt mức 0 của thước ngang với tâm nhĩ phải của bệnh nhân, bệnh nhân nằm tư thế thẳng [8].

2.2.3.7. Tính áp lực thẩm thấu máu, áp lực thẩm thấu nước tiểu

Công thức tính áp lực thẩm thấu [21], [41], [149].

ALTT máu (mosmol/l) = Na⁺ (mmol/l) x 2 + Glucose (mmol/l) + Ure (mmol/l)

ALTT nước tiểu (mosmol/l) = Na⁺ (mmol/l) x 2 + Glucose (mmol/l) + Ure (mmol/l)

Giá trị áp lực thẩm thấu máu [5], [29], [149].

Giảm ALTT máu: < 280 mosmol/l

ALTT máu bình thường: 280 – 295 mosmol/l. Tăng ALTT máu: > 295 mosmol/l

2.2.3.8. Chẩn đoán SIADH và đái tháo nhạt trong chấn thương sọ não kín

- Chẩn đoán SIADH [83], [146]

Natri huyết tương < 135 mmol/l. Áp lực thẩm thấu huyết tương < 280 mosmol/l. Áp

lực thẩm thấu nước tiểu > áp lực thẩm thấu huyết tương. Natri nước tiểu > 18 mmol/l. Áp lực tĩnh mạch trung ương \geq 6 cm H₂O. Bình thường về chức năng tuyến giáp, thận, thượng thận.

- Chẩn đoán đái tháo nhạt [83], [146]

Natri huyết tương > 145 mmol/l. Thể tích nước tiểu > 3 l/24 giờ. Áp lực thẩm thấu huyết tương > 305 mosmol/l. Áp lực thẩm thấu nước tiểu < 350 mosmol/l. Tỷ trọng nước tiểu \leq 1,005 và trước đó 8 giờ không dùng các thuốc lợi tiểu.

2.2.4. Các biến số nghiên cứu chính

2.2.4.1. Đánh giá độ nặng bằng thang điểm Glasgow

Bảng 2.2. Thang điểm Glasgow [126]

Bộ phận khám	Mức độ đáp ứng	Điểm
Mắt	- Mở mắt tự nhiên	4
	- Mở mắt khi gọi	3
	- Mở mắt khi kích thích đau	2
	- Không đáp ứng với bất kỳ kích thích nào	1
Lời nói	- Trả lời đúng câu hỏi	5
	- Trả lời chậm chạp mất định hướng	4
	- Trả lời không phù hợp với câu hỏi	3
	- Lời nói vô nghĩa	2
	- Không đáp ứng với lời nói	1
Vận động	- Thực hiện vận động theo yêu cầu	6
	- Đáp ứng vận động phù hợp khi kích thích đau	5
	- Đáp ứng vận động không phù hợp khi kích thích đau	4
	- Co cứng kiểu mất vỏ não khi kích thích đau	3
	- Duỗi cứng kiểu mất não khi kích thích đau	2
	- Không đáp ứng khi kích thích đau	1

Thang điểm Glasgow tối đa 15 điểm, tối thiểu 3 điểm.

Bệnh nhân được đánh giá thang điểm Glasgow theo 3 mức độ:

> 12 điểm: nhẹ. Từ 9 -12 điểm: vừa. ≤ 8 điểm: nặng.

Trong nghiên cứu khi phân tích thành 2 nhóm thì thang điểm Glasgow thành 2 mức độ:
Nặng: ≤ 8 điểm. Không nặng: > 8 điểm.

2.2.4.2. Hình ảnh cơ bản trong nghiên cứu trên cắt lớp vi tính sọ não

Máy chụp CLVT hiệu Hispeed Dual - GE (Anh Quốc), thực hiện tại khoa chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Trung ương Huế có các thông số kỹ thuật và dựng hình được quy định bởi nhà sản xuất và thống nhất áp dụng cho các trường hợp bệnh nhân nghiên cứu. Thay đổi đậm độ biểu hiện sự khác biệt tương đối về đậm độ của vùng chúng ta lưu ý với các cấu trúc bình thường xung quanh hay so với mô bình thường. Các từ diễn tả đậm độ khi mô tả: giảm đậm độ, đồng đậm độ, tăng đậm độ. Các từ giảm, đồng và tăng đậm độ sẽ tương ứng với các vùng có màu đen hơn, ngang bằng và trắng hơn so với vùng được so sánh.

Bảng 2.3. Trị số các đậm độ cấu trúc nội sọ [10]

Cấu trúc	Trị số giới hạn (Hu)
Đóng vôi, xương	80 – 250
Xuất huyết, tụ máu	55 – 75
Chất xám	35 – 45
Chất trắng	29 – 30
Phù nề	10 – 20
Dịch não tủy	0 – 10
Nước	0
Mỡ	0 – (-100)
Khí	(-100) – (-1000)

Các hình ảnh nghiên cứu trên cắt lớp vi tính sọ não

- Tụ máu ngoài màng cứng: hình lồi hai mặt, bờ trong nhẵn
- Tụ máu dưới màng cứng, trong não:
 - + Hình ảnh máu dưới màng cứng, đậm độ sát xương, hình liềm hay lõm 2 mặt.
 - + Hình ảnh dập não thấy tỷ trọng không đồng nhất, vùng tăng trọng xen kẽ với vùng giảm tỷ trọng do sự hợp thành của nhiều ổ chảy máu nhỏ, rải rác trong mô não, phối

hợp với phù và hoại tử tổ chức.

+ Tụ máu trong não: ổ tụ máu tăng đậm độ trong nhu mô não.

- Tụ máu phổi hợp: Bao gồm các dạng trên

- Hình ảnh phù não:

+ Có hình ảnh giảm tỉ trọng kèm với hiệu ứng choán chỗ, chèn ép não thất, phù não có thể khu trú hay lan tỏa.

+ Trong nghiên cứu phân 2 loại phù não hay không phù não [3].

+ Cấu trúc đường giữa di lệch 3 mức:

≤ 5 mm, $5 - \leq 10$ mm và > 10 mm [10], [126].

Đánh giá mức độ tổn thương sọ não theo phân loại Marshall [94]

Bảng 2.4. Điểm Marshall khi vào viện

Điểm	Chấn thương sọ não
1	Không thấy thương tổn trong sọ
2	Hiện diện bề dịch não tủy quanh thân não đường giữa bị di lệch từ 0- 5 mm, không có tổn thương lớn hơn 25 ml
3	Bề não biến mất hoặc bị chèn ép, đường giữa bị di lệch từ 0 – 5 mm, không có tổn thương lớn hơn 25 ml
4	Đường giữa bị di lệch lớn hơn 5 mm, không có tổn thương lớn hơn 25 ml
5	Bất kỳ tổn thương não có thể mổ được
6	Có tổn thương lớn hơn 25 ml, không thể mổ được

Trong nghiên cứu này chia ra 2 nhóm:

Nhẹ khi điểm Marshall < 3 điểm, nặng khi điểm Marshall ≥ 3 điểm.

2.2.4.3. Xét nghiệm máu

- Xét nghiệm điện giải đồ

Tiến hành định lượng kiểm tra điện giải đồ huyết tương cùng lúc khi lấy máu xét nghiệm ADH của bệnh nhân chấn thương sọ não kín.

Phương pháp thực hiện: Định lượng ion Na^+ , K^+ , Cl^- huyết tương tại khoa Sinh hóa Bệnh viện Trung ương Huế.

Lấy 2 ml máu cho vào ống nghiệm có chất chống đông Heparin (15 UI/ml máu). Lắc nhẹ tránh đông và tránh vỡ hồng cầu.

Sử dụng máy tự động 9140 để định lượng nồng độ điện giải đồ có trong máu bệnh nhân.

- Kết quả bình thường [22], [112].

- Na^+ : 135 – 145 mmol/l,

- Tăng natri máu khi $\text{Na}^+ > 145$

- Giảm natri máu khi $\text{Na}^+ < 135$.

- K^+ : 3,5 – 5,0 mmol/l

- Cl^- : 97 – 111 mmol/l

- Định lượng glucose máu tĩnh mạch

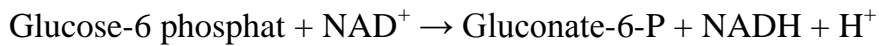
Định lượng glucose máu trực tiếp mà không lệ thuộc vào thể tích máu. Máu được lấy bằng cách ly tâm máu toàn phần. Cần lưu ý hồng cầu vẫn tiếp tục sử dụng glucose sẽ làm nồng độ glucose giảm xuống nếu hiện tượng thủy phân glucose không được ngăn chặn. Các chất ức chế hiện tượng thủy phân glucose thường được sử dụng là sodium fluoride (6g/l máu) hoặc maleinimide (0,1 g/l máu) và chất chống đông EDTA (1,2 - 2 g/l máu) cũng được sử dụng. Do cần có thời gian để chất fluoride đi vào bên trong hồng cầu nên hiện tượng thủy phân glucose vẫn tiếp tục xảy ra, ngoại trừ mẫu máu được thêm fluoride và ướp lạnh ngay khi vừa lấy máu. Vấn đề này đặc biệt bị ảnh hưởng khi mẫu máu được để ở nhiệt độ trong phòng và các cục máu đông hình thành. Một giải pháp thay thế cho vấn đề này là ức chế thủy phân glucose và ức chế tan máu tức thì.

Nguyên tắc theo phương pháp hexokinase:

Glucose bị phosphoryl hoá bởi hexokinase với sự hiện diện của adenosin triphosphat (ATP) và ion magnesium để sản xuất ra glucose-6 phosphat và adenosin diphosphate (ADP)

Glucose-6 phosphate dehydrogenase (G-6P-DH) oxy hoá glucose-6 phosphat để hình thành glucose-6phosphat và NAD thành NADH. Sự tăng độ hấp thụ ánh sáng tỷ lệ nồng độ Glucose huyết tương.

Ta có phương trình phản ứng sau



Thành phần thuốc thử gồm có:

$$\text{ATP} \geq 2 \text{ mmol/l}$$

$$\text{NAD}^+ \geq 1,32 \text{ mmol/l}$$

$$\text{Mg}^{2+} 2,37 \text{ mmol/l}$$

$$\text{Hexokinase} \geq 0,59 \text{ Ku/l}$$

$$\text{G-6P-DH} \geq 1,58 \text{ Ku/l}$$

Cách tiến hành:

+ Lấy máu khi bệnh nhân mới vào viện xét nghiệm glucose (Gn). Để có 1ml máu, cần lấy 2ml máu cho vào ống nghiệm có chất chống đông đưa đến khoa xét nghiệm Sinh hóa.

+ Kết quả đánh giá rối loạn tăng glucose máu theo ADA (vì nghiên cứu của chúng tôi là trên bệnh nhân bị chấn thương sọ não, nên bệnh nhân nhập viện bất kỳ giờ nào, nên chúng tôi chỉ lấy glucose máu bất kỳ).

+ Bình thường glucose bất kỳ bình thường < 11,1 mmol/l.

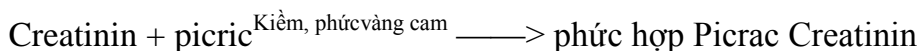
- **Định lượng ure và creatinin máu**

Định lượng Ure và Creatinin máu trên máy Cobas 6000.

Ure được định lượng theo phương pháp Neman và Jegenhorm với kỹ thuật phản ứng enzym urease. Giá trị bình thường 1,7 - 8,3 mmol/l.

Creatinin được định lượng theo phương pháp so màu của Jaffe mà không khử protein. Làm nghiệm pháp: Creatinin kết hợp với acid picric trong hỗn hợp kiềm tạo thành picrat có màu vàng cam, sau đó phức hợp này được đo qua máy.

Phương trình phản ứng:



Thuốc thử: Sodium hydroxi, Standard c.f.a.s, Precinorm U.

Giá trị bình thường của creatinin máu ở người trưởng thành:

Nam: 44 – 106 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 – 1,2 mg/dl). Nữ: 35,4 – 97,24 $\mu\text{mol/l}$ (0,4 – 1,1 mg/dl).

- **Xét nghiệm công thức máu**

Bệnh nhân được lấy máu sau khi nhập viện. Xét nghiệm công thức máu trên máy đếm tế bào máu hiệu CELL - DYN 3200 của Hoa kỳ tại khoa huyết học. Máy gồm hai kênh: đếm tế bào ở kênh quang học theo phương pháp đếm tế bào dòng chảy và kênh đo Hb theo phương pháp so màu.

- **Xét nghiệm khí máu động mạch SO_2 , $PaCO_2$**

Máu dùng để xét nghiệm khí máu là máu toàn phần và được lấy từ động mạch của bệnh nhân. Máu toàn phần được lấy bằng bơm tiêm được chống đông bằng heparin. Dụng cụ lấy máu phải kín, tránh bọt khí. Mở nắp buồng đo của máy và đưa mẫu vào, máy sẽ tự động nhận biết và hút mẫu đưa vào buồng đo. Khí máu được tiến hành đo trên máy Rapid point do Hoa kỳ sản xuất.

2.2.4.4. Định lượng ADH huyết thanh

Xét nghiệm ADH theo kỹ thuật ELISA, định lượng nồng độ ADH huyết thanh người trên hệ thống máy xét nghiệm tự động EVOLIS TWIN Plus, được thực hiện tại khoa Sinh hóa BV Trung ương Huế.

Đơn vị biểu thị: pg/ml.

Phương pháp: Sandwich ELISA

Thường được tiến hành theo hai bước:

- Phản ứng miễn dịch: Là sự kết hợp giữa kháng nguyên (mẫu chứa ADH) và kháng thể (anti ADH).

- Phản ứng hóa học: Thông qua hoạt tính xúc tác của enzym làm giải phóng oxy nguyên tử [O] từ H_2O_2 để oxy hóa cơ chất chỉ thị màu, do đó làm thay đổi màu của hỗn hợp trong dung dịch thí nghiệm. Thông qua cường độ màu đo được qua máy quang phổ thì có thể biết được nồng độ ADH trong mẫu.

Xét nghiệm ADH đang phát triển là xét nghiệm sử dụng kỹ thuật miễn dịch ELISA. Xét nghiệm này sử dụng kỹ thuật ức chế miễn dịch enzym cạnh tranh, từ đó rút ra mối tương quan nghịch giữa nồng độ ADH trong mẫu và cường độ tín hiệu chuẩn, với nồng độ ADH trên trục y và điểm hấp thụ trên trục x. Nếu các mẫu đã được pha loãng thì nồng độ đó phải được nhân với nồng độ pha loãng.

Lựa chọn kháng thể: Kháng thể gắn và kháng thể phát tín hiệu nguồn gốc chuỗi đơn dòng. Dựa vào tính đặc hiệu của kháng nguyên - kháng thể, theo phương pháp sandwich: các giếng được phủ kháng thể đặc hiệu cho ADH người. Mẫu chuẩn và thuốc thử phát hiện A trực dụng được thêm vào, ADH trong mẫu kết hợp với kháng thể phủ trên giếng và thuốc thử phát hiện A trực dụng mới được thêm vào. Sau khi rửa đi các thuốc thử phát hiện A trực dụng không kết hợp, thuốc thử phát hiện B trực dụng được thêm vào. Tiếp sau khi các giếng được rửa lần hai, cơ chất TMB được thêm vào giếng. Tiếp theo, dung dịch ngừng phản ứng thêm vào sẽ chuyển từ màu xanh sang vàng, đậm độ màu tỉ lệ thuận với nồng độ ADH trong mẫu thử, được đo ở bước sóng 450 nm [53].

Loại mẫu bệnh phẩm: huyết thanh bệnh nhân

Phương tiện, hóa chất

- Máy phân tích ELISA (Máy Evolis Twin Plus)
- Thuốc thử được cung cấp của hãng USCN (sE91139Hu)
- Đĩa phản ứng (96 giếng)
- Chuẩn (dạng đông khô)
- Thuốc thử phát hiện A (xanh)
- Thuốc thử phát hiện B (đỏ)
- Cơ chất TMB
- Thuốc thử và dụng cụ cung cấp
- + Pipet chính xác
- + Đầu côn pipet dùng một lần
- + Kiểm chuẩn mức cao và thấp
- Dung dịch rửa
- Dung dịch pha loãng
- Dung dịch pha loãng A
- Dung dịch pha loãng B
- Dung dịch ngừng phản ứng
- + Các tube
- + Nước cất

Các bước tiến hành

Người bệnh

- Không cần nhịn đói hay yêu cầu đặc biệt gì khác.
- Mỗi bệnh nhân được lấy máu ngay lúc bệnh nhân mới vào viện (ADH1) và ngày thứ 3 (ADH3) kể từ khi chấn thương.

Lấy bệnh phẩm

- Sử dụng huyết thanh hoặc huyết tương chống đông bằng EDTA hoặc Heparin.
- Huyết thanh: sau khi lấy mẫu thì để 30 phút, co cục máu, rồi ly tâm 3000 vòng/phút x 10 phút. Tách ngay ra ống cúp và bảo quản ở - 20° C. Khi chạy mẫu thì ly tâm lại sau khi làm rã đông. Chỉ rã đông một lần.
- Huyết tương: tương tự như trên nhưng phải ly tâm ngay sau khi lấy mẫu, không để quá 30 phút.

Tiến hành kỹ thuật

+ Chuẩn bị thuốc thử

Đưa tất cả thuốc thử về nhiệt độ phòng trước khi sử dụng.

+ Dung dịch rửa

Hòa 20 ml dung dịch rửa với 580 ml nước cất để được dung dịch 600 ml.

+ Chuẩn (S0 - S7)

Cho 1ml dung dịch pha loãng vào lọ chuẩn để được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ 2000 pg/mL, để 10 phút, lắc đều.

Hòa tiếp nhiều lần để được các dung dịch chuẩn trực dụng (S7 → S1) với các nồng độ 1000 pg/mL; 500 pg/mL; 250 pg/mL; 125 pg/mL; 62,5 pg/mL; 31,2 pg/mL; 15,6 pg/mL. S0 là dung dịch pha loãng có nồng độ 0 pg/mL.

+ Dung dịch pha loãng A và dung dịch pha loãng B

Pha theo tỉ lệ dung dịch pha loãng A: nước cất là 1:1 được dung dịch pha loãng A trực dụng.

Pha theo tỉ lệ dung dịch pha loãng B: nước cất là 1:1 được dung dịch pha loãng B trực dụng.

+ Thuốc thử phát hiện A và thuốc thử phát hiện B

Pha theo tỉ lệ thuốc thử phát hiện A: Dung dịch pha loãng A trực dụng là 1:100 → được thuốc thử phát hiện A trực dụng.

Pha theo tỉ lệ thuốc thử phát hiện B: Dung dịch pha loãng B trực dụng là 1:100 → được thuốc thử phát hiện B trực dụng.

+ Tiến hành

Tiến hành theo qui trình cài đặt trên máy tự động EVOLIS TWIN PLUS.

Vẽ đường cong chuẩn trước, chạy mẫu chuẩn đạt thì tiến hành đo mẫu.

Các bước tiến hành như sau:

- + Hút 100 μ l mỗi chuẩn độ, mẫu chuẩn hoặc mẫu bệnh nhân vào các giếng.
- + Ủ 120 phút ở 37° C.
- + Loại bỏ chất lỏng, không rửa.
- + Hút 100 μ l thuốc thử phát hiện A trực dụng vào mỗi giếng.
- + Ủ 60 phút ở 37° C.
- + Rửa các giếng 3 lần với 350 μ l dung dịch rửa cho mỗi giếng trong một lần rửa.
- + Hút 100 μ l thuốc thử phát hiện B trực dụng vào mỗi giếng.
- + Ủ 30 phút ở 37° C.
- + Rửa các giếng 5 lần với 350 μ l dung dịch rửa cho mỗi giếng trong một lần rửa.
- + Hút 90 μ l cơ chất TMB vào mỗi giếng.
- + Ủ 10 - 30 phút ở 37° C.
- + Hút 50 μ l dung dịch ngừng phản ứng vào mỗi giếng.
- + Tiến hành đo ngay với bước sóng 450 nm.

Có một số sai sót thường gặp:

- Lấy sai ống lấy lại ống khác
- Tuyệt đối không sử dụng máu vỡ hồng cầu, máu đục, máu chuyển màu vàng.
- Mẫu máu ở bệnh nhân có dùng thuốc chống đông thì thời gian co cục máu lâu hơn trước khi ly tâm (hơn 30 phút).
- Nếu vượt quá 1000 pg/mL thì phải hòa loãng mẫu với dung dịch pha loãng.
- Những sai sót do máy thì hỏi kỹ sư để xử trí.
- Kết quả:

Tùy thuộc vào mỗi kit hóa chất mà giá trị bình thường của ADH có thể là: $4,0 \pm 2,1$ pg/ml. Tại khoa Hóa Sinh Bệnh Viện Trung Ương Huế cho kết quả nồng độ ADH huyết thanh bình thường từ 4 – 12 pg/ml. Giảm khi $ADH < 4$ pg/ml, tăng khi $ADH > 12$ pg/ml [45].

Trong nghiên cứu này chọn các điểm cắt so với nhóm chứng $ADH > X+2SD$, $ADH \leq X+2SD$.

2.2.4.5. Cách chuyển đổi

Mg/dl x 88,4 = $\mu\text{mol/l}$, creatinin. Mg/dl x 0,0555 = mmol/l, glucose.

Số Osm = Nồng độ (g/l)/khối lượng phân tử = Số mol.

Có 2 đại lượng tính

Osmolarity = số osm/lit dung dịch; Osmolality = số osm/kilogram nước

2.3. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU

2.3.1. Xử lý số liệu

Các số liệu thu được xử lý theo phương pháp thống kê y học, sử dụng chương trình Excel 2010 và SPSS phiên bản 16.0.

2.3.2. Phân tích số liệu

Các thuật toán được sử dụng trong luận án này:

Cách tính trị số trung bình:

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

Trong đó x là trị số của cá thể, n là tổng số các trường hợp.

Độ lệch chuẩn (SD):

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

So sánh trung bình hai tổng thể:

Kiểm định so sánh t-test cho trị trung bình:

$$t = \frac{(\bar{X}_a - \bar{X}_b)}{S_p \sqrt{\frac{1}{n_a} + \frac{1}{n_b}}}$$

Với $\alpha = G$

\bar{X}_2, \bar{X}_3 : Trung bình mẫu

S_a^2, S_b^2 : Phương sai.

- Hệ số tương quan Pearson (r) theo công thức:
$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$
- Hệ số tương quan Spearman (r_s):

$$r_s = \frac{1 - 6 \sum d^2}{n(n-1)}$$

Sau đó sử dụng bảng đánh giá hệ số tương quan để xác định hai tổng thể có tương quan với nhau hay không:

- Nếu: $|r| \geq 0,7$: tương quan rất chặt chẽ
 $|r| = 0,5 - 0,7$: tương quan khá chặt chẽ.
 $|r| = 0,3 - 0,5$: tương quan mức độ vừa
 $|r| < 0,3$: tương quan ít chặt chẽ
 r: dương (>0) : tương quan thuận.
 r: âm (<0) : tương quan nghịch

- Xác lập đường thẳng hồi quy bằng phương trình hồi quy tuyến tính:

$$y = ax + b$$

y: biến số phụ thuộc

x: biến số độc lập

a và b: số được tính toán theo công thức sau:

$$a = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

$$b = \bar{y} - a\bar{x}$$

r_s : là hệ số tương quan giữa hai phi tham số, cũng có ý nghĩa và giá trị như hệ số tương quan r.

- Ước tính xác suất xảy ra của một biến cố dựa theo mô hình hồi quy Binary Logistic:

$$E(y/x) = \frac{e^{\alpha+\beta x}}{1+e^{\alpha+\beta x}} = p(y=1) \Rightarrow p(y=0) = 1 - \frac{e^{\alpha+\beta x}}{1+e^{\alpha+\beta x}} = \frac{1}{e^{\alpha+\beta x}}$$

Odds: Tỷ số xác suất biến cố xảy ra trên biến cố không xảy ra:

$$odds = \frac{P}{1-p} = e^{\alpha+\beta x}$$

Tỷ số khả năng: OR (odds ratio):

$$OR = \frac{odds(x = x_0 + 1)}{odds(x = x_0)} = e^{\beta}$$

Ước tính các thông số α , β bằng phương pháp Hợp lý cực đại (maximum likelihood)

Kiểm định ý nghĩa của các hệ số: Sử dụng đại lượng Wald Chi Square với mức ý nghĩa theo quy tắc thông thường ($p < 0.05$).

- Đánh giá:

$P > 0,05$: Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

$P < 0,05$: Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

$P < 0,01$: Sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê.

- Tính độ nhạy, độ đặc hiệu:

+ Độ nhạy (Sensitivity) $Se = \text{Dương tính thật} / (\text{Dương tính thật} + \text{Âm tính giả})$.

+ Độ đặc hiệu (Specificity) $Sp = \text{Âm tính thật} / (\text{Âm tính thật} + \text{Dương tính giả})$.

+ Độ chính xác (Accuracy) $Acc = (\text{Âm tính thật} + \text{Dương tính thật}) / \text{Số bệnh nhân nghiên cứu}$.

+ Giá trị tiên đoán dương tính (Positive predictive value) $PPV = \text{Dương tính thật} / (\text{Dương tính thật} + \text{Dương tính giả})$.

+ Giá trị tiên đoán âm tính (Negative predictive value) $NPV = \text{Âm tính thật} / (\text{Âm tính thật} + \text{Âm tính giả})$.

Phân tích đường cong ROC:

Là đường biểu diễn của các điểm có tọa độ tương ứng x là dương tính giả và y là độ nhạy hay dương thật của xét nghiệm của các ngưỡng kết luận từ thấp đến cao. Ngưỡng kết luận tốt nhất là ngưỡng khi tọa độ của ngưỡng đó nằm ở điểm uốn của

đường biểu diễn (điểm này thường ngang mức giao điểm của đường biểu diễn và đường chéo nối góc trên trái đến góc dưới phải của hình vuông nếu đường trên đối xứng qua trục là đường chéo trên).

Độ nhạy và độ đặc hiệu là thước đo cơ bản chính xác trong xét nghiệm chẩn đoán. Độ nhạy và độ đặc hiệu mô tả các khả năng của một xét nghiệm [11], [26].

Ý nghĩa diện tích dưới đường cong ROC:

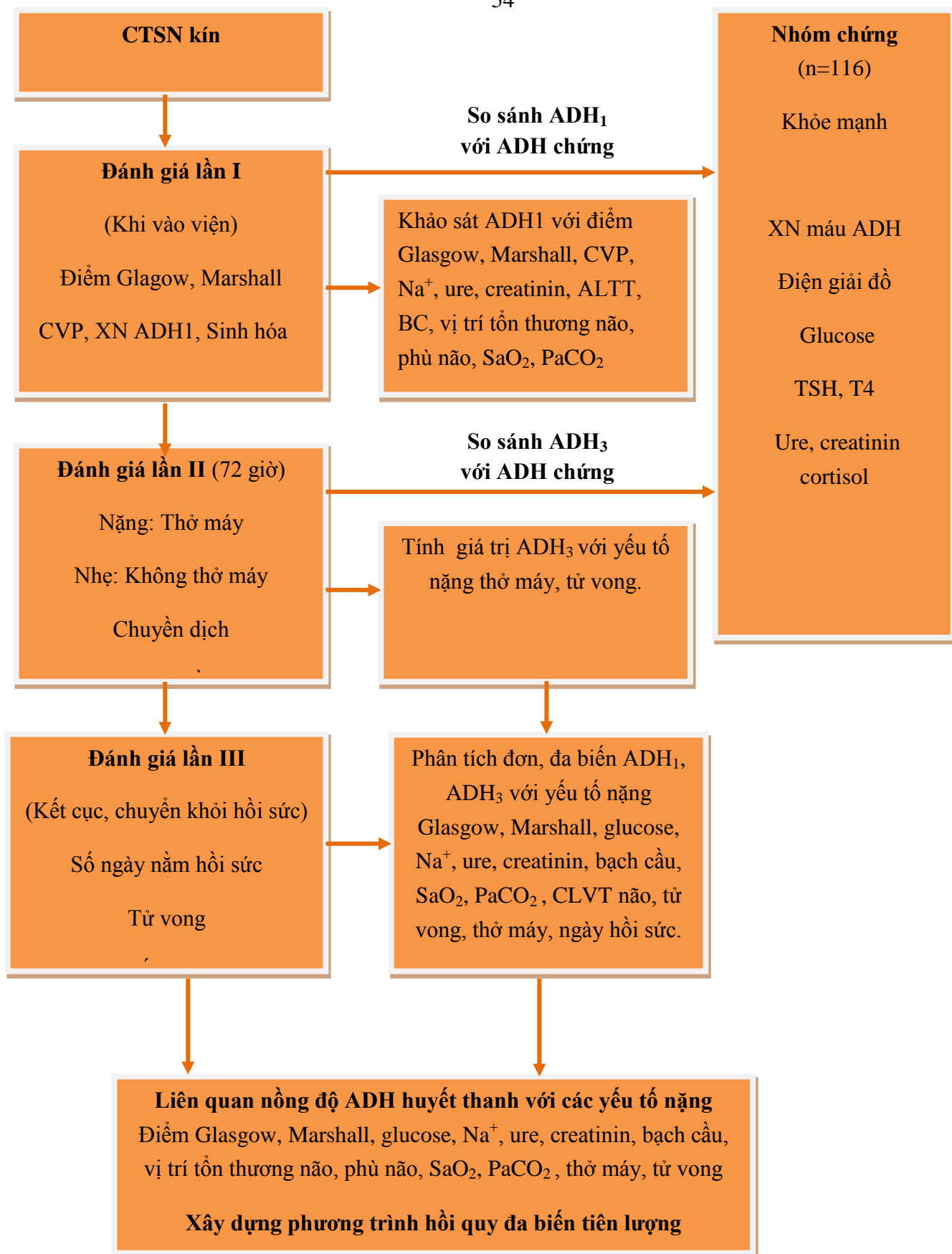
> 0,90	: Rất tốt.
> 0,8 đến 0,9	: Tốt
> 0,7 đến 0,80	: Trung bình
> 0,6 đến 0,70	: Không tốt
0,5 đến 0,60	: Không có ý nghĩa

2.4. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Đề cương nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Khoa học và Hội đồng Đạo đức của Trường Đại học Y Dược và Bệnh viện Trung Ương Huế phê duyệt.

Bệnh nhân và/hoặc gia đình được giải thích đầy đủ và đồng ý tham gia nghiên cứu, cam kết hợp tác trong quá trình nghiên cứu.

Bệnh nhân và gia đình có quyền rút ra khỏi nghiên cứu trong bất kỳ trường hợp nào. Các thông tin nghiên cứu đều bí mật, thuộc quyền riêng tư của người bệnh và không ảnh hưởng đến tính mạng bệnh nhân.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 105 bệnh nhân chấn thương sọ não kín cùng với 116 người chứng khỏe mạnh chúng tôi rút ra được một số kết quả sau

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CÁC NHÓM NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Bệnh nhân CTSN kín và nhóm chứng theo tuổi

Tuổi(năm)	CTSN kín (n = 105)		Nhóm chứng (n = 116)		p
	N	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
18 - 39	51	48,6	62	53,4	>0,05
40-59	44	41,9	44	37,9	
≥ 60	10	9,5	10	8,7	
Tổng cộng	105	100	116	100	
Tuổi TB	39,08 ± 14,87		38,22 ± 13,05		>0,05
	Nhỏ nhất 18, lớn nhất 75		Nhỏ nhất 18, lớn nhất 81		

Không có sự khác biệt về tuổi và các nhóm tuổi giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

18 -39 tuổi chiếm nhiều nhất trong CTSN kín với 48,6%, tiếp theo nhóm 40 - 59 tuổi chiếm 41,9%. ≥ 60 tuổi chỉ có 9,5%.

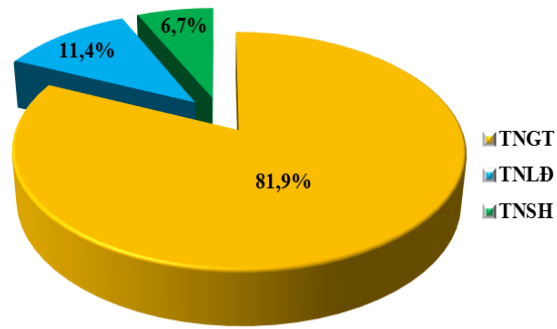
Nhóm CTSN kín 39,08 ± 14,87 tuổi, nhóm chứng 38,22 ± 13,05 tuổi, p >0,05.

Bảng 3.2. Bệnh nhân CTSN kín và nhóm chứng theo giới

Giới	CTSN kín (n = 105)		Nhóm chứng (n = 116)		p
	N	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Nam	86	81,9	94	81,0	<0,05
Nữ	19	18,1	22	19,0	
Tổng cộng	105	100	116	100	

Chấn thương sọ não gặp ở nam nhiều hơn ở nữ (81,9 so với 18,1 %) p < 0,05.

Không có sự khác biệt về giới giữa nhóm CTSN kín và nhóm chứng, p > 0,05.



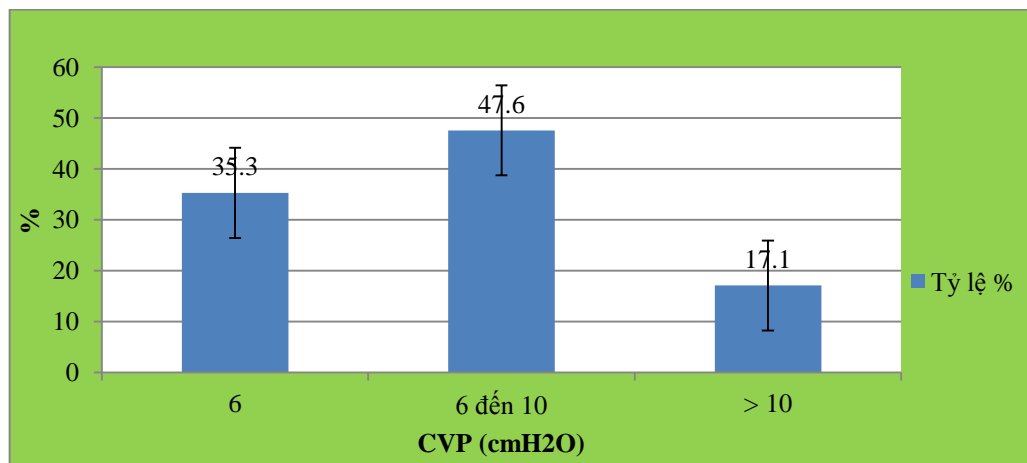
Biểu đồ 3.1. Nguyên nhân chấn thương

Chấn thương sọ não do tai nạn giao thông chiếm cao nhất với 81,9%; trong khi đó tai nạn do lao động và sinh hoạt rất thấp (lần lượt là 11,4% và 6,7%).

Bảng 3.3. Thời gian CTSN trước khi vào viện

Thời gian CTSN (giờ)	CTSN kín	
	n	Tỷ lệ %
≤ 12	38	36,2
12- ≤24	36	34,3
> 24	31	29,5
Tổng	105	100

Nhóm CTSN vào viện dưới 12 giờ chiếm cao nhất 36,2%, nhóm CTSN vào viện 12 -24 giờ chiếm 34,3%, nhóm CTSN vào viện trên 24 giờ 29,5%.



Biểu đồ 3.2. Biến đổi áp lực tĩnh mạch trung ương

Đa số bệnh nhân có áp lực tĩnh mạch trung ương < 6 và 6 - 10 cmH₂O chiếm tỉ lệ cao theo thứ tự 35,3% và 47,6%.

Bảng 3.4. Đái tháo nhạt và SIADH ở bệnh nhân CTSN kín

Yếu tố	CTSN chung (n = 105)		CTSN không nặng (n = 61)		CTSN nặng (n = 44)	
	n	%(n/105)	n	%(n/61)	n	%(n/44)
DI	9	8,57	3	4,92	6	13,64
SIADH	24	22,86	13	21,31	11	25,00

Có 8,57% đái tháo nhạt thấp hơn nhiều so với 22,86% SIADH trong nhóm chấn thương sọ não nghiên cứu.

Xét riêng nhóm chấn thương sọ não nặng có 13,64% đái tháo nhạt và SIADH 25%

3.2. MỘT SỐ YẾU TỐ NẶNG Ở BỆNH NHÂN CTSN KÍN

Bảng 3.5. Bệnh nhân CTSN kín theo thang điểm Glasgow

Điểm Glasgow (điểm)	X ± SD	CTSN kín	
		n	Tỷ lệ %
≤ 8	6,20 ± 1,34	44	41,9
9-12	9,97 ± 1,12	32	30,5
13-15	13,62 ± 0,78	29	27,6
Chung Nhỏ nhất: 4 Lớn nhất: 15	9,40 ± 3,26	105	100

Nhóm CTSN có Glasgow ≤ 8 điểm, chiếm cao nhất 41,9%

Nhóm CTSN có Glasgow 9 -12 điểm, chiếm 30,5%.

Bảng 3.6. Bệnh nhân CTSN kín theo điểm Marshall

Marshall (điểm)	X ± SD	n	Tỷ lệ %
<3	2,00 ± 0,00	56	53,3
≥3	3,73 ± 0,57	49	46,7
Chung Nhỏ nhất: 2 Lớn nhất: 6	2,81 ± 0,95	105	100

Điểm Marshall <3 điểm có 53,3%.

Điểm Marshall ≥3 điểm có 46,7%

Bảng 3.7. Tử vong và ngày điều trị hồi sức ở bệnh nhân CTSN kín

Yếu tố	CTSN chung (n = 105)		CTSN không nặng (n = 61)		CTSN nặng (n = 44)		p
	n	%(n/105)	n	%(n/61)	n	%(n/44)	
Tử vong	13	12,38	3	4,92	10	22,73	<0,05
Không tử vong	92	87,62	58	95,08	34	77,27	
X ± SD (ngày)	9,89 ± 6,57		7,39 ± 5,02		13,34 ± 6,94		
Nhỏ-Lớn nhất	1,00 – 31,00		1,00 – 22,00		2,00 – 31,00		

Nhóm CTSN nặng có tỷ lệ tử vong chiếm 22,73% và số ngày điều trị ở hồi sức dài hơn $13,34 \pm 6,94$ ngày so với nhóm CTSN không nặng số ngày điều trị ở hồi sức ngắn hơn $7,39 \pm 5,02$, $p < 0,05$.

Nhóm CTSN nghiên cứu có số ngày điều trị ở hồi sức là $9,89 \pm 6,57$ ngày.

Bảng 3.8. Nồng độ Na^+ máu theo mức độ CTSN kín

Yếu tố Na^+ (mmol/l)	CTSN chung (n = 105)		CTSN không nặng (n = 61) (1)		CTSN nặng (n = 44) (2)		p
	n	%(n/105)	n	%(n/61)	n	%(n/44)	
< 135	50	47,62	28	45,90	22	50,00	(1/2) >0,05
135-145	43	40,95	28	45,90	15	34,09	
> 145	12	11,43	5	8,20	7	15,91	
X ± SD	135,93 ± 8,87		135,32 ± 6,57		136,78 ± 11,35		
Nhỏ-Lớn nhất	106,30 – 173,40		117,00 – 149,00		106,30 – 173,40		

Nhóm CTSN kín có 47,62% giảm natri máu, 11,43% tăng natri máu

Ở nhóm CTSN nặng giảm natri máu 50%, tăng natri máu 15,91%

Nồng độ natri trung bình nhóm CTSN nặng $136,78 \pm 11,35$ mmol/l cao hơn nhóm CTSN không nặng $135,32 \pm 6,57$ mmol/l nhưng không có ý nghĩa.

Bảng 3.9. Áp lực thẩm thấu huyết tương theo mức độ ở bệnh nhân CTSN kín.

Tham số ALTT (mosmol/l)	CTSN chung (n = 105)		CTSN không nặng (n = 61) (1)		CTSN nặng (n = 44) (2)		p
	n	%(n/105)	n	%(n/61)	n	%(n/44)	
< 280	45	42,86	26	42,62	19	43,18	(1/2) >0,05
280-295	39	37,14	24	39,35	15	34,09	
> 295	21	20,00	11	18,03	10	22,73	
$\bar{X} \pm SD$	284,81 \pm 20,29		282,65 \pm 14,69		287,81 \pm 26,06		
Nhỏ-Lớn nhất	222,40 - 380,30		243,70 - 331,80		222,40 - 380,30		

43,18% giảm áp lực thẩm thấu huyết tương ở nhóm CTSN nặng

42,62 % giảm áp lực thẩm thấu huyết tương ở nhóm CTSN không nặng.

22,73% tăng áp lực thẩm thấu huyết tương ở nhóm CTSN nặng

18,03% tăng áp lực thẩm thấu huyết tương ở nhóm CTSN không nặng.

Áp lực thẩm thấu huyết tương trung bình ở 2 nhóm nặng và không nặng lần lượt là 287,81 \pm 26,06 và 282,65 \pm 14,69 mosmol/l.

Bảng 3.10. Glucose máu theo mức độ ở bệnh nhân CTSN kín.

Thông số Glucose máu (mmol/l)	CTSN chung (n = 105)		CTSN không nặng (n = 61) (1)		CTSN nặng (n = 44) (2)		p
	n	%(n/105)	n	%(n/61)	n	%(n/44)	
< 11,1	91	86,67	60	98,36	31	70,45	(1/2) <0,05
$\geq 11,1$	14	13,33	1	1,64	13	29,55	
$\bar{X} \pm SD$	7,50 \pm 4,33		6,40 \pm 3,62		9,03 \pm 4,79		
Nhỏ- Lớn nhất	3,20 - 31,80		3,20 - 31,80		3,20 - 29,90		

Nồng độ glucose máu trung bình ở nhóm chấn thương sọ não nặng 9,03 \pm 4,79 mmol/l. Nồng độ glucose máu trung bình ở nhóm chấn thương sọ não không nặng 6,40 \pm 3,62 mmol/l, p < 0,05. Nhóm chấn thương sọ não không nặng có 1,64% tăng glucose máu $\geq 11,1$ mmol/l. Nhóm nặng có 29,55% tăng glucose $\geq 11,1$ mmol/l.

3.3. NỒNG ĐỘ ADH HUYẾT THANH TRONG CÁC NHÓM NGHIÊN CỨU

Bảng 3.11. Nồng độ ADH1 huyết thanh bệnh nhân CTSN theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi		Nhỏ nhất (pg/ml)	Lớn nhất (pg/ml)	X ± SD (pg/ml)
Nồng độ (pg/ml) ADH1	18-39 (n = 51)	1,28	182	40,31 ± 35,67
	40-59 (n = 44)	2,02	150,94	37,44 ± 34,64
	≥ 60 (n = 10)	3,29	122,14	39,44 ± 34,60
p (X ± SD)		>0,05		

Nồng độ ADH1 huyết thanh theo các nhóm tuổi:

18- 39 tuổi; 40- 59 tuổi; ≥ 60 tuổi lần lượt là 40,31 ± 35,67 pg/ml; 37,44 ± 34,64 pg/ml; 39,44 ± 34,60 pg/ml; p >0,05.

Bảng 3.12. Nồng độ ADH1 huyết thanh bệnh nhân CTSN theo giới

Giới		Nhỏ nhất	Lớn nhất	X ± SD (pg/ml)
Nồng độ ADH1	Nam (n = 86)	1,28	182	39,78 ± 36,33
	Nữ (n = 19)	3,81	114	35,62 ± 27,60
Chung (n = 105)		1,28	182	39,03 ± 34,83
p		> 0,05		

Nồng độ ADH1 huyết thanh giữa 2 giới không có sự khác biệt.

Giới nam 39,78± 36,33 pg/ml; giới nữ 35,62 ± 27,60 pg/ml.

Bảng 3.13. Nồng độ trung bình ADH huyết thanh ở bệnh nhân CTSN kín và nhóm chứng

Thông số	ADH1 (1)	ADH3 (3)	ADH Chứng (C)
$\bar{X} \pm SD$ (pg/ml)	39,03 ± 34,84	26,99 ± 22,31	8,09 ± 3,55
p(1/3) <0,01; p(1/C) <0,001; p(3/C) <0,001			

Nồng độ ADH1 huyết thanh tăng cao ở nhóm chấn thương sọ não kín khi mới vào viện có sự khác biệt rõ ở cả 2 thời điểm so với nhóm chứng, p<0,01.

Khi vào viện ADH1: 39,03 ± 34,84 pg/ml.

Ngày thứ 3 ADH3: 26,99± 22,31 pg/ml

ADH chứng: 8,09 ± 3,55 pg/ml.

Bảng 3.14. Tỷ lệ nồng độ ADH huyết thanh ở bệnh nhân CTSN kín so với điểm cắt đã chọn.

ADH (pg/ml)	ADH Chứng (C)		ADH1 (1)		ADH3 (3)		p
	n	%	n	%	n	%	
ADH > X+2SD	3	2,6	81	77,1	67	63,8	(C/1) < 0,05 (C/3) < 0,05
ADH ≤ X+2SD	113	97,4	24	22,9	38	36,2	(1/3) > 0,05

X+ SD trung bình của nhóm chứng: $8,09 \pm 3,56$ pg/ml.

$X + 2SD = 8,09 + 7,11 = 15,20$ pg/ml

$X - 2SD = 8,09 - 7,11 = 0,98$ pg/ml.

Nồng độ ADH1 và ADH3 huyết thanh > X+2SD chiếm tỷ lệ nhiều nhất lần lượt là 77,1% và 63,8%.

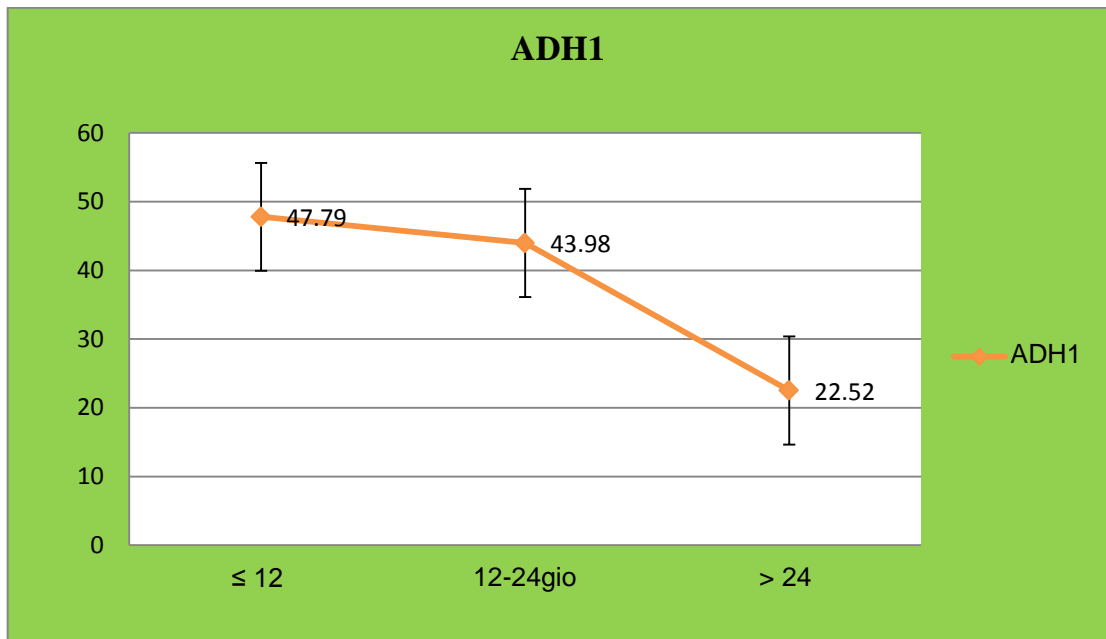
Nồng độ ADH1 và ADH3 huyết thanh ở CTSN với ADH ≤ X+2SD có 22,9% ở nồng độ ADH1 và 36,2% ở nồng độ ADH3.

Bảng 3.15. Nồng độ ADH1 huyết thanh trong CTSN theo thời gian vào viện

Thời gian vào viện (giờ)		Nhỏ nhất (pg/ml)	Lớn nhất (pg/ml)	Nồng độ ADH1 (X ± SD) (pg/ml)
Thông số				
Nồng độ ADH1 huyết thanh (pg/ml)	≤ 12	5,52	150,9	47,79 ± 37,81 (1)
	12 - ≤ 24	4,16	182	43,98 ± 37,65 (2)
	> 24 đến ≤ 72	1,28	96	22,52 ± 19,50 (3)
p (X ± SD)		p(1/3) <0,01		

Nồng độ ADH1 huyết thanh vào viện ≤ 12 giờ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với > 24- ≤ 72 giờ ($47,79 \pm 37,81$ pg/ml so với $22,52 \pm 19,50$ pg/ml).

Không có sự khác biệt nồng độ ADH1 huyết thanh vào viện ≤ 12 giờ so với 12 - ≤ 24 giờ ($47,79 \pm 37,81$ so với $43,98 \pm 37,65$ pg/ml, $p > 0,05$).



Biểu đồ 3.3. Biến đổi nồng độ ADH1 huyết thanh theo thời gian vào viện.

Bảng 3.16. Nồng độ ADH1 huyết thanh theo tổn thương não

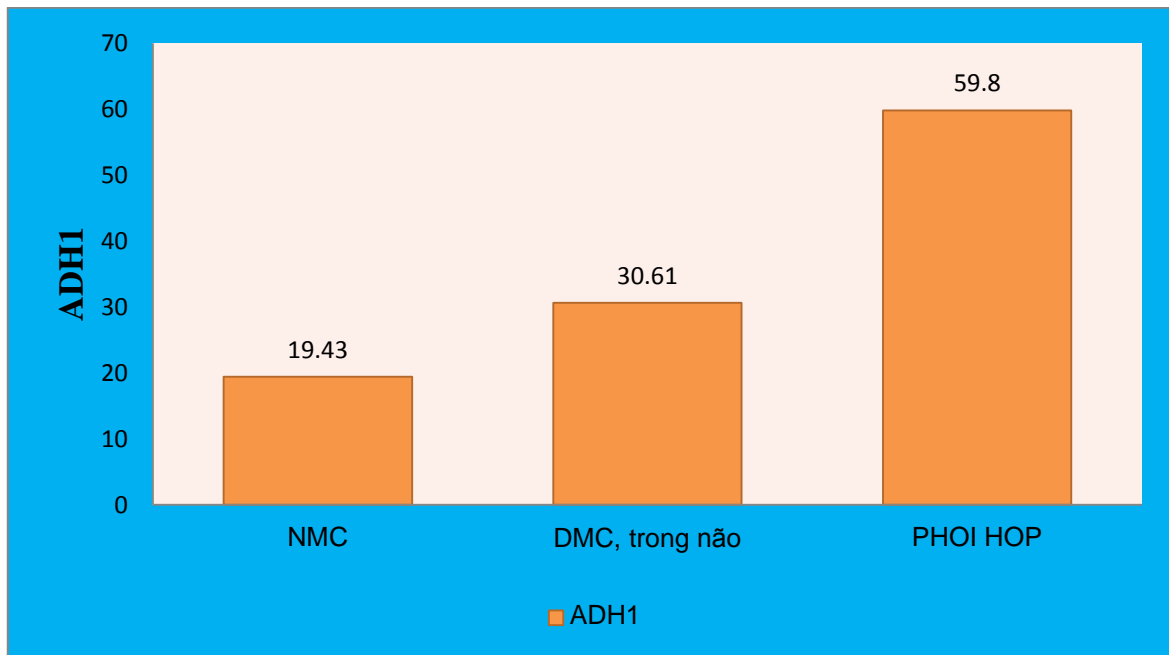
Tổn thương não		n (%)	Nhỏ nhất (pg/ml)	Lớn nhất (pg/ml)	Nồng độ ADH1 (X ± SD) (pg/ml)
NMC		28 (26,67%)	1,28	102	19,43 ± 22,32(1)
DMC, trong não		36 (34,29%)	1,80	96	30,61 ± 20,27 (2)
Phối hợp		41 (39,04%)	9,01	182	59,80 ± 41,04 (3)
p (X ± SD)			p (1/2) <0,05; p (1/3) <0,0001; p(2/3) < 0,0001.		

Nhóm CTSN ngoài màng cứng nồng độ ADH1 huyết thanh $19,43 \pm 22,32$ pg/ml.

Nhóm CTSN dưới màng cứng, trong não nồng độ ADH1 huyết thanh $30,61 \pm 20,27$ pg/ml.

Nhóm CTSN phối hợp nồng độ ADH1 huyết thanh $59,80 \pm 41,04$ pg/ml.

Trong CTSN với nhiều vị trí tổn thương não, có sự tăng tiết ADH huyết thanh rõ $p < 0,001$.



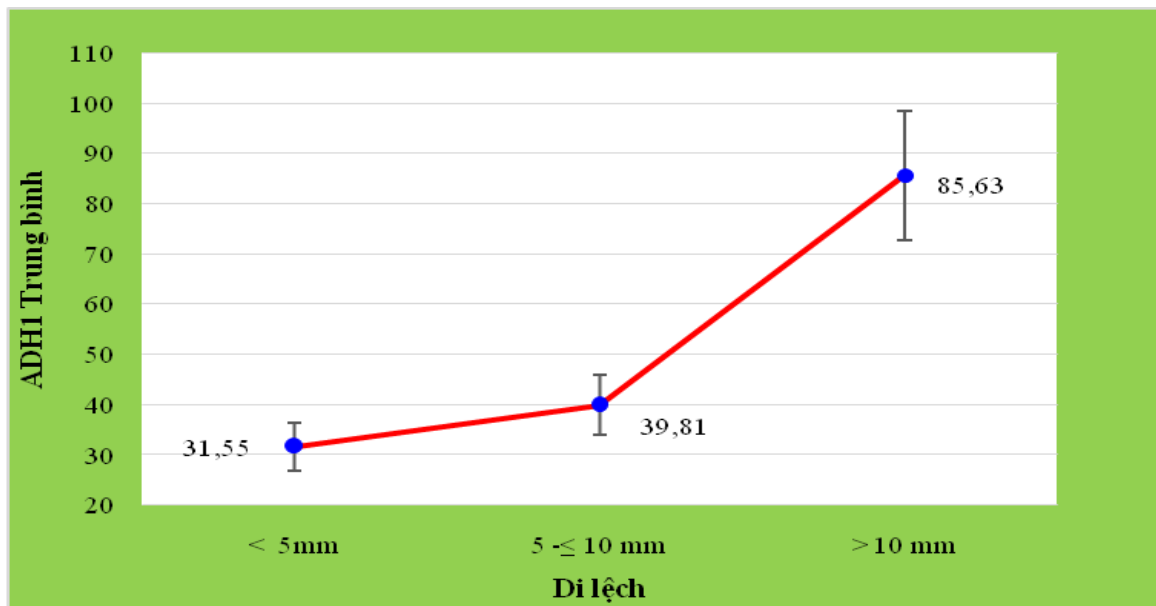
Biểu đồ 3.4. Nồng độ ADH1 huyết thanh theo tổn thương não

Bảng 3.17. Nồng độ ADH1 huyết thanh theo vị trí di lệch đường giữa trong CLVT

Di lệch đường giữa trên CLVT sọ não (mm)		n (%)	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Nồng độ ADH1 (X ± SD) (pg/ml)	
≤ 5 (2,01± 1,22)		71(67,62)	1,28	116,6	31,55 ± 26,92(1)	
>5 8,76±2,80	5-≤10(7,04±1,11)	23 (21,9)	9,31	150,9	39,81 ± 33,63 (3)	54,64 ± 43,78 (2)
	>10 (12,36±1,43)	11(10,48)	14,61	182	85,63 ± 47,68 (4)	
p (X ± SD)			(1/2) <0,01; (1/3) > 0,05;(1/4) < 0,01; (3/4) < 0,05			

Nồng độ ADH1 huyết thanh có chiều hướng tăng cao khi độ di lệch đường giữa trên cắt lớp vi tính sọ não càng tăng.

Nồng độ ADH1 huyết thanh nhóm di lệch đường giữa > 5 mm cao hơn nồng độ ADH1 huyết thanh ở nhóm di lệch đường giữa ≤ 5 mm (54,64 ± 43,78 so với 31,55 ± 26,92 pg/ml; p < 0,01). Nồng độ ADH1 huyết thanh nhóm di lệch đường giữa >10 mm cao hơn nồng độ ADH1 huyết thanh ở nhóm di lệch đường giữa 5 -10 mm (85,63 ± 47,68 so với 39,81 ± 33,63 pg/ml, p<0,05).



Biểu đồ 3.5. Biến đổi ADHI huyết thanh theo di lệch đường giữa.

Bảng 3.18. Nồng độ ADHI huyết thanh và các thông số liên quan ở nhóm SIADH

Thông số	SIADH	n	X± SD	p
ADHI (pg/ml)	Có	24	67,41± 46,77	<0,05
	Không	81	30,62± 25,20	
Na ⁺ (mmol/l)	Có	24	129,57± 6,31	<0,05
	Không	81	137,82± 8,67	
Glucose (mmol/l)	Có	24	7,20± 3,49	>0,05
	Không	81	7,58± 4,56	
Glasgow (điểm)	Có	24	8,79± 3,07	>0,05
	Không	81	9,58± 3,32	
SaO ₂ (%)	Có	24	89,82± 7,94	<0,05
	Không	81	93,82 ± 5,94	
PaCO ₂ (mmHg)	Có	24	37,71± 6,03	>0,05
	Không	81	36,56 ± 6,15	

Nồng độ ADHI huyết thanh và natri máu khác nhau có ý nghĩa; p < 0,05.

Nồng độ ADHI huyết thanh nhóm SIADH 67,41 ± 46,77 pg/ml cao hơn nồng độ ADHI huyết thanh nhóm không SIADH 30,62 ± 25,20 pg/ml; p < 0,05.

Bảng 3.19. *Nồng độ ADH1 và các thông số liên quan ở nhóm đái tháo nhạt*

Thông số	Đái tháo nhạt	n	X± SD	p
ADH1 (pg/ml)	Không	96	39,77±35,87	> 0,05
	Có	9	31,05±20,29	
Na ⁺ (mmol/l)	Không	96	134,19±6,47	<0,05
	Có	9	154,49±10,11	
Glucose (mmol/l)	Không	96	7,12±3,69	> 0,05
	Có	9	11,45±7,90	
Glasgow (điểm)	Không	96	9,64±3,17	<0,05
	Có	9	6,89±3,29	
SaO ₂ (%)	Không	96	92,76 ± 6,68	> 0,05
	Có	9	94,52 ± 6,24	
PaCO ₂ (mmHg)	Không	96	37,25 ± 6,02	< 0,05
	Có	9	32,22 ± 5,41	

Nồng độ ADH1 huyết thanh khi vào viện ở nhóm đái tháo nhạt thấp hơn nồng độ ADH1 huyết thanh nhóm không đái tháo nhạt (31,05±20,29 so với 39,77±35,87 pg/ml; p >0,05).

Điểm Glasgow ở nhóm đái tháo nhạt thấp hơn điểm Glasgow ở nhóm không đái tháo nhạt (6,89±3,29 so với 9,64±3,17 điểm; p <0,05).

Natri máu ở nhóm đái tháo nhạt cao hơn natri máu ở nhóm không đái tháo nhạt (154,49±10,11 so với 134,19±6,47 mmol/l; p <0,05).

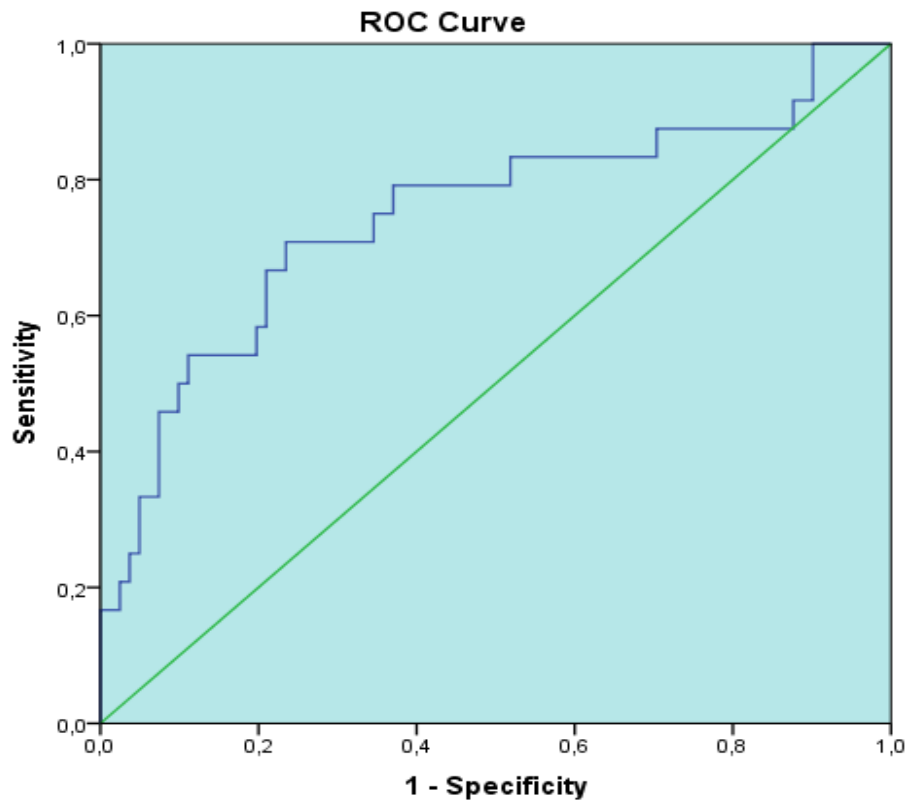
Nồng độ glucose máu khác nhau không có ý nghĩa giữa nhóm đái tháo nhạt và không đái tháo nhạt (11,45±7,90 so với 7,12±3,69 mmol/l).

Nồng độ SaO₂ (%) khác nhau không có ý nghĩa giữa nhóm đái tháo nhạt và không đái tháo nhạt (94,52 ± 6,24 so với 92,76 ± 6,68 mmHg; p >0,05).

Nồng độ PaCO₂ (mmHg) khác nhau có ý nghĩa giữa nhóm đái tháo nhạt và không đái tháo nhạt (32,22 ± 5,41 so với 37,25 ± 6,02 mmHg; p <0,05).

Bảng 3.20. Điểm cắt của nồng độ ADH1 huyết thanh trong SIADH ở bệnh nhân CTSN nặng

SIADH	Diện tích	Điểm cắt	Độ nhạy	Đặc hiệu	p
Nồng độ ADH1	0,815	43,92	81,82	78,79	< 0,001
KTC 95%	0,670 - 0,916		48,2 - 97,7	61,1 - 91,0	



Biểu đồ 3.6. Điểm cắt của nồng độ ADH1 huyết thanh trong SIADH ở bệnh nhân CTSN nặng. Điểm cắt nồng độ ADH1 huyết thanh trong SIADH ở bệnh nhân CTSN nặng khi vào viện là 43,92 pg/ml cho phép dự báo SIADH có thể xảy ra trên lâm sàng mặc dù không có các xét nghiệm sinh hóa khác để hỗ trợ chẩn đoán, với diện tích dưới đường cong tương ứng là 0,815 [95% KTC (0,67 – 0,916)], độ nhạy 81,82 (48,2 - 97,7); độ đặc hiệu 78,79 (61,1 - 91,0); $p < 0,001$.

3.4. LIÊN QUAN NỒNG ĐỘ ADH HUYẾT THANH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NẶNG Ở BỆNH NHÂN CTSN KÍN

Bảng 3.21. Biến đổi nồng độ ADH huyết thanh và một số yếu tố nặng ở bệnh nhân CTSN kín

Nồng độ ADH		ADH1 (X ± SD)	ADH3 (X ± SD)	p
Yếu tố nặng		pg/ml (1)	pg/ml (3)	(X ± SD)
Glasgow (điểm)	> 8	30,70 ± 25,33 (1)	27,11 ± 23,61 (1)	p1 (1/2) < 0,05
	≤ 8	50,58 ± 42,48 (2)	26,82 ± 20,64 (2)	p3 (1/2) > 0,05
Marshall (điểm)	< 3	29,00 ± 25,48 (1)	25,85 ± 21,45 (1)	p1 (1/2) < 0,05
	≥ 3	50,48 ± 40,43 (2)	28,28 ± 23,42 (2)	p3 (1/2) > 0,05
Thở máy	Có	61,80 ± 40,67 (1)	28,11 ± 23,52 (1)	p1 (1/2) < 0,05
	Không	26,11 ± 22,75 (2)	26,35 ± 22,75 (2)	p3(1/2) > 0,05
Đường giữa (mm)	≤ 5	31,55 ± 26,92 (1)	26,69 ± 22,72 (1)	p1(1/2) < 0,01
	>5	54,64± 43,78 (2)	27,59 ± 21,75 (2)	p3 (1/3) > 0,05
Tử vong	Có	30,58 ± 22,66 (1)	45,61± 24,92 (1)	p1(1/2) > 0,05
	Không	40,22 ± 36,16 (2)	24,36 ± 20,75 (2)	p3 (1/2) < 0,05

Nồng độ ADH1 huyết thanh khi vào viện ở nhóm:

Điểm Glasgow ≤ 8 điểm cao hơn Glasgow > 8 điểm (50,58 ± 42,48 so với 30,70 ± 25,33pg/ml, p <0,05)

Điểm Marshall ≥ 3 điểm cao hơn Marshall < 3 điểm (50,48 ± 40,43 so với 29,00 ± 25,48pg/ml, p <0,05)

Nhóm thở máy cao hơn nhóm không thở máy (61,80 ± 40,67 so với 26,11 ± 22,75 pg/ml, p <0,05).

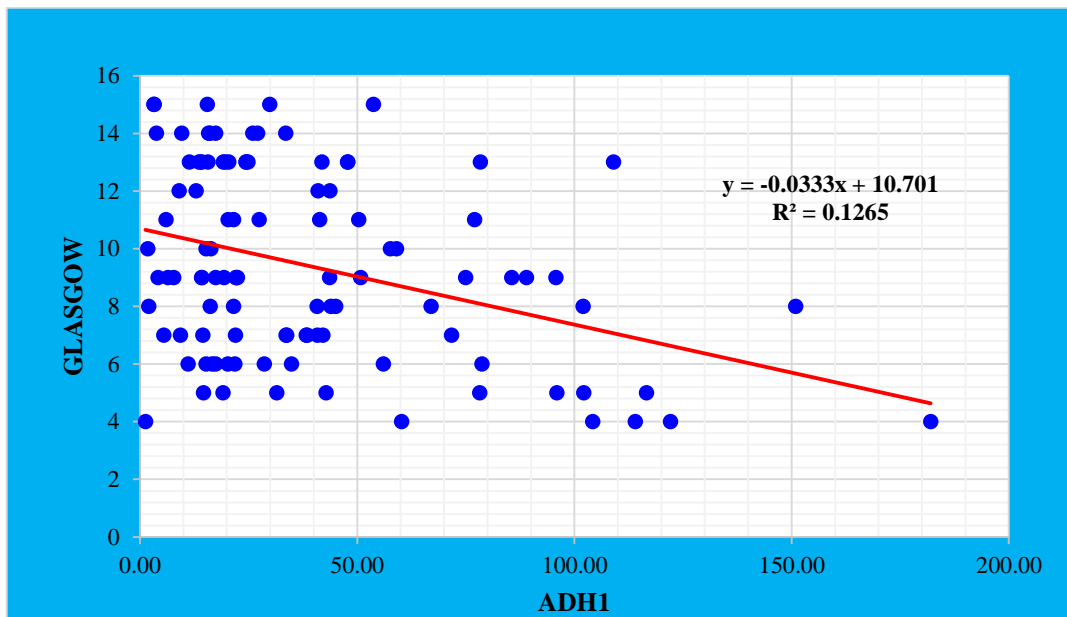
Nhóm di lệch đường giữa > 5mm cao hơn nhóm ≤ 5mm (54,64± 43,78 so với 31,55± 26,92 pg/ml, p <0,01).

Nhóm tử vong nồng độ ADH3 ở ngày thứ 3 cao hơn nhóm sống sót (45,61± 24,92 so với 24,36 ± 20,75 pg/ml, p <0,05).

Bảng 3.22. Tương quan giữa nồng độ ADH1 huyết thanh với một số yếu tố nặng ở bệnh nhân CTSN kín ($n = 105$)

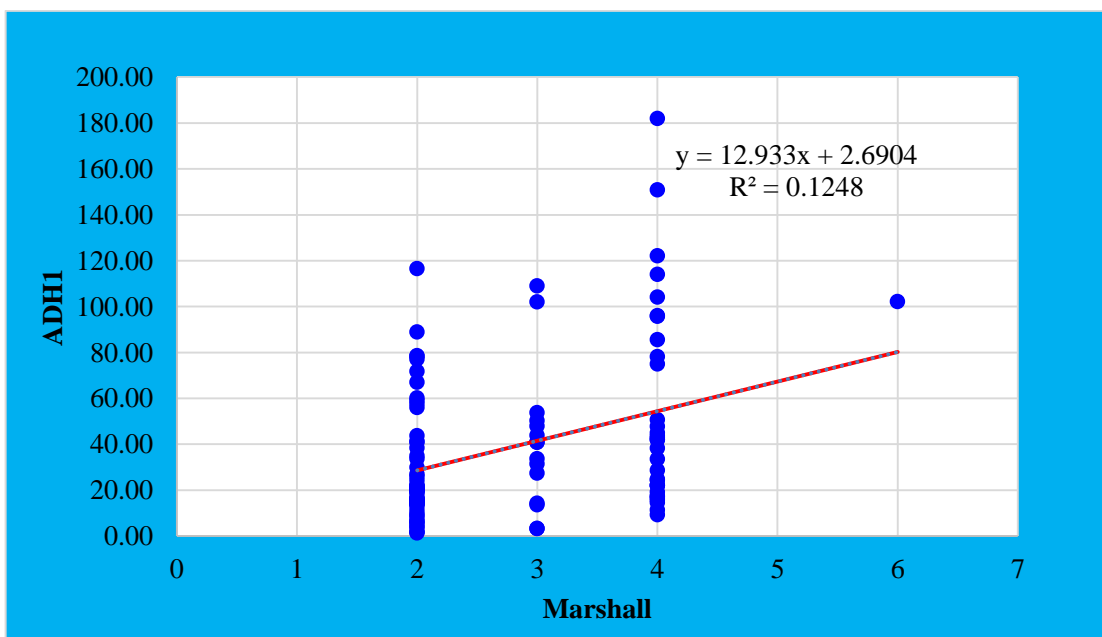
ADH1 (pg/ml) Yếu tố nặng	Hệ số r	p	Phương trình tương quan
Glasgow (điểm)	- 0,356	< 0,01	$y = - 0,033x + 10,70$
Marshall (điểm)	0,353	< 0,01	$y = 12,933x + 2,6904$
Ngày hồi sức (ngày)	0,335	< 0,01	$y = 0,063x + 7,410$
Natri máu (mmol/l)	- 0,280	< 0,01	$y = - 0,071x + 138,7$
ALTT máu (mosmol/l)	- 0,281	< 0,01	$y = - 0,163x + 291,2$
Bạch cầu máu ($\times 10^9/l$)	0,119	>0,05	Không tương quan
Di lệch đường giữa (mm)	0,474	< 0,01	$y = 0,050x + 2,242$
SaO₂ động mạch (%)	- 0,33	< 0,01	$y = - 0,062x + 95,36$
PaCO₂ động mạch (mmHg)	0,143	>0,05	Không tương quan

Nồng độ ADH1 huyết thanh: Tương quan nghịch với điểm Glasgow, $r = - 0,356$; $p < 0,01$. Tương quan thuận với điểm Marshall, $r = 0,353$; $< 0,01$. Tương quan thuận với ngày điều trị ở hồi sức, $r = 0,335$; $< 0,01$. Tương quan nghịch với natri máu, $r = - 0,280$; $p < 0,01$. Tương quan nghịch với áp lực thẩm thấu máu, $r = - 0,281$; $p < 0,01$. Tương quan thuận với di lệch đường giữa $r = 0,474$, $p < 0,01$. Tương quan nghịch với SaO₂ động mạch, $r = -0,33$, $p < 0,01$.



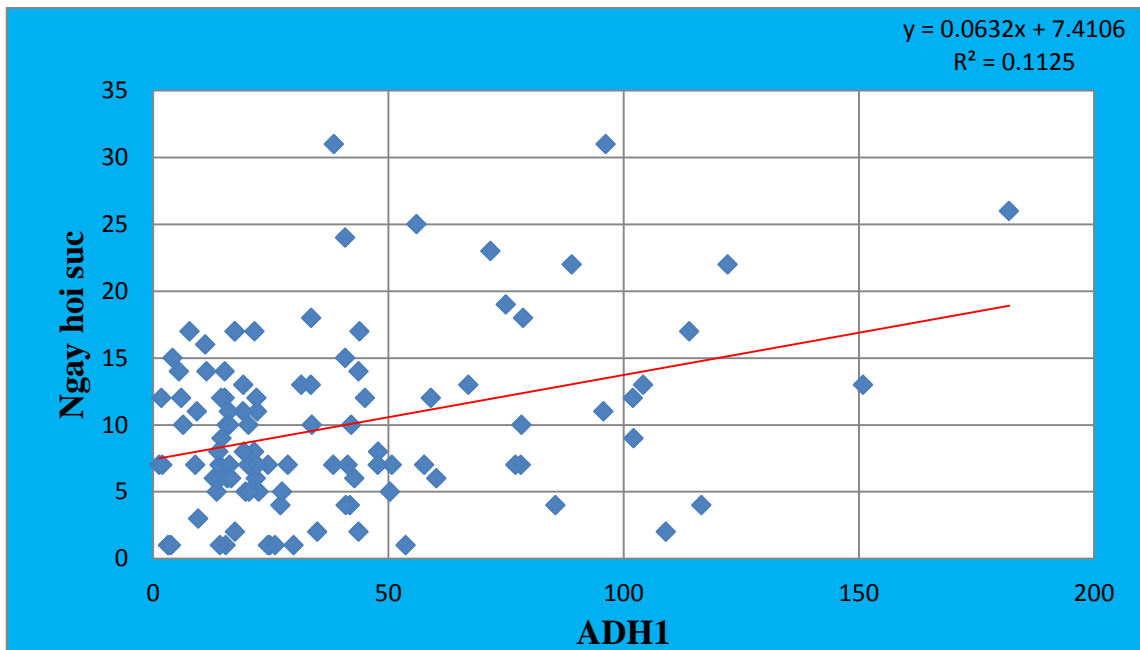
Biểu đồ 3.7. Tương quan giữa ADH1 với thang điểm Glasgow

Nồng độ ADH1 huyết thanh tương quan nghịch với thang điểm Glasgow phương trình hồi quy tuyến tính $y = -0,033x + 10,70$ hệ số tương quan $r = -0,356$; $p < 0,01$.



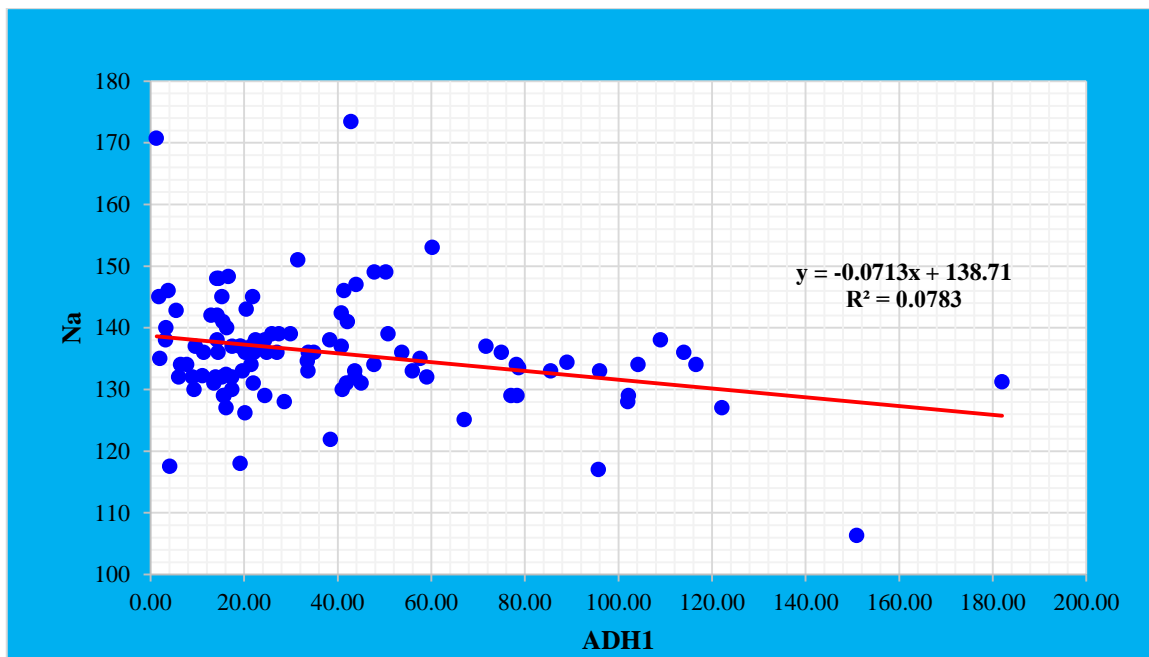
Biểu đồ 3.8. Tương quan giữa ADH1 với thang điểm Marhsall.

Nồng độ ADH1 huyết thanh tương quan thuận với thang điểm Marshall với phương trình hồi quy tuyến tính $y = 12,933x + 2,6904$ và $r = 0,353$ $p < 0,01$.



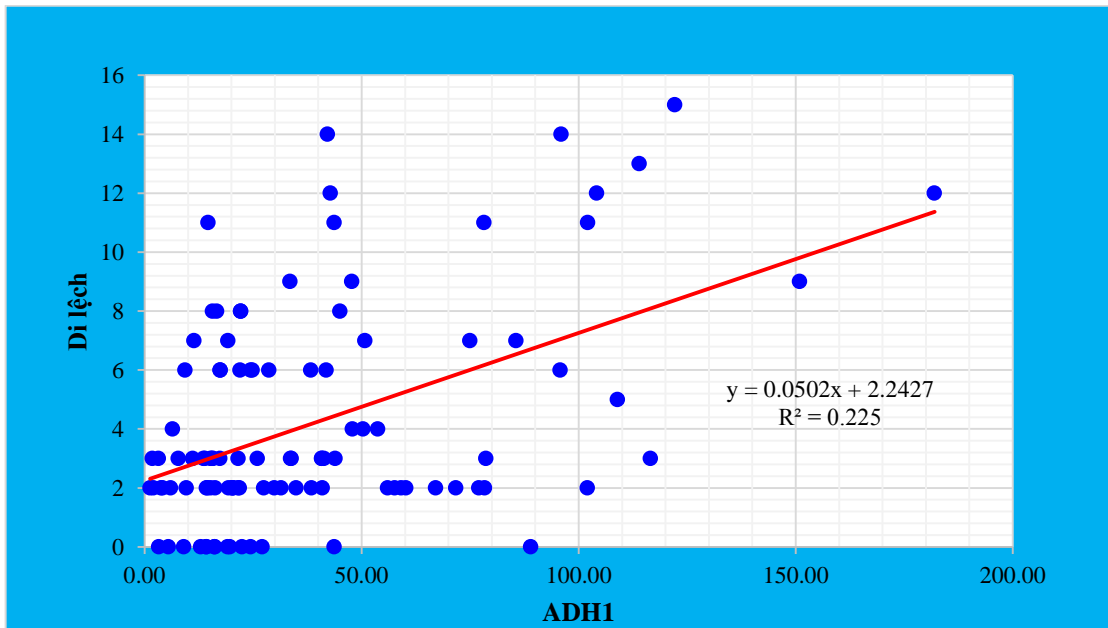
Biểu đồ 3.9. Tương quan giữa ADH1 với thời gian điều trị tại hồi sức

Nồng độ ADH1 huyết thanh tương quan thuận với thời gian nằm tại hồi sức $y = 0,063x + 7,410$ và hệ số tương quan $r = 0,335$ ($p < 0,01$).



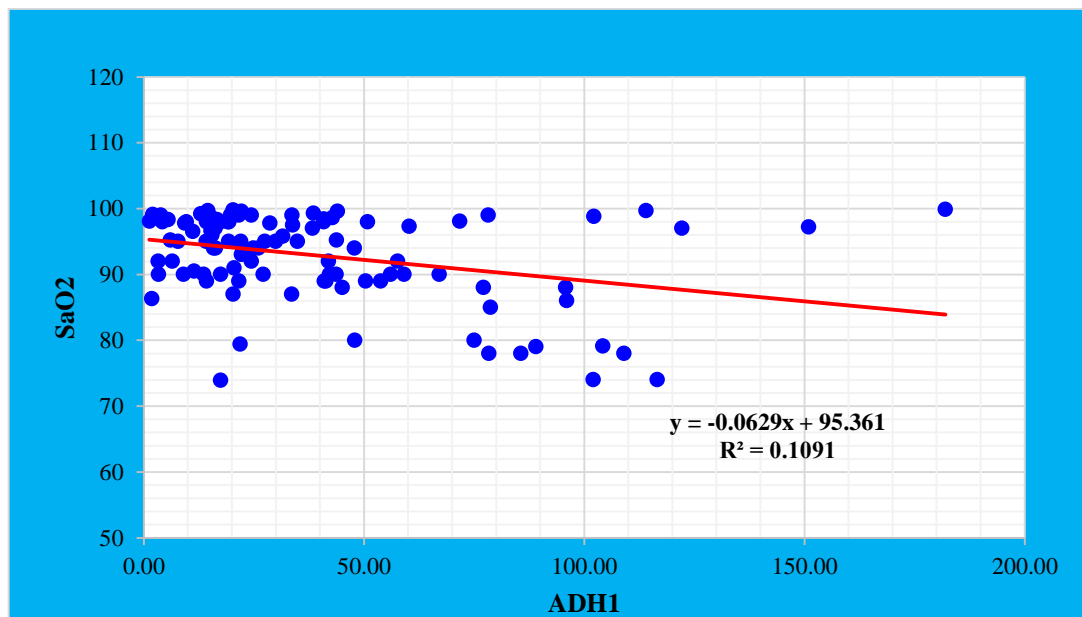
Biểu đồ 3.10. Tương quan giữa ADH1 huyết thanh với Na^+

Nồng độ ADH1 huyết thanh tương quan nghịch với Na^+ và phương trình hồi quy tuyến tính là $y = - 0,071x + 138,7$ hệ số tương quan $r = - 0,280$ ($p < 0,01$).



Biểu đồ 3.11. Tương quan giữa ADH1 và di lệch đường giữa

Nồng độ ADH1 có tương quan thuận với di lệch đường giữa với phương trình hồi qui tuyến tính là $y = 0,050x + 2,242$ và hệ số $r = 0,474$; $p < 0,01$



Biểu đồ 3.12. Tương quan giữa ADH1 huyết thanh và SaO₂ máu.

Nồng độ ADH1 huyết thanh có tương quan nghịch với SaO₂ máu, nồng độ SaO₂ càng giảm thì nồng độ ADH1 càng tăng, phương trình hồi qui tuyến tính là $y = -0,062x + 95,36$ với hệ số $r = -0,33$; $p < 0,01$.

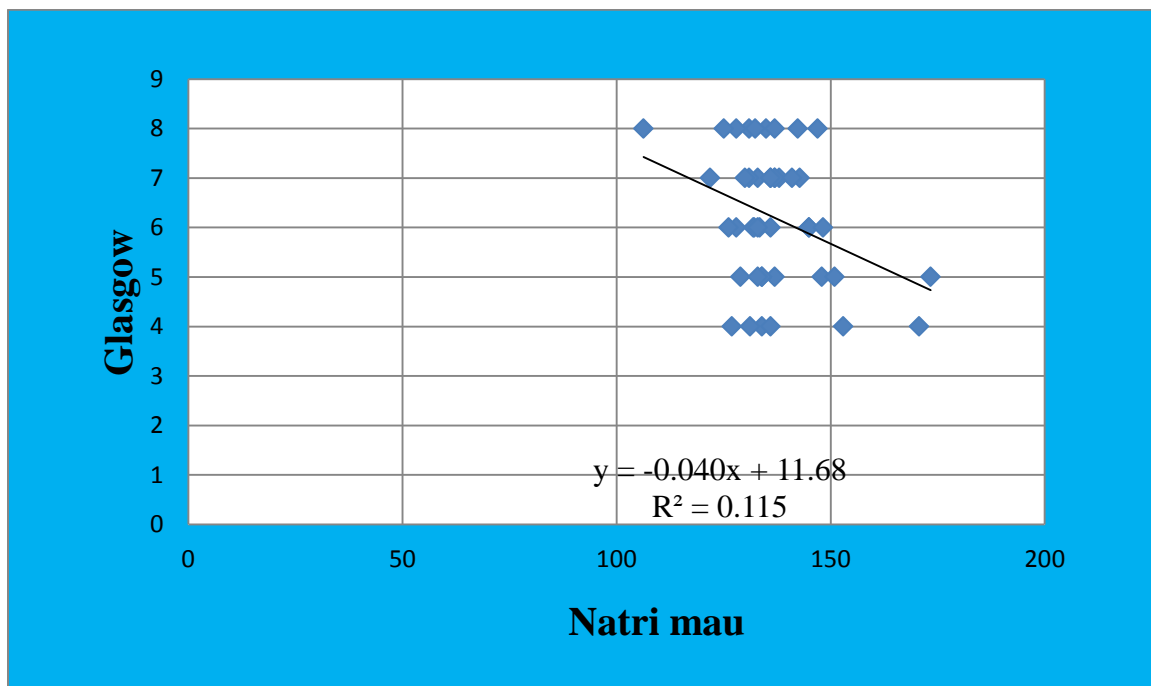
Bảng 3.23. Tương quan natri máu với một số yếu tố nặng ở bệnh nhân CTSN nặng

Na ⁺ máu	Điểm Glasgow	Ngày điều trị hồi sức	Điểm Marshall
r	- 0,340	- 0,317	- 0,122
p	<0,05	< 0,05	>0,05

Natri máu ở nhóm CTSN nặng tương quan nghịch với:

Thang điểm Glasgow $r = - 0,340$; $p < 0,05$,

Ngày điều trị ở hồi sức $r = - 0,317$; $p < 0,05$.

**Biểu đồ 3.13.** Tương quan giữa natri máu với thang điểm Glasgow ở CTSN nặng

Natri máu ở nhóm CTSN nặng tương quan nghịch với

Thang điểm Glasgow, phương trình hồi quy tuyến tính

$y = 0,040x + 11,68$; $r = - 0,340$; $p < 0,05$.

Ngày điều trị ở hồi sức, phương trình hồi quy tuyến tính

$y = - 0,194x + 39,87$; $r = - 0,317$; $p < 0,05$.

3.5. BIẾN ĐỔI NỒNG ĐỘ ADH HUYẾT THANH VÀ GIÁ TRỊ DỰ BÁO TIỀN LƯỢNG NẶNG Ở BỆNH NHÂN CTSN KÍN

Bảng 3.24. Các yếu tố liên quan đến mức độ nặng của CTSN kín theo phù não

Yếu tố	Phù não (n = 69)	Không phù não (n = 36)	p
Điểm Glasgow	9,10 ± 3,17	9,97 ± 3,42	>0,05
Glucose (mmol/l)	7,34 ± 3,84	7,80 ± 5,18	>0,05
Bạch cầu (x10 ⁹)	14,75 ± 5,54	13,61 ± 8,33	>0,05
ADH1 (pg/ml)	46,72 ± 37,80	24,28 ± 22,14	<0,05
Na⁺ (mmol/l)	134,55 ± 8,89	138,59 ± 8,32	<0,05
Ure (mmol/l)	5,53 ± 2,26	5,30 ± 2,31	>0,05
Creatinin (μmol/l)	80,42 ± 21,51	83,61 ± 36,82	>0,05
SaO ₂ (%)	92,25 ± 7,07	94,17 ± 5,56	>0,05
PaCO ₂ (mmHg)	36,88 ± 6,45	36,69 ± 5,49	>0,05

Nồng độ ADH1 huyết thanh khi vào viện khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm phù não và không phù não (46,72 ± 37,80 pg/ml so với 24,28 ± 22,14 pg/ml; p < 0,05).

Natri máu khi vào viện khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm phù não và không phù não (134,55 ± 8,89mmol/l so với 138,59 ± 8,32 mmol/l, p <0,05)

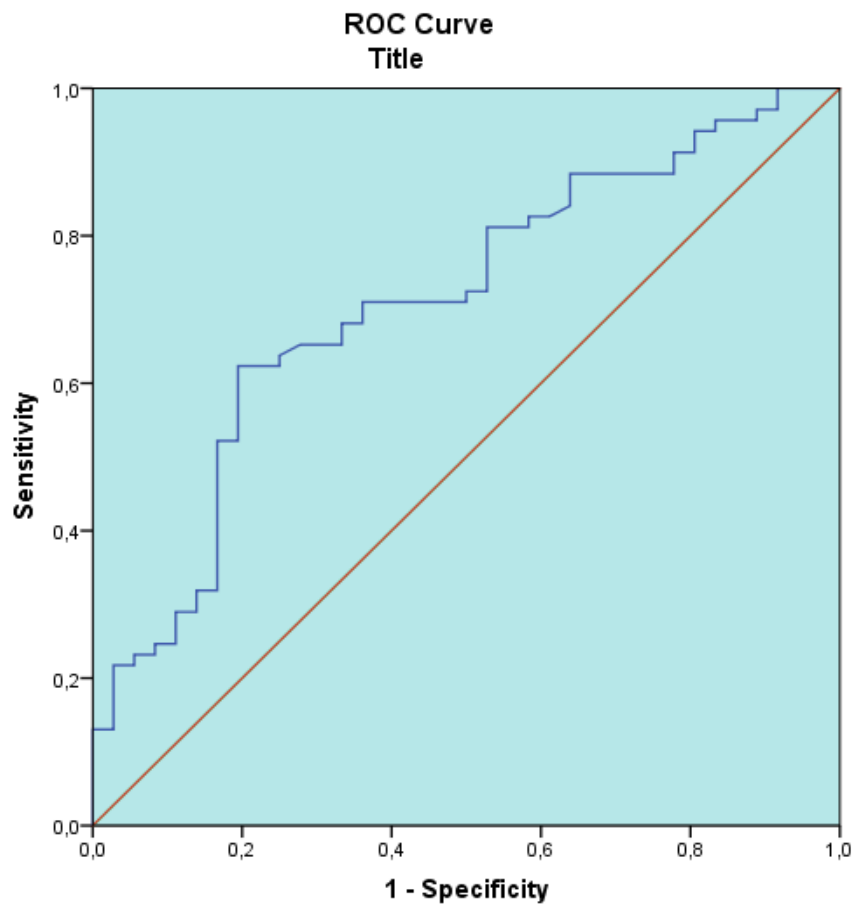
Nồng độ SaO₂ nhóm phù não thấp hơn SaO₂ nhóm không phù não (92,25 ± 7,07 % so với 94,17 ± 5,56 %; p > 0,05)

Nồng độ PaCO₂ khác nhau không có ý nghĩa thống kê giữa phù não hay không phù não (36,88 ± 6,45 mmHg so với 36,69 ± 5,49 mmHg; p > 0,05).

Điểm Glasgow giữa 2 nhóm phù não và không phù não khác nhau không có ý nghĩa thống kê mặc dù có xu hướng điểm Glasgow thấp hơn ở nhóm phù não (9,10 ± 3,17 điểm so với 9,97 ± 3,42 điểm; p < 0,05).

Bảng 3.25. Điểm cắt của nồng độ ADH1 huyết thanh trong phù não ($n = 105$)

Phù não	Diện tích	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	p
Nồng độ ADH1	0,71	27,07	62,32	80,56	< 0,001
KTC 95%	0,613 - 0,794		49,8 - 73,7	64,0 - 91,8	

**Biểu đồ 3.14.** ROC nồng độ ADH1 huyết thanh trong phù não của CTSN kín.

Với điểm cắt nồng độ ADH1 huyết thanh khi vào viện 27,07 pg/l cho phép dự báo phù não với diện tích dưới đường cong 0,71 [95% KTC (0,613 – 0,794)] ở CTSN kín với độ nhạy 62,32 (49,8 - 73,7); độ đặc hiệu 80,56 (64,0 - 91,8)

Bảng 3.26. Kết quả phân tích hồi quy đa biến yếu tố nặng theo phù não trong CTSN

Biến số	Hệ số B	Wald	p	OR	CI%
Glasgow	- 0,029	0,112	> 0,05	0,972	0,822 – 1,149
Glucose	0,001	0,001	> 0,05	1,001	0,892 – 1,124
Bạch cầu	0,036	0,581	> 0,05	1,036	0,945 – 1,136
ADH1	0,028	5,388	< 0,05	1,028	1,004 – 1,052
Na	- 0,057	2,898	> 0,05	0,945	0,884 – 1,009
Ure	0,191	2,317	> 0,05	1,211	0,946 – 1,550
Creatinin	- 0,002	0,035	> 0,05	0,998	0,978 – 1,019
SaO ₂	- 0,005	0,013	> 0,05	0,995	0,914 – 1,084
PaCO ₂	- 0,027	0,474	> 0,05	0,973	0,901 – 1,051

Chỉ có nồng độ ADH1 huyết thanh liên quan độc lập đến phù não, $p < 0,05$.

Bảng 3.27. Các yếu tố liên quan đến độ nặng của CTSN kín theo điểm Glasgow

Yếu tố	Điểm Glasgow ≤ 8 (n = 44)	Điểm Glasgow > 8 (n = 61)	p
Marshall (điểm)	2,98 ± 1,04	2,69 ± 0,87	>0,05
Glucose (mmol/l)	9,03 ± 4,79	6,40 ± 3,62	<0,05
Bạch cầu (x10⁹)	15,96 ± 6,03	13,20 ± 4,42	<0,05
ADH1 (pg/ml)	50,58 ± 42,48	30,70 ± 25,33	<0,05
Na ⁺ (mmol/l)	136,79 ± 11,33	135,32 ± 6,57	>0,05
Ure (mmol/l)	5,22 ± 2,46	5,61 ± 2,13	>0,05
Creatinin (μmol/l)	84,04 ± 34,31	79,69 ± 21,63	>0,05
SaO₂ (%)	94,51 ± 6,98	91,75 ± 6,17	<0,05
PaCO ₂ (mmHg)	36,89 ± 6,33	36,76 ± 6,00	>0,05

Nồng độ glucose máu, bạch cầu máu, nồng độ ADH1 huyết thanh, SaO₂ động mạch khác nhau có ý nghĩa giữa 2 nhóm chấn thương sọ não nặng và không nặng trong nhóm nghiên cứu; $p < 0,05$. Nhóm CTSN nặng có SaO₂ khí máu cao hơn nhóm CTSN nhẹ do được hỗ trợ oxy khi bệnh nhân vào viện.

Bảng 3.28. Kết quả phân tích hồi quy đa biến theo độ nặng của điểm Glasgow khi vào viện

Biến số	Hệ số B	Wald	p	OR	CI%
Marshall	0,064	0,051	>0,05	1,066	0,612 - 1,857
Glucose	- 0,202	6,899	<0,05	0,817	0,703 – 0,950
Bạch cầu	- 0,082	2,503	>0,05	0,922	0,833 - 1,020
ADH1	- 0,042	10,117	<0,05	0,959	0,934 - 0,984
Na ⁺	- 0,022	0,288	>0,05	0,978	0,903 - 1,060
Ure	0,101	0,524	>0,05	1,106	0,842 - 1,453
Creatinin	- 0,008	0,497	>0,05	0,992	0,969 - 1,015
SaO₂	- 0,164	8,716	<0,05	0,849	0,762 - 0,946
PaCO ₂	- 0,019	0,230	>0,05	0,981	0,906 - 1,062

Phân tích đa biến cho thấy:

Điểm Marshall với OR = 1,066; p > 0,05.

Nồng độ glucose máu với OR = 0,817; p < 0,05.

Bạch cầu máu OR = 0,922; p > 0,05.

Nồng độ ADH1 huyết thanh với OR = 0,959; p < 0,05.

Natri máu OR = 0,978; p > 0,05.

Ure máu OR = 1,106; p > 0,05.

Creatinin máu OR = 1,992; p > 0,05.

SaO₂ khí máu với OR = 0,849; p < 0,05.

PaCO₂ máu OR = 1,981; p > 0,05.

Như vậy theo kết quả trên chỉ có nồng độ ADH1 huyết thanh, glucose máu, SaO₂ khí máu khi vào viện liên quan độ nặng theo thang điểm Glasgow.

Bảng 3.29. Các yếu tố liên quan đến độ nặng của CTSN kín theo điểm Marshall

Yếu tố	Marshall <3 (n= 56)	Marshall ≥ 3 (n= 49)	p
Điểm Glasgow	9,57 ± 3,03	9,20 ± 3,53	>0,05
Glucose (mmol/l)	7,26 ± 4,30	7,78 ± 4,38	>0,05
Bạch cầu (x10 ⁹)	14,06 ± 5,12	14,42 ± 5,12	>0,05
ADH1 (pg/ml)	29,00 ±25,48	50,48 ± 40,43	<0,05
Na ⁺ (mmol/l)	136,18 ± 8,05	135,65 ± 9,80	>0,05
Ure (mmol/l)	5,34 ± 2,14	5,57 ± 2,43	>0,05
Creatinin(μmol/l)	81,18 ± 30,52	81,90 ± 24,11	>0,05
SaO ₂ (%)	93,30 ±6,58	92,45 ± 6,73	>0,05
PaCO ₂ (mmHg)	35,96 ± 5,84	37,79 ± 6,32	>0,05

Nồng độ ADH1 huyết thanh khi vào viện khác nhau có ý nghĩa thống kê theo độ nặng của điểm Marshall

Với điểm Marshall ≥ 3 có nồng độ ADH1 huyết thanh 50,48 ± 40,43 pg/ml

Với điểm Marshall < 3 có nồng độ ADH1 huyết thanh 29,00 ± 25,48 pg/ml, Có ý nghĩa thống kê, p <0,05.

Điểm Glasgow ở nhóm Marshall ≥ 3 là 9,20 ± 3,53 điểm thấp hơn điểm Glasgow ở nhóm Marshall < 3 là 9,57 ± 3,03 điểm, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê.

Nồng độ glucose máu ở nhóm Marshall ≥ 3 là 7,78 ± 4,38 mmol/l cao hơn nhóm Marshall < 3 là 7,26 ± 4,30 mmol/l, không có ý nghĩa thống kê.

Nồng độ natri, bạch cầu, ure, creatinin, SaO₂, PaCO₂ máu giữa 2 nhóm theo độ nặng điểm Marshall khác nhau không có ý nghĩa.

Bảng 3.30. Các yếu tố nặng liên quan đến diễn biến nặng của CTSN kín theo sống và tử vong

Yếu tố	Tử vong (n = 13)	Sống sót (n = 92)	p
Điểm Glasgow	6,31 ± 1,93	9,84 ± 3,18	<0,05
Điểm Marshall	3,23 ± 1,01	2,75 ± 0,93	>0,05
Glucose (mmol/l)	13,07 ± 8,83	6,71 ± 2,46	<0,05
Bạch cầu (x10 ⁹)	16,76 ± 5,45	14,02 ± 5,23	>0,05
ADH1 (pg/ml)	30,58 ± 22,66	40,22 ± 36,16	>0,05
ADH3 (pg/ml)	45,61 ± 24,92	24,36 ± 20,75	<0,05
Na⁺ (mmol/l)	144,97 ± 14,38	134,65 ± 7,03	<0,05
Ure (mmol/l)	6,62 ± 3,74	5,28 ± 1,96	>0,05
Creatinin (μmol/l)	109,31 ± 65,52	77,59 ± 13,34	<0,05
SaO ₂ (%)	95,00 ± 6,41	92,61 ± 6,64	>0,05
PaCO ₂ (mmHg)	36,52 ± 6,91	36,86 ± 6,03	>0,05

Điểm Glasgow, nồng độ glucose máu, creatinin máu, nồng độ ADH3 huyết thanh, Na⁺ máu khác nhau có ý nghĩa giữa tử vong và sống sót trong nhóm nghiên cứu với p < 0,05.

Nồng độ ADH3 huyết thanh nhóm tử vong 45,61 ± 24,92 pg/ml cao hơn nhóm sống sót 24,36 ± 20,75 pg/ml.

Điểm Glasgow nhóm tử vong 6,31 ± 1,93 thấp hơn nhóm sống sót 9,84 ± 3,18
Nồng độ glucose máu nhóm tử vong 13,07 ± 8,83 mmol/l cao hơn nhóm sống sót 6,71 ± 2,46 mmol/l. Natri máu ở nhóm tử vong 144,97 ± 14,38 mmol/l cao hơn nhóm sống sót 134,65 ± 7,03 mmol/l; p < 0,05.

Bảng 3.31. Hồi qui logistic giữa tử vong và một số yếu tố nặng liên quan

Biến số	Hệ số B	Wald	p	OR	CI%
Glasgow	- 1,177	4,726	<0,05	0,308	0,107 – 0,891
Marshall	1,975	4,00	<0,05	7,204	1,040 – 49,89
Glucose	0,479	3,29	>0,05	1,615	0,962 – 2,710
Bạch cầu	0,319	2,97	>0,05	1,375	0,957 – 1,976
ADH1	- 0,149	4,33	<0,05	0,862	0,749 – 0,991
ADH3	0,153	3,94	<0,05	1,165	1,002 – 1,355
Na ⁺	- 0,094	0,56	>0,05	0,911	0,713 – 1,163
Ure	- 0,576	1,70	>0,05	0,562	0,236 – 1,338
Creatinin	0,073	3,54	>0,05	1,076	0,997 – 1,161
SaO ₂	- 0,153	1,28	>0,05	0,858	0,659 – 1,118
PaCO ₂	- 0,043	0,17	>0,05	0,958	0,779 – 1,177

Từ các hệ số hồi quy trên có 4 yếu tố độc lập:

Điểm Glasgow, điểm Marshall.

Nồng độ ADH1 và ADH3 huyết thanh ($p < 0,05$)

Liên quan đến tiên lượng tử vong ở bệnh nhân CTSN kín.

Phương trình:

$$\text{Log}_e \left[\frac{P(Y=1)}{P(Y=0)} \right] = 15,862 - 1,177 \times \text{Glasgow} + 1,975 \times \text{Marshall} - 0,149 \times$$

ADH1 + 0,153x ADH3. Trong đó:

Điểm Glasgow OR = 0,308;

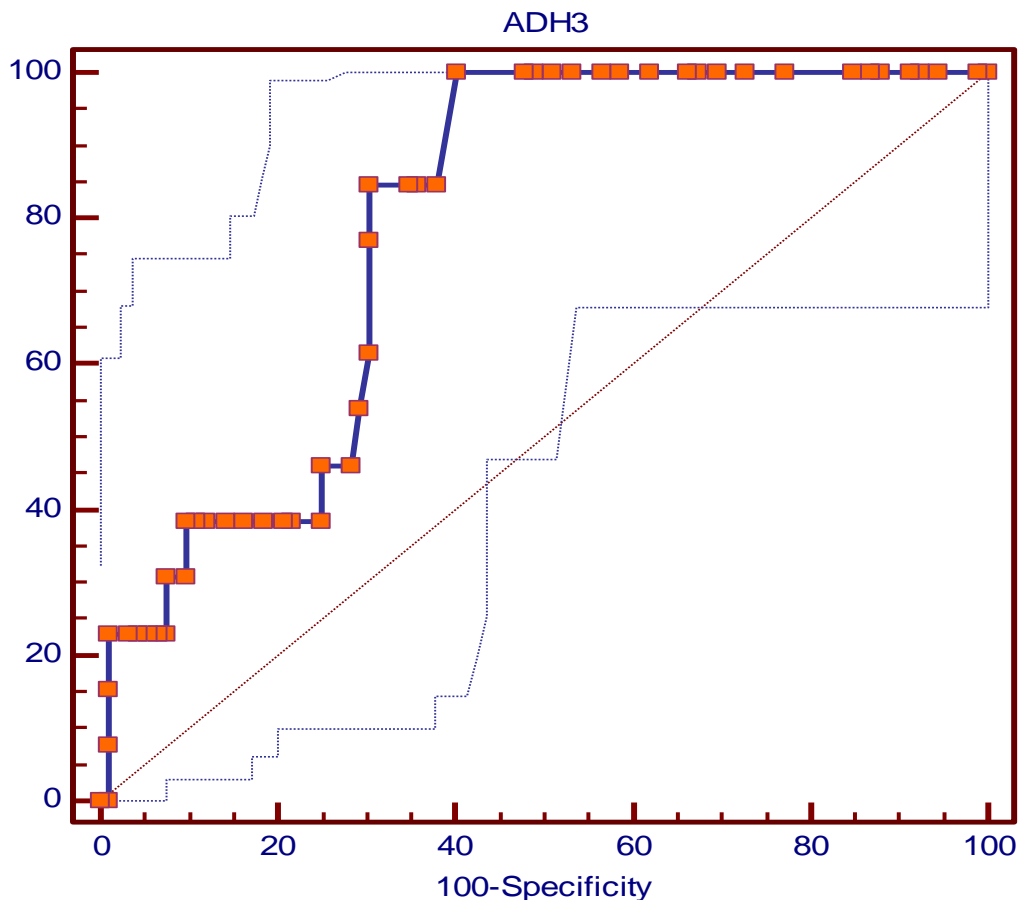
Điểm Marshall OR = 7,204;

Nồng độ ADH1 huyết thanh có OR = 0,862: $p < 0,05$.

Nồng độ ADH3 huyết thanh có OR = 1,165; $p < 0,05$.

Bảng 3.32. ROC của nồng độ ADH3 trong nhóm tử vong

Tử vong	Diện tích	Điểm cắt	Độ nhạy	Đặc hiệu	p
Nồng độ ADH3	0,79	22,12	100	59,78	< 0,01
KTC 95 %	0,700 - 0,864		75,3 - 100	49,0 - 69,9	

**Biểu đồ 3.15. ROC của nồng độ ADH3 trong nhóm tử vong**

Với điểm cắt nồng độ ADH3 ngày thứ 3 của CTSN kín là 22,12 pg/ml.

Diện tích dưới đường cong ROC 0,79 [95% KTC (0,700 - 0,864)] giúp dự báo tiên lượng tử vong trong CTSN kín.

Bảng 3.33. Các yếu tố nặng liên quan tiên lượng thở máy của CTSN kín ngày thứ 3

Yếu tố	Không thở máy (n = 67)	Thở máy (n = 38)	p
Điểm Glasgow	10,72 ± 2,89	7,08 ± 2,53	<0,001
Điểm Marshall	2,64 ± 0,85	3,10 ± 1,06	<0,05
Glucose (mmol/l)	6,52 ± 2,29	9,23 ± 6,20	<0,05
Bạch cầu (x10⁹)	12,92 ± 4,58	16,89 ± 5,62	<0,001
ADH1(pg/ml)	26,11 ± 22,75	61,80 ± 40,67	<0,001
Na ⁺ (mmol/l)	135,64 ± 5,98	136,45 ± 12,53	>0,05
Ure (mmol/l)	5,42 ± 1,95	5,50 ± 2,78	>0,05
Creatinin (μmol/l)	78,21 ± 14,04	87,34 ± 41,63	>0,05
SaO ₂ (%)	93,11 ± 5,92	92,55 ± 7,80	>0,05
PaCO ₂ (mmHg)	36,92 ± 6,13	36,62 ± 6,16	>0,05

Phân tích đơn biến thời điểm mới vào viện thấy chỉ có điểm Glasgow, điểm Marshall, glucose máu, bạch cầu máu, nồng độ ADH1 huyết thanh liên quan đến diễn biến nặng bệnh nhân thở máy vào ngày thứ 3.

Điểm Glasgow nhóm thở máy thấp hơn nhóm không thở máy (7,08 ± 2,53 điểm so với 10,72 ± 2,89 điểm, p <0,001)

Điểm Marshall nhóm thở máy cao hơn nhóm không thở máy (3,10 ± 1,06 điểm so với 2,64 ± 0,85 điểm, p <0,05)

Nồng độ glucose máu nhóm thở máy cao hơn nhóm không thở máy (9,23 ± 6,20 so với 6,52 ± 2,29 mmol/l, p <0,05).

Nồng độ bạch cầu nhóm thở máy cao hơn nhóm không thở máy (16,89 ± 5,62 so với 12,92 ± 4,58 (x10⁹) p < 0,001).

Nồng độ ADH1 huyết thanh nhóm thở máy cao hơn nhóm không thở máy (61,80 ± 40,67 so với 26,11 ± 22,75 pg/ml, p <0,001).

Bảng 3.34. Hồi qui logistic diễn biến nặng thở máy và một số yếu tố nặng liên quan

Biến số	Hệ số B	Wald	p	OR	KTC 95 %
Điểm Glasgow	- 0,287	4,635	<0,05	0,751	0,578 - 0,975
Điểm Marshall	0,195	0,303	>0,05	1,215	0,607 - 2,432
Glucose (mmol/l)	0,187	5,434	<0,05	1,206	1,030 - 1,412
Bạch cầu (x10⁹)	0,183	6,234	<0,05	1,201	1,040 - 1,387
ADH1 (pg/ml)	0,053	11.141	<0,05	1,054	1,022 - 1,088
Na ⁺ (mmol/l)	- 0,024	0,211	>0,05	0,977	0,883 - 1,080
Ure (mmol/l)	0,083	0,242	>0,05	1,087	0,779 - 1,516
Creatinin (μmol/l)	0,023	2,265	>0,05	1,023	0,993 - 1,054
SaO ₂ (%)	0,034	0,343	>0,05	1,035	0,923 - 1,160
PCO ₂ (mmHg)	- 0,068	1,623	>0,05	0,934	0,842 - 1,037

Phân tích đa biến thời điểm mới vào viện thấy

Điểm Glasgow, glucose máu, bạch cầu máu, nồng độ ADH1 huyết thanh liên quan đến diễn biến nặng bệnh nhân thở máy vào ngày thứ 3, $p < 0,05$.

Phương trình hồi quy đa biến:

Lâm sàng nặng thở máy = - 4,712 – 0,287 x Glasgow lúc vào viện + 0,187 x Glucose + 0,183 x Bạch cầu + 0,053 x ADH1 lúc vào viện

Điểm Glasgow có OR = 0,751.

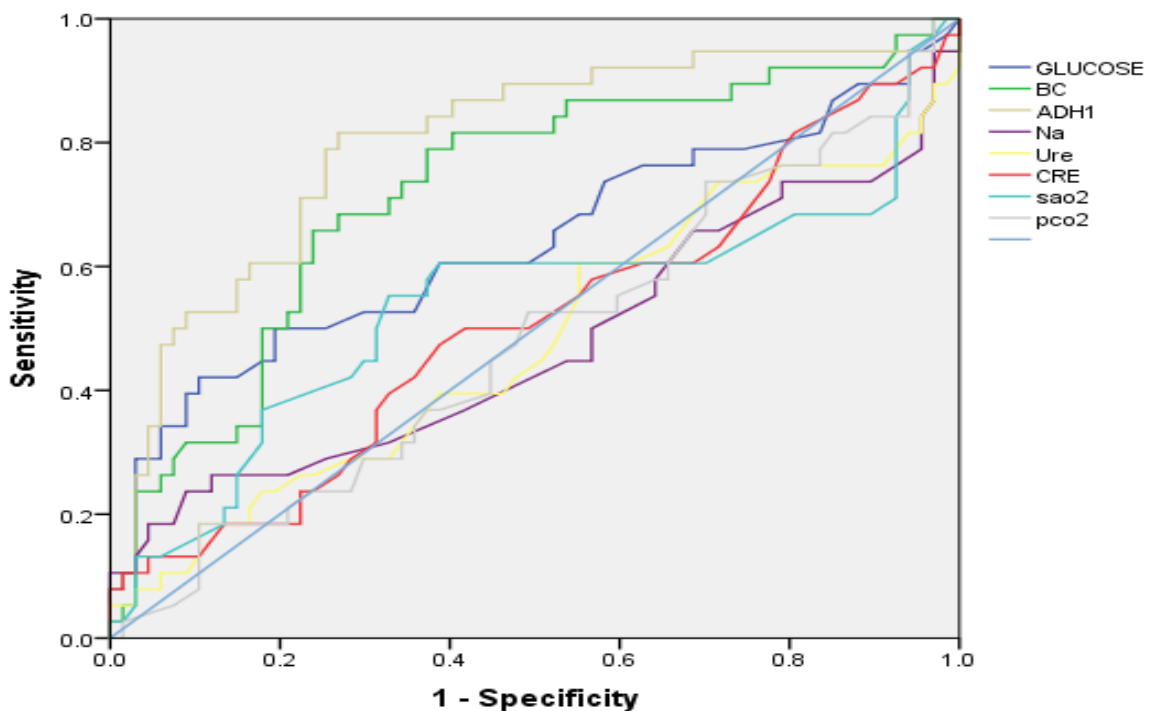
Nồng độ glucose có OR = 1,206.

Bạch cầu có OR = 1,201.

Nồng độ ADH1 huyết thanh có OR = 1,054.

Bảng 3.35. Diện tích dưới đường cong của một số yếu tố nặng khi vào viện qua xét nghiệm máu giúp tiên lượng nặng vào ngày thứ 3

Biến số	Diện tích	p	KTC 95 %
Glucose (mmol/l)	0,638	<0,05	0,518 - 0,757
Bạch cầu ($\times 10^9$)	0,724	<0,001	0,620 - 0,828
ADH1(pg/ml)	0,798	<0,001	0,704 - 0,892
Na ⁺ (mmol/l)	0,473	>0,05	0,349 - 0,598
Ure (mmol/l)	0,481	>0,05	0,361 - 0,602
Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)	0,507	>0,05	0,388 - 0,626
SaO ₂ (%)	0,535	>0,05	0,407 - 0,662
PCO ₂ (mmHg)	0,481	>0,05	0,364 - 0,598



Biểu đồ 3.16. Đường cong ROC của một số xét nghiệm máu trong tiên lượng diễn biến nặng thở máy vào ngày thứ 3 trong CTSN kín

Nồng độ ADH1 với diện tích 0,798 với 95% [KTC (0,704 – 0,892)], $p < 0,001$.

Bạch cầu máu với diện tích 0,72 với 95% [KTC (0,620 – 0,828)], $p < 0,001$.

Glucose máu với diện tích 0,638, với 95% [KTC (0,518–0,757)], $p < 0,01$

Bảng 3.36. Kết quả phân tích hồi quy đa biến diễn biến nặng theo số ngày điều trị tại hồi sức

Biến số	Hệ số β	SE	p
Hằng số	45,019	14,644	<0,01
Glasgow	- 0,871	0,193	<0,001
Marshall	- 0,794	0,577	>0,05
Glucose	0,099	0,136	>0,05
Bạch cầu	0,108	0,100	>0,05
ADH1	0,030	0,019	>0,05
ADH3	- 0,076	0,024	<0,01
Na	- 0,216	0,072	<0,01
Ure	- 0,067	0,262	>0,05
Creatinin	0,020	0,023	>0,05
SaO ₂	0,056	0,086	>0,05
PCO ₂	- 0,087	0,087	>0,05

Kết quả khi phân tích hồi quy đa biến diễn biến theo số ngày điều trị tại hồi sức thấy:

Điểm Glasgow khi vào viện, hệ số $\beta = - 0,871$; $p < 0,01$.

Nồng độ ADH3 huyết thanh, hệ số $\beta = - 0,076$; $p < 0,01$.

Natri máu hệ số $\beta = -0,216$, $p < 0,01$.

Là các yếu tố độc lập có giá trị giúp dự báo số ngày điều trị theo phác đồ của bệnh nhân CTSN khi nằm ở khu hồi sức.

Số ngày điều trị = 45,019 – 0,871 x điểm Glasgow khi vào viện – 0,076 x ADH3 huyết thanh – 0,216 x natri máu lúc vào viện, $p < 0,01$.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. MỘT SỐ YẾU TỐ NẶNG TRONG CHẤN THƯƠNG SỌ NÃO KÍN

4.1.1. Điểm Glasgow và điểm Marshall

Trong nghiên cứu của chúng tôi từ bảng 3.5 tỷ lệ bệnh nhân bị CTSN theo thang điểm Glasgow (3 nhóm) lần lượt là 41,9%, 30,5% và 27,6 %. Điểm Marshall ≥ 3 điểm chiếm 46,7%, điểm trung bình $2,81 \pm 0,95$ (bảng 3.6) và theo Bullock trong CTSN có máu tụ nội sọ thì có 25 - 45 % nặng, 3 - 12 % trung bình [43]. Trong nghiên cứu của tác giả Phan Hữu Hên năm 2015 khi đánh giá suy tủy yên sau chấn thương sọ não thấy rằng điểm Glasgow lúc nhập viện trung bình $7,2 \pm 2,2$; điểm Marshall $4,1 \pm 1,1$. Có 114 bệnh nhân có điểm Glasgow lúc vào viện < 9 điểm chiếm tỷ lệ 73,1%; còn lại 42 bệnh nhân có điểm Glasgow 9 - 12 điểm, chiếm 26,9%. Tỷ lệ bệnh nhân có điểm Marshall ≥ 3 điểm là 69,2% [9].

Thang điểm Glasgow được đưa ra bởi Teasdale và Jannett vào năm 1974 với mục đích đo lường mức độ ý thức. Ngày nay nó trở thành thang điểm lâm sàng được sử dụng phổ biến nhất để tính toán độ nặng của tổn thương ở bệnh nhân chấn thương sọ não [113], [126].

4.1.2. Tổn thương não, di lệch đường giữa và độ nặng trong chấn thương sọ não

Những đặc điểm CT scan sọ não được cho là liên quan đến mặt tiên lượng là:

- Tình trạng của các não thất
- Xuất huyết dưới nhện do chấn thương.
- Sự di lệch đường giữa

Sự có mặt hay vắng mặt của các tổn thương khối trong não. Phân loại thường dùng trong CLVT ở những bệnh nhân chấn thương sọ não nặng là sự khác biệt giữa tổn thương sọ não khu trú (máu tụ dưới hoặc ngoài màng cứng, máu tụ trong não, dập não) hoặc tổn thương lan tỏa. Tổn thương lan tỏa theo phân loại này được định nghĩa là sự vắng mặt của tổn thương khối, mặc dù những đụn dập nhỏ không gây

hiệu ứng khối cũng có thể xảy ra. Về mặt tiên lượng, những bệnh nhân có tổn thương lan tỏa được đánh giá có tiên lượng trung gian khi so sánh với những bệnh nhân có máu tụ ngoài màng cứng và dưới màng cứng. Trong khi tụ máu dưới màng cứng cấp tính với điểm Glasgow thấp có tỷ lệ tử vong cao, tổn thương lan tỏa với điểm Glasgow cao cho thấy có tỷ lệ tử vong thấp và tỷ lệ phục hồi tốt hơn [113].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bảng 3.16 có 26,67% NMC, 34,29% DMC và dập não, 39,04% tổn thương phối hợp, tỷ lệ tương đối đồng đều trong tổn thương não so với 59% và 89,1% trong nghiên cứu của Phan Hữu Hên [9]. Sở dĩ có sự khác nhau này chủ yếu do trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi chỉ chọn các chấn thương sọ não kín khi nhập viện còn ở Phan Hữu Hên có cả các bệnh nhân phẫu thuật nên trong nghiên cứu của chúng tôi mang tính thuần nhất về cỡ mẫu hơn.

Tác giả Marshall đề nghị một phân loại mới, trong đó phân loại tổn thương lan tỏa được mở rộng, có tính đến các dấu hiệu của tăng áp lực nội sọ (vd: chèn ép hoặc mất các não thất), di lệch đường giữa hoặc sự có mặt của tổn thương khối [94].

Trong nghiên cứu của chúng tôi bảng 3.17 có 67,62% có di lệch đường giữa ≤ 5 mm, có 21,90% di lệch 5 – 10 mm, 10,48% có di lệch >10 mm.

Trong nghiên cứu của Nguyễn Quốc Hùng có 32% di lệch đường giữa dưới 5mm, nghiên cứu của Nguyễn Thị Tú Ngân có 51,67% di lệch đường giữa dưới 5mm. Nghiên cứu của Phan Hữu Hên có 62,2% di lệch đường giữa [9], [12], [19]. Trong nghiên cứu của Dong X tỷ lệ di lệch đường giữa trên 5mm chiếm tỷ lệ 42,6% [59].

Trong nghiên cứu của Navdeep mức độ di lệch đường giữa nhiều trên CLVT sọ não liên quan với kết quả xấu 37,5% nếu di lệch <1 mm; 57,58% nếu <5 mm và 71,43% nếu >5 mm. Mối tương quan giữa độ di lệch đường giữa và kết quả xấu là rõ ràng ($p < 0,005$) có 55,24% bệnh nhân bị xóa não thất thì có kết quả xấu hơn nhóm không có xóa não thất với $p < 0,05$. Sự có mặt của máu tụ ngoài hoặc dưới màng cứng không ảnh hưởng rõ ràng đến kết quả [105].

Có nhiều nghiên cứu cho thấy những bệnh nhân có tổn thương não thứ phát hôn mê thì mức độ của di lệch đường giữa xếp thứ 3 sau điểm Glasgow và áp lực

nội sọ. Sự giới hạn giá trị tiên lượng của di lệch đường giữa trong các nghiên cứu này có thể một phần được giải thích bởi sự có mặt của tổn thương sợi trục lan tỏa và tổn thương xuất huyết hai bên trong một tỷ lệ đáng kể những bệnh nhân bị di lệch đường giữa nhỏ hơn 10 mm. Ở những bệnh nhân hôn mê do tụ máu ngoài màng cứng cấp tính thì ghi nhận không có mối liên quan giữa mức độ di lệch đường giữa và kết quả. Navdeep cho rằng trong các dấu hiệu trên CLVT sọ não thì sự di lệch đường giữa là yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng đến kết quả. Trong nghiên cứu này có sự tăng tỷ lệ tử vong liên quan với sự tăng di lệch đường giữa, với tỷ lệ tử vong đạt 61,90% ở bệnh nhân có di lệch đường giữa > 5 mm [105].

Trong những báo cáo ban đầu một sự di lệch 3mm hoặc hơn được ghi nhận ở 34% bệnh nhân. Ngược lại với những nghiên cứu khác, họ tìm thấy một sự di lệch đường giữa là một chỉ điểm mạnh mẽ của bất thường áp lực nội sọ, bất kể nguyên nhân bệnh học bên dưới. Nguy cơ tử vong tỷ lệ với mức độ di lệch đường giữa. Từ những công bố về mức độ của di lệch đường giữa và kết quả có thể dự đoán rằng một giá trị dự báo dương tính 70% cho tỷ lệ tử vong có thể tính được tại mức di lệch đường giữa 15mm hoặc hơn. Điều này phù hợp với giá trị dự báo dương tính 68% cho kết quả tử vong trong khi đường giữa di lệch hơn 15mm [113].

4.1.3. Natri máu và độ nặng trong chấn thương sọ não

4.1.3.1. Hạ natri máu và hội chứng SIADH trong chấn thương sọ não

Sau chấn thương sọ não khoảng 2,3- 36,6% bệnh nhân bị hạ natri máu tùy theo nghiên cứu của từng tác giả và đây là rối loạn điện giải thường gặp [22], [51]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ hạ natri máu theo bảng 3.8 ở nhóm chấn thương sọ não kín không nặng là 45,90%, nhóm chấn thương sọ não nặng là 50%. So sánh với một số tác giả cho thấy nghiên cứu của Moro với 298 bệnh nhân CTSN có 16,8% hạ natri máu [103].

Theo Xiaofeng Meng tỷ lệ hạ natri máu sau chấn thương sọ não là 33%, là nguyên nhân chính của sự tàn phế và/hoặc tử vong ở những bệnh nhân này. Nghiên cứu này ghi nhận tỷ lệ hạ natri máu là 41% cao hơn các nghiên cứu trước đây là

33%, có thể bởi vì nghiên cứu này chỉ bao gồm các bệnh nhân chấn thương sọ não trung bình và nặng loại trừ các trường hợp chấn thương nhẹ [140].

Theo những nghiên cứu trước đây ghi nhận tỷ lệ hạ natri máu sau chấn thương sọ não là 27 - 41%. Trong nghiên cứu Yumoto tỷ lệ hạ natri máu là 51% và hạ natri máu nặng (<130 mmol/L) là 20% [144]. Hạ natri máu thường gặp ở bệnh nhân sau chấn thương sọ não, xuất huyết dưới nhện và sau phẫu thuật nội sọ có 20% giảm natri máu <125 mmol/l [85]. Sinh lý bệnh của hạ natri máu trong chấn thương thần kinh là không biết rõ hoàn toàn, nhưng phần lớn được lý giải bởi hội chứng tiết ADH không thích hợp. Sự bất thường nước và điện giải tạo ra một sự chênh lệch thẩm thấu làm thúc đẩy nước chuyển dịch vào trong tế bào não, làm xấu đi tình trạng phù não và thúc đẩy sự tổn thương thần kinh [100].

Nghiên cứu của Adiga thấy trong CTSN chỉ có 4% tăng natri máu nhưng có đến 64% giảm natri máu [34], nghiên cứu của Qureshi với 298 bệnh nhân có 19% tăng natri, 30% hạ natri máu [112]. Hạ natri máu là bất thường điện giải thường gặp nguyên nhân do phẫu thuật thần kinh và chấn thương sọ não, tổn thương tuyến yên, xuất huyết dưới nhện và nhiễm trùng não. Chấn thương sọ não gặp 3% trong quần thể với tỷ lệ tử vong lên đến 25% [140].

Nghiên cứu của Sherlock M với chấn chấn thương não, xuất huyết dưới nhện, u nội sọ, rối loạn tuyến yên và các rối loạn tủy sống có hạ natri máu đáng kể (natri huyết tương <130 mmol /l). Hạ natri máu là phổ biến hơn ở những bệnh nhân có rối loạn tuyến yên (5/81, 6,25%; p=0,004), chấn thương sọ não (44/457, 9,6%; p<0,001), u nội sọ (56/355, 15,8%; p<0,001) và xuất huyết dưới nhện (62/316, 19,6%; p <0,001) so với ở những người rối loạn tủy sống (4/489, 0,81%). Hội chứng SIADH trong 116 trường hợp (62%), hạ natri máu do giảm thể tích 50 trường hợp (26,7%), hội chứng não mất muối 9 trường hợp (4,8%). Bệnh nhân có triệu chứng thần kinh thì hạ natri máu thấp hơn đáng kể (trung bình 124,8 mmol/l) so với bệnh nhân không có triệu chứng khu trú (126,6mmol/l) (p<0,0001) và nghiên cứu cho thấy SIADH là nguyên nhân phổ biến nhất của hạ natri máu [117].

Mặc dù hạ natri máu được cho là có liên quan với độ nặng của tổn thương não, những bệnh nhân chấn thương sọ não nhẹ đến trung bình (Glasgow 9 - 15) có nguy cơ hạ natri máu cao hơn chấn thương sọ não nặng. Do vậy, dường như nguy cơ hạ natri máu không hoàn toàn tương quan với thang điểm Glasgow khi vào viện. Không có mối liên quan có ý nghĩa giữa tuổi, giới và sự xuất hiện hạ natri máu [144]. Trong nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm chấn thương sọ não kín nói chung, không tìm thấy mối tương quan có ý nghĩa giữa hạ natri máu với thang điểm Glasgow. Tuy nhiên khi xét riêng ở nhóm chấn thương sọ não nặng từ bảng 3.23 có sự tương quan với $r = -0,340$, $p < 0,05$ điều này giống với nghiên cứu của Nguyễn Việt Quang [23], nghiên cứu của Qureshi nhóm tăng natri máu có sự tương quan với điểm Glasgow [112].

Nghiên cứu của Xiaofeng ở nhóm chấn thương sọ não nặng ghi nhận tỷ lệ hạ natri máu sau chấn thương sọ não không liên quan với tuổi, giới, loại tổn thương, hay có trải qua phẫu thuật hay không, nhưng có liên quan rõ với thang điểm Glasgow và tình trạng phù não [140].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 47,62% hạ Na^+ máu, điều này cũng hoàn toàn phù hợp, bởi vì chúng tôi chỉ nghiên cứu chấn thương sọ não kín nói chung chứ không phân biệt vị trí xuất huyết hay vị trí máu tụ trong não. Trong nghiên cứu của Costa thì tỷ lệ hạ natri máu là 34,6% tuy nhiên mức để xác định hạ natri máu trong nghiên cứu này là ≤ 130 mEq/l, kết quả tỷ lệ có thấp hơn so với chúng tôi là 47,62% là điều dễ hiểu vì chúng tôi chọn hạ natri máu khi < 135 mmol/l. Hạ Na^+ làm trầm trọng thêm mức độ của bệnh, làm co mạch thiếu máu não, làm tăng thêm phù não dẫn đến tử vong [49].

Theo Xiaofeng hạ natri máu trong chấn thương sọ não nặng thường có xuất huyết dưới nhện là nguyên nhân của tắc nghẽn lưu thông dịch não tủy dẫn đến phù não và tăng áp lực nội sọ. Tăng áp lực nội sọ dẫn đến rối loạn tuần hoàn máu tại chỗ, là nguyên nhân kích thích cơ học hoặc thiếu máu của thụ thể thẩm thấu vùng dưới đồi, dẫn đến bài tiết nhiều ADH và gây hạ natri máu do hòa loãng [140].

Một vài dạng tổn thương não ảnh hưởng đến trục dưới đồi tuyến yên (phù não, xuất huyết dưới nhện, sự dịch chuyển của nhu mô não). Phù não và phù khu trú gần vùng dưới đồi làm rối loạn tuần hoàn máu tại chỗ, dẫn đến kích thích vùng dưới đồi, tổn thương cuống yên gây rối loạn chức năng vùng dưới đồi và dẫn đến rối loạn tiết ADH dẫn đến rối loạn nước điện giải. Gãy xương nền sọ là nguyên nhân dò dịch não tủy và/hoặc nhiễm khuẩn nội sọ, thay đổi tính chất và số lượng dịch não tủy. Sự rối loạn dẫn đến rối loạn chức năng vùng dưới đồi và dẫn đến hạ natri máu [140].

Trong nghiên cứu của chúng tôi trung bình về nồng độ natri máu ở nhóm chấn thương sọ não nặng theo bảng 3.8 là $136,78 \pm 11,35$ mmol/l gần tương đồng với nghiên cứu của Cintra là $137,9 \pm 5,9$ mEq/l [46].

Theo bảng 3.4 tỷ lệ chấn thương sọ não có hội chứng SIADH chiếm 22,86% ở nhóm chấn thương sọ não kín và 25% ở nhóm chấn thương sọ não nặng. Nghiên cứu của Agha cho thấy tỷ lệ SIADH trong CTSN là 12,7% với 54% xảy ra từ ngày 1 đến ngày 2, 38% xảy ra từ ngày 4 đến ngày 7 và 8% xảy ra SIADH sau ngày thứ 18 và không thấy mức độ liên quan giữa độ nặng trong CTSN với tỷ lệ SIADH [36]. Nghiên cứu của tác giả Tsagarakitý tỷ lệ SIADH trong nghiên cứu gần đây là 12,7% và 14% trong giai đoạn sớm sau chấn thương não [128]. Nghiên cứu của Xiaofeng ghi nhận tỷ lệ hạ natri máu do SIADH là 38% cao hơn hội chứng mất muối do não 11% [140]. Trong nghiên cứu của Agha cho thấy tỷ lệ SIADH trong giai đoạn cấp của CTSN là 14% (7 trong 50 bệnh nhân), trong nghiên cứu này tác giả chọn áp lực thẩm thấu là dưới 270 mosmol/l, còn nghiên cứu chúng tôi chọn áp lực thẩm thấu dưới 280 mosmol/l, nên tỷ lệ có cao hơn trong hội chứng SIADH [37]. Theo Ergul, hầu hết nguyên nhân thường gặp của hạ natri máu sau chấn thương đầu là hội chứng SIADH và hội chứng não mất muối (CSWS), trong khi suy tuyến yên sau chấn thương là nguyên nhân hiếm gặp của hạ natri máu nặng. Suy tuyến yên sau chấn thương là do suy trục dưới đồi tuyến yên thứ phát sau chấn thương sọ não và gặp trong 15 - 25% bệnh nhân bị chấn thương sọ não. Những hình ảnh thần kinh ở bệnh nhân suy tuyến yên sau chấn thương cho thấy hình ảnh xuất huyết của vùng dưới đồi và thùy sau tuyến yên và nhồi máu thùy tuyến yên. Đứt ngang cuống tuyến yên

là nguyên nhân hiếm gặp của suy tuyến yên sau chấn thương. Hạ natri máu là rối loạn điện giải thường gặp sau chấn thương sọ não, xảy ra trong 13% trường hợp và SIADH là nguyên nhân thường gặp nhất. Những nguyên nhân khác là hội chứng mất muối do não, chỉ định dung dịch nhược trương và thuốc [64].

Theo Cuesta hạ natri máu thường gặp sau chấn thương sọ não, xảy ra 15 -20% bệnh nhân bị tổn thương trung bình hoặc nặng, 80% trường hợp hạ natri máu là thứ phát do SIADH. Hầu hết trường hợp là thoáng qua, kéo dài trong 5 ngày đầu nhập viện và hầu hết tự hết khi tổn thương não cải thiện. Hạ natri máu có thể kéo dài trong trường hợp có tổn thương nặng nhưng hạ natri mạn tính thì hiếm gặp. Trong một nghiên cứu trên 50 bệnh nhân được bị chấn thương sọ não được theo dõi trong vòng 1 năm cho thấy 14% có hạ natri máu ngay sau chấn thương nhưng không ghi nhận trường hợp nào có hạ natri máu trong 6 - 12 tháng sau đó [50].

Theo Yumoto hội chứng SIADH và hội chứng não mất muối là nguyên nhân phổ biến của hạ natri máu ở những bệnh nhân tổn thương thần kinh nặng. Một thử thách là phân biệt giữa 2 tình trạng này do khó đánh giá tình trạng thể tích của bệnh nhân [144].

Hội chứng SIADH và CSWS là 2 nguyên nhân chính gây hạ natri máu ở những bệnh nhân bị tổn thương thần kinh trung ương. Yếu tố chính giúp chẩn đoán phân biệt là đánh giá thể tích lòng mạch. SIADH là một trạng thái tăng thể tích do ADH gây giữ nước ở thận, trong khi CSWS biểu hiện giảm thể tích lòng mạch do mất muối qua thận. Việc chẩn đoán phân biệt là quan trọng vì sự khác nhau trong điều trị. SIADH là hạn chế chuyển dịch nhưng ngược lại CSWS là bù dịch đặc biệt trong chấn thương sọ não nếu chỉ định dịch không đúng đều có nguy cơ gây phù và tổn thương não thứ phát [84], [107].

Trong nghiên cứu của tác giả Amar Agha chẩn đoán hội chứng tiết ADH không thích hợp khi: áp lực thẩm thấu máu <270 mOsm/kg; áp lực thẩm thấu niệu <100 mOsm/kg; natri niệu >40 mmol/L; bệnh nhân bình thường về thể tích tuần hoàn và chức năng tuyến giáp, thượng thận bình thường [36].

Trong nghiên cứu của tác giả Dick hạ natri máu do SIADH thường xảy ra sau chấn thương sọ não, nhưng nó thường nhẹ và thoáng qua [57].

Khi phân tích lâm sàng của SIADH liên quan với chấn thương sọ não tác giả Chen cho thấy: bệnh lý hệ thống thần kinh trung ương như xuất huyết não, viêm nhiễm, tăng áp lực nội sọ có thể là nguyên nhân làm tổn thương hoặc ức chế vùng dưới đồi, phù vùng dưới đồi, co thắt mạch, ức chế hệ thống dưới đồi tuyến yên dẫn đến tiết bất thường ADH [54].

Kirkman nghiên cứu hạ natri máu và tổn thương não cho rằng có khoảng 38% hạ natri máu ở bệnh nhân ở hồi sức và đến 50% bệnh nhân liên quan đến não và hạ natri máu ảnh hưởng đến tần suất tử vong, trong quá trình điều trị không nên giảm nhanh natri máu trên 1 mmol/l vì nguy cơ tổn thương tế bào não [84].

4.1.3.2. Tăng natri máu và hội chứng đái tháo nhạt trong chấn thương sọ não

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo bảng 3.8 có 11,43% tăng natri máu và bảng 3.4 có 8,57% chấn thương sọ não kín, 13,64% ở nhóm chấn thương sọ não nặng bị đái tháo nhạt. Trong nghiên cứu của Behera tỷ lệ mất cân bằng natri ở bệnh nhân tổn thương não là khá lớn khi nghiên cứu 100 bệnh nhân chấn thương sọ não với thang điểm Glasgow chia làm 3 nhóm, phương pháp nghiên cứu gần tương đồng với chúng tôi cho ra kết quả tăng natri máu 24% [42].

So sánh với các tác giả khác chúng tôi thấy nghiên cứu Capatina tỷ lệ đái tháo nhạt sau chấn thương dao động từ 2,9 – 5,1% [45], theo tác giả Agha thì 26% bệnh nhân bị đái tháo nhạt trong giai đoạn cấp sau chấn thương [38], theo tác giả Hadjizachria ghi nhận tỷ lệ 15% đái tháo nhạt trong vài ngày đầu sau chấn thương [70], theo tác giả Benvenga là 20%. Nguy cơ hình thành đái tháo nhạt sau chấn thương bao gồm thang điểm Glasgow thấp, phù não và độ nặng của tổn thương [36], [45].

Sở dĩ các tác giả khác nhau đưa ra các tiêu chuẩn chẩn đoán có khác nhau, nên sự đồng thuận trong chẩn đoán chưa có tính thống nhất, dẫn đến các tỷ lệ khác nhau giữa các nghiên cứu. Trong tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo nhạt sau chấn thương sọ não cũng vậy.

Nghiên cứu của Kalra ghi nhận đái tháo nhạt trung ương xảy ra ở 12,5% bệnh

nhân bị chấn thương não kín. Trong một nghiên cứu lớn khác, tỷ lệ đái tháo nhạt sau chấn thương não là 18% [82].

Nghiên cứu của tác giả Tsagaraki trong pha cấp của chấn thương não tỷ lệ đái tháo nhạt là 21,6 - 26%; trong đó đái tháo nhạt nặng là 2,9%. Chủ yếu là thoáng qua, đái tháo nhạt mạn tính có tỷ lệ 6,9 - 7,5% [128].

Nghiên cứu của tác giả Wu chẩn đoán đái tháo nhạt trung ương khi thể tích nước tiểu > 4 l/24 giờ và tiểu nhiều không liên quan đến thuốc lợi tiểu hoặc tác nhân đào thải nước; nước tiểu nhược trương < 1,005; mất nước; không thay đổi thể tích nước tiểu sau khi hạn chế cung cấp nước; giảm lượng nước tiểu và tăng tỷ trọng nước tiểu sau khi điều trị ADH [138].

Nghiên cứu của tác giả Amar Agha cho thấy tỷ lệ đái tháo nhạt trong giai đoạn cấp sau chấn thương não là 21,6%; đái tháo nhạt mạn tính là 6,9%. Trong giai đoạn cấp sau chấn thương não, chẩn đoán đái tháo nhạt khi natri máu >145 mmol/L; nước tiểu >3,5 l/24 giờ; nước tiểu loãng với áp lực thẩm thấu <300 mOsm/kg [36].

Theo Mark J. Hanon tỷ lệ đái tháo nhạt sau chấn thương não là 20% [100].

Tóm lại: Chấn thương sọ não không chỉ bao gồm các hậu quả cơ học ban đầu mà còn gây ra các tác động thứ phát như gây suy tuyến yên. Trong một nghiên cứu lớn về bệnh học thần kinh, bao gồm 638 trường hợp đã chứng minh một tỷ lệ cao từ 26,4% đến 86% bệnh nhân tử vong do chấn thương sọ não có tổn thương vùng dưới đồi tuyến yên. Tỷ lệ đái tháo nhạt do chấn thương sọ não từ 1,7% đến 26% trong tất cả các dạng rối loạn thần kinh nội tiết sau chấn thương sọ não từ giai đoạn cấp đến mạn [143].

Trong nghiên cứu của chúng tôi với 105 bệnh nhân chấn thương sọ não qua nghiên cứu với các tiêu chuẩn chẩn đoán đưa ra tỷ lệ tăng natri máu 11,43% và đái tháo nhạt là 8,57% cũng hoàn toàn phù hợp so với các công trình nghiên cứu khác.

4.1.4. Nồng độ glucose máu và tiên lượng nặng ở bệnh nhân CTSN

Nghiên cứu của chúng tôi cho rằng glucose huyết tương khi vào viện được xem là glucose huyết tương bất kỳ với 13,33% có $G \geq 11,1$ mmol/l ở nhóm chấn thương sọ não chung và có 29,55% ở nhóm chấn thương sọ não nặng.

Theo Laird khi glucose máu tăng cao thì sự nhiễm trùng tăng và số người tử

vong tăng lên và trong điều trị nên giữ để glucose máu dưới 11,1 mmol/l, ngoài ra giảm glucose máu dưới 6,1 mmol/l là điều không cần thiết [91].

Theo Jeremitsky nghiên cứu tác động của tăng glucose máu trên bệnh nhân chấn thương sọ não nặng cho thấy những bệnh nhân tử vong có glucose máu cao hơn mỗi ngày là $2,4 \pm 1,7$ mmol/l so với nhóm sống là $1,5 \pm 1,4$ mmol/l [77].

Theo nghiên cứu của Cochran có sự tăng nồng độ glucose máu trên những trẻ bị chấn thương sọ não và thấy có sự liên quan về hậu quả giữa tăng glucose máu và tử vong. Nhóm tử vong có glucose máu trung bình 14 mmol/l, so với nhóm sống là 7,5 mmol/l. Vì thế tăng glucose máu thường dự báo một tình trạng chấn thương sọ não nặng nề trên lâm sàng [48].

Theo nghiên cứu của Laird nghiên cứu những rối loạn về glucose máu trên bệnh nhân chấn thương sọ não cho thấy 17% bệnh nhân có $G \geq 11,1$ mmol/l [91].

Yendamuri nghiên cứu tăng glucose máu ở những bệnh nhân chấn thương đầu nặng cho thấy khi $G \geq 11,1$ mmol/l thì có 34,1% tử vong [142].

Nghiên cứu của chúng tôi 13 trường hợp bệnh tử vong có glucose máu $9,02 \pm 4,78$ mmol/l cao hơn nhóm không tử vong là $6,39 \pm 3,62$ mmol/l ($p < 0,05$).

Nghiên cứu của Mitra về mức glucose trong những chấn thương khác nhau của cơ thể cho thấy: chấn thương đầu có 45% bệnh nhân mức glucose 13 ± 5 mmol/l, chấn thương bụng và ngực có 7,4% bệnh nhân có mức glucose $11,1 \pm 5$ mmol/l, chấn thương vùng chậu có 2% bệnh nhân với mức glucose $3,7 \pm 5,5$ mmol/l [101].

Như vậy trong stress do sang chấn vùng đầu có giá trị cao nhất vì ảnh hưởng trực tiếp đến cơ quan trung ương, nơi có trung tâm điều hoà nội tiết của các cơ quan trên cơ thể [101].

Khi chúng tôi khảo sát nồng độ glucose máu khi vào viện so với thang điểm Glasgow, bảng 3.27 nhóm Glasgow ≤ 8 điểm thì nồng độ glucose $9,03 \pm 4,79$ mmol/l cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có Glasgow > 8 điểm là $6,40 \pm 3,62$ mmol/l ($p < 0,05$). Điều này cho thấy điểm Glasgow càng thấp hay chấn thương sọ não càng nặng thì glucose huyết tương càng tăng cao. Ở đây có sự đáp ứng mạnh mẽ của cơ thể mà bản chất là phản ứng của hệ miễn dịch và hệ giao cảm chống lại

tác nhân gây stress. Như vậy chấn thương sọ não làm thay đổi chuyển hoá dẫn đến tăng glucose huyết tương và sự tăng này làm nặng thêm chấn thương sọ não, tạo nên vòng xoắn bệnh lý. Các tác giả nhận thấy ở những bệnh nhân chấn thương sọ não nặng nếu đỉnh cao nhất của glucose máu trong giai đoạn cấp $\geq 11,1$ mmol/l thì nguy cơ tử vong, thời máy kéo dài tăng lên tức là glucose máu càng tăng thì chấn thương sọ não càng nặng [77].

4.1.5. Bạch cầu máu và tiên lượng nặng ở bệnh nhân CTSN

Bạch cầu khởi xương và làm tiến triển viêm sau chấn thương sọ não vì chúng phát hành một số lượng đáng kể thành phần viêm trung gian làm tổn thương tế bào thần kinh. Tăng thâm nhiễm bạch cầu có liên quan đến tổn thương não. Bạch cầu tạo các cytokine tiền viêm, proteaza, prostaglandin, các oxy tự do gây tổn thương tế bào thần kinh và phá vỡ các hàng rào máu não gây phù nề [62].

Theo bảng 3.27 nhóm chấn thương sọ não nặng Glasgow ≤ 8 điểm có bạch cầu máu $15,96 \pm 6,03$ cao hơn nhóm Glasgow >8 điểm có bạch cầu $13,20 \pm 4,42$ $p < 0,05$. Trong nghiên cứu của Rovlias cho thấy chấn thương đầu có liên quan đến nồng độ tăng catecholamin và cortisol trong máu. Catecholamin phóng thích cùng với tăng số lượng và di chuyển của bạch cầu trung tính, tăng tiết cortisol. Phản ứng trong pha cấp cũng đặc trưng với tăng bạch cầu sau khi sang chấn. Do đó bạch cầu trong máu sau chấn thương sọ não được xem như một chỉ điểm và tiên lượng trong chấn thương sọ não. Qua nghiên cứu với số lượng lớn 624 bệnh nhân chấn thương sọ não với 3 mức độ nặng, nhẹ, trung bình tác giả thấy rằng nhóm chấn thương sọ não nặng có số lượng bạch cầu tăng cao so với 2 nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ và có mối liên hệ chặt chẽ với thang điểm Glasgow, giãn đồng tử cũng như tình trạng xuất huyết dưới nhện trong chấn thương sọ não và tác giả kết luận bạch cầu là một yếu tố độc lập trong tiên lượng chấn thương sọ não [115].

Trong nghiên cứu của Gürkanlar D cho thấy có mối tương quan giữa số lượng bạch cầu của bệnh nhân với thang điểm Glasgow ($p < 0,01$) với thời gian nằm viện ($p = 0,006$), cũng như với kết quả nặng nhẹ trên CT scan sọ não

($p < 0,01$) và với điểm cắt trên 17,5 ($\times 10^9/l$) có giá trị tiên lượng thang điểm Glasgow thấp, thời gian nằm viện lâu và cắt lớp vi tính thấy hình ảnh chấn thương sọ não vừa và nặng [68].

4.2. NỒNG ĐỘ ADH HUYẾT THANH TRONG CÁC NHÓM NGHIÊN CỨU

4.2.1. Nồng độ ADH huyết thanh ở nhóm chứng

Trong nhóm nghiên cứu với 116 chứng bằng 3.13 cho thấy nồng độ ADH huyết thanh $8,09 \pm 3,55$ pg/ml; so sánh với một số tác giả cho thấy nồng độ ADH huyết thanh ở người bình thường theo nhiều tác giả Xu M (2007, $n = 15$) $3,06 \pm 1,49$ pg/ml [139]. Yang Y (2002, $n = 38$) $5,18 \pm 4,18$ pg/ml [141]. Cintra (2007, $n = 29$) $2,2 \pm 1,1$ pg/ml [47]. Trong nghiên cứu 2014 của chúng tôi nhóm chứng $n = 59$ nồng độ ADH huyết thanh nhóm chứng $7,94 \pm 4,32$ pg/ml [6]. Như vậy với cỡ mẫu của nhóm chứng là 116 bệnh nhân nồng độ ADH huyết thanh trong nhóm nghiên cứu được chọn với giới tính nam nữ, tuổi không khác với nhóm bệnh, có sự tương đồng về địa lý đặc biệt ở miền Trung - Tây Nguyên nên giá trị của ADH huyết thanh của nhóm chứng là $8,09 \pm 3,55$ pg/ml hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu.

4.2.2. Nồng độ ADH huyết thanh ở bệnh nhân CTSN kín theo tuổi, giới, thời gian nhập viện

Tuổi hay gặp trong nghiên cứu của chúng tôi là 18 - 39 tuổi, với 51 trường hợp (48,6%), không có sự khác biệt thống kê về tuổi và các nhóm tuổi giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. Tuổi trung bình của 2 nhóm bệnh và chứng lần lượt là: $39,08 \pm 14,87$ và $38,22 \pm 13,05$ không thấy khác biệt thống kê ($p > 0,05$) giữa nhóm bệnh và chứng (bảng 3.1). Kết quả này giống nghiên cứu của một số tác giả khác như Nguyễn Quốc Hùng 48%, Phan Hữu Hên 70%. Người ta cho rằng chấn thương sọ não hay gặp trong lứa tuổi này vì đây là tuổi đang lao động và thường xuyên đi lại nhiều [9], [13]. Khi nghiên cứu số lượng lớn 1665 bệnh nhân CTSN tác giả El-Matbouly thấy độ tuổi trung bình 28 ± 16 , tuổi thanh niên chiếm 34% và nam giới chiếm 92% [63].

Theo bảng 3.11 nồng độ ADH huyết thanh trong các nhóm tuổi 18 - 39 tuổi, 40 - 59 tuổi, ≥ 60 tuổi lần lượt với các giá trị $40,31 \pm 35,67$ pg/ml; $37,44 \pm$

34,64pg/ml; $39,44 \pm 34,60$ pg/ml. Như vậy nồng độ ADH huyết thanh trong CTSN kín ở các nhóm tuổi khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

Theo kết quả bảng 3.2 tần suất bị chấn thương sọ não ở nam cao hơn ở nữ một cách rõ rệt, nam chiếm tỷ lệ 81,9% còn nữ chỉ có 18,1%. Nghiên cứu của một số tác giả khác như Phan Hữu Hên tỷ lệ này là nam 87,8%, nữ 12,2%, theo Nguyễn Thị Thuỳ Ngân nam là 86,1%, nữ 13,9%; Nguyễn Quốc Hùng thì nam 80%, nữ 20% và cho rằng tỷ lệ nam cao hơn nữ là do tính hiếu động của nam giới khi điều khiển phương tiện giao thông, ngoài ra các tai nạn sinh hoạt, tai nạn lao động, đánh nhau xảy ra ở nam cũng nhiều hơn nữ giới [9], [12], [19].

Liên quan giữa nồng độ ADH huyết thanh 2 giới trong nghiên cứu bảng 3.12 cho thấy nồng độ ADH ở 2 giới khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) với nam mức ADH huyết thanh là $39,78 \pm 36,33$ pg/ml và nữ là $35,62 \pm 27,60$ pg/ml. Theo Ayus thấy estrogen cũng làm tăng tiết ADH, làm giảm nhiều lưu lượng máu não. Tất cả tiến trình này làm suy giảm sự chuyển vận Na^+ , K^+ ra phía ngoài (từ tế bào não ra dịch ngoại bào). Vì vậy khả năng thích ứng của não sẽ bị suy giảm điều này làm gia tăng phù não. Thụ vị là AQP4 cũng điều hòa ảnh hưởng của estrogen lên sự di chuyển nước. Tóm lại, tất cả các yếu tố ADH, estrogen và AQP4 ảnh hưởng lên mức độ thích ứng của não đối với stress giảm thẩm thấu, mặc dù trong trường hợp giảm natri máu mức ADH đã bị kìm lại, tác dụng hoạt mạch của ADH sẽ không phát huy tác dụng.

Estrogen có cấu trúc nhân steroid tương tự như ouabain và glycoside tim (như Digoxin) là những chất ức chế hệ $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$. Ouabain (và các chất có liên quan) ức chế hoạt động giáng hóa của men $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ và estrogen có khả năng hoạt động với một cơ chế tương tự để giảm hoạt động của hệ thống $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$. Người ta cũng thấy các hormon sinh dục nữ có tác dụng ức chế hoạt động của bơm $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$. Sự điều hòa này sẽ đẩy ion một cách chủ động từ ngăn nội bào của tế bào hình sao đang phù lên. Estrogen có xu hướng làm suy yếu sự thích ứng của não đối với sự giảm natri máu trong khi androgen thì làm tăng lên sự

thích ứng này. Hơn nữa, estrogen dường như điều hòa sự dịch chuyển nước và dẫn truyền thần kinh bằng tác động lên sự bộc lộ AQP4 và có thể cả AQP1 [40].

Theo bảng 3.14 tỷ lệ tăng ADH1 huyết thanh nếu chọn điểm cắt $> X+2SD$ thì có 77,1%, nếu chọn điểm cắt ADH1 huyết thanh $\leq X+2SD$ thì có 22,9% giảm nồng độ ADH huyết thanh. Tỷ lệ nồng độ ADH3 huyết thanh tăng ($> X+2SD$) chiếm 63,8%, giảm nồng độ ADH3 huyết thanh ($\leq X+2SD$) chiếm 36,2%. Theo Klein A khi đánh giá sớm ADH tiền thân là copeptin sau chấn thương sọ não cho thấy 45% bệnh nhân có sự tăng phóng thích ADH trong ngày đầu CTSN phù hợp hạ natri máu sau chấn thương sọ não là tiên phát do SIADH [87]. Trong nghiên cứu của Power 2006 tỷ lệ thiếu hụt hormon ADH huyết thanh vào khoảng 3 - 37% [111].

Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi ở vào 2 thời điểm lúc vào viện tỷ lệ giảm ADH1 huyết thanh theo $\leq X+2SD$ là 22,9%, vào thời điểm ngày thứ 3 tỷ lệ giảm ADH3 huyết thanh là 36,2% là hoàn toàn phù hợp so với các nghiên cứu.

Trong nghiên cứu bệnh nặng ở hồi sức tác giả Jochberger có 1,7% trong 239 bệnh nhân có giảm nồng độ ADH tuyệt đối ($ADH < 0,83 \text{ pg/ml}$), 13,4 % đáp ứng tiêu chí giảm tương đối nồng độ ADH huyết thanh ($ADH < 10 \text{ pg/ml}$) tỷ lệ có khác nhau giữa các nghiên cứu là do cỡ mẫu nghiên cứu khác nhau và tiêu chí chọn sự tăng và giảm ADH huyết thanh trong 2 nghiên cứu không hoàn toàn giống nhau và đặc biệt ở Jochberger nghiên cứu bệnh nhân chung ở hồi sức, còn trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ đồng nhất ở nhóm chấn thương sọ não kín [79].

Nhiều tác giả ghi nhận yếu tố sinh lý bệnh kích thích như tăng áp lực thẩm thấu hoặc xuất huyết là nguyên nhân làm gia tăng đáng kể nồng độ ADH trong tuần hoàn ngoại biên, cũng như làm tăng đáng kể nồng độ ADH trong dịch não tủy. Nhân trên thị và cạnh não thất là nguồn chủ yếu tổng hợp ADH tuần hoàn.

Tuy nhiên noron sản xuất ADH cũng tìm thấy ở những vùng não nằm ở vùng dưới đồi và một số vùng não ngoài vùng dưới đồi. Các ADH chứa trong các sợi trục đã được tìm thấy từ nhân cạnh não thất vùng dưới đồi đến não thất bên, gợi ý rằng chúng có thể phóng thích ADH vào dịch não tủy.

Nghiên cứu trước đây của nhóm tác giả Szmydynger cho thấy rằng biểu mô của đám rối màng mạch, mô tiết dịch não tủy nằm ở cả 4 não thất, cũng có thể sản

xuất ADH [123].

Gần đây nhất ghi nhận rằng trong stress sự tổng hợp ADH của màng mạch được tăng cường theo cách tương tự được quan sát thấy trong nhân cạnh não thất dưới đồi và nhân trên thị. Tăng nồng độ ADH trong máu và dịch não tủy được ghi nhận ở những bệnh nhân đột quỵ thiếu máu và chấn thương sọ não [123]. Quan sát lâm sàng này bao gồm kết quả đạt được từ nghiên cứu trên động vật, khi ADH được quan sát thấy hỗ trợ sự phá vỡ hàng rào máu não, thúc đẩy phù não, làm tăng sự thiệt hại của mô thần kinh trong các dạng khác nhau của tổn thương não. Tổn thương não cũng đã cho thấy kết quả làm tăng đáng kể sự hiện diện của thụ thể V1a ở tế bào đệm hình sao vùng vỏ não và nội mạc mạch máu não, cho thấy rằng 2 loại tế bào này là mục tiêu chính của ADH trong tổn thương não.

Tổn thương não liên quan với sự phá vỡ của hàng rào máu não, nhưng sự tăng tính thấm của hàng rào máu não được quan sát thấy sau chấn thương sọ não là thoáng qua, nên để xác định rõ ràng ADH trong máu tiếp cận với thụ thể của nó trên nhu mô tế bào não là khó khăn. Điều này làm tăng tính quan trọng của câu hỏi là có hay không ADH gây ra tổn thương nhu mô não. Theo đó trong kiểm soát mô hình tác động vỏ não của chấn thương sọ não, tổn thương không chỉ cùng với việc tăng tổng hợp của ADH ở vùng dưới đồi mà còn dẫn đến tăng tổng hợp ADH tại chỗ ở vùng vỏ não tổn thương [123].

Từ bảng 3.27 nồng độ ADH1 huyết thanh bệnh nhân CTSN của chúng tôi ở nhóm chấn thương sọ não nặng nồng độ ADH1 huyết thanh $50,58 \pm 42,48$ pg/ml. So sánh với các nghiên cứu khác thấy kết quả gần tương tự, năm 2014 chúng tôi có kết quả nồng độ ADH huyết thanh ở bệnh nhân chấn thương sọ não là $44,25 \pm 55,59$ pg/ml [6], các tác giả có cỡ mẫu tương tự như chúng tôi với Yang 2002 là $58,13 \pm 16,78$ pg/ml [141]; của Xu 2007 là $66,61 \pm 17,1$ pg/ml [139], của Zh năm 2010 là $50,96 \pm 36,81$ pg/ml [146]. Theo bảng 3.15 nồng độ ADH huyết thanh ADH1 ở nhóm bệnh nhân vào viện ≤ 12 giờ có giá trị cao nhất $47,79 \pm 37,81$ pg/ml, nhóm 12 - 24 giờ $43,98 \pm 37,65$ pg/ml, nhóm >24 giờ là $22,52 \pm 19,5$ pg/ml. Nồng độ ADH1 là nồng độ ADH huyết thanh khi mới vào viện giai đoạn stress cao nhất của CTSN có giá trị $39,03 \pm 34,84$ pg/ml cao hơn hẳn nồng độ ADH3 vào ngày thứ

3 của nghiên cứu là $26,99 \pm 22,31$ pg/ml, $p < 0,05$ và nồng độ ADH1, ADH3 huyết thanh đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là $8,09 \pm 3,55$ pg/ml.

Theo Cintra trong nghiên cứu nồng độ ADH huyết thanh có xu hướng giảm giữa D1 (0 - 72 giờ sau tổn thương) và D5 (72 - 144 giờ sau chấn thương), mặc dù không có ý nghĩa thống kê. Các giá trị cao hơn được thấy ở D1, tức là ở giai đoạn cấp tính nhất của chấn thương sọ não, thời điểm giải phóng ADH huyết thanh có thể được kích thích bởi stress hoặc tăng áp lực nội sọ. Nồng độ ban đầu bình thường ở D1 và giảm ADH huyết thanh ở D5 trong nghiên cứu này cho thấy thực tế là những thay đổi này phải được đánh giá sớm hơn (ngay sau sự kiện nhân quả) và trong một thời gian dài sau chấn thương não cấp [46].

Trong nghiên cứu Westermann cho thấy rằng nồng độ ADH huyết thanh ở đơn vị hồi sức nồng độ giảm dần theo thời gian trong nghiên cứu của mình trong các mốc khi vào viện, sau 4 giờ, 6 giờ và 24 giờ [135]. Trong nghiên cứu nồng độ ADH1 huyết thanh khi vào viện lớn hơn nồng độ ADH3 huyết thanh và lớn hơn nhóm chứng, $p < 0,01$. Theo Petra C.M nồng độ ADH huyết thanh cao nhất vào ngày thứ 2 [109]. Theo Westermann khi nghiên cứu nhóm bệnh nhân ở hồi sức, trong đó có 57 bệnh nhân chấn thương sọ não với 3 nhóm Glasgow nặng (chiếm 43,9%), trung bình và nhẹ thì thấy rằng nồng độ ADH huyết thanh tăng cao khi mới nhập viện, sau đó có xu hướng giảm dần điều này cũng giống với nghiên cứu của chúng tôi [135]. Trong mô hình nghiên cứu lượng giá ADH huyết thanh ở chuột, tác giả Chang cho thấy sau sang chấn não 24 giờ ADH huyết thanh đo được 42 ± 21 pg/ml và trở về bình thường sau 96 giờ [52].

Huang khi đánh giá nồng độ ADH huyết thanh, điện giải đồ và áp lực thẩm thấu huyết tương với 23 bệnh nhân CTSN (ngày 1, 3, 5 sau chấn thương sọ não) cho thấy nồng độ ADH huyết thanh trung bình trong nhóm CTSN cao hơn đáng kể so với nhóm chứng, đặc biệt ở hồi sức ngày 1 ($p < 0,05$). Vào ngày 3 và ngày 5 sự khác biệt giữa các nhóm không có ý nghĩa ($p > 0,05$) [75].

Tóm lại nồng độ ADH huyết thanh trong nghiên cứu của chúng tôi theo tuổi và giới, cũng như sự biến đổi theo thời gian đều phù hợp với các công trình nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước đặc biệt là các tác giả trong cùng châu lục.

4.2.3. Nồng độ ADH huyết thanh ở nhóm SIADH và đái tháo nhạt ở bệnh nhân CTSN

Theo bảng 3.18 khi đánh giá ở nhóm SIADH cho thấy chỉ có nồng độ ADH1 huyết thanh và natri máu là khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm SIADH và nhóm không SIADH với nồng độ ADH1 huyết thanh là $67,41 \pm 46,77$ pg/ml so với $30,62 \pm 25,20$ pg/ml ($p < 0,05$). Theo bảng 3.20 điểm cắt $43,92$ pg/ml với diện tích $0,815$ chẩn đoán SIADH trong chấn thương sọ não nặng với độ nhạy $81,82\%$ và đặc hiệu $78,79\%$, $p < 0,001$.

Theo bảng 3.19 ở nhóm đái tháo nhạt chỉ có điểm Glasgow và natri máu là khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa đái tháo nhạt và không đái tháo nhạt. Điều này phù hợp như nghiên cứu của Agha khi cho rằng đái tháo nhạt liên quan đến độ nặng của CTSN thông qua điểm Glasgow và tăng natri máu là dấu hiệu báo trước trên lâm sàng giúp tiên lượng sớm trong đái tháo nhạt [36].

Theo bảng 3.19 nồng độ ADH1 huyết thanh khi vào viện nhóm đái tháo nhạt thấp hơn nhóm không đái tháo nhạt. Đái tháo nhạt đặc trưng bởi sự giảm tiết ADH, dẫn đến các mức độ khác nhau của tình trạng tiểu nhiều nhược trương. Sự thiếu hụt ADH có thể do bởi sự rối loạn hoạt động của một hoặc nhiều vị trí liên quan đến tiết ADH được gọi là các thụ thể thẩm thấu ở vùng dưới đồi, nhân trên thị hoặc cạnh não thất hoặc phần trên của đường trên thị - tuyến yên. Kết quả khám nghiệm tử thi cho thấy các dạng khác nhau của tổn thương, từ tổn thương vô tuyến yên (dạng thường gặp nhất của tổn thương tuyến yên sau chấn thương sọ não, xảy ra 23,3 – 59% các bệnh nhân) đến tổn thương thùy trước và thùy sau và cuống tuyến yên, với các dạng xuất huyết, hoại tử và xơ hóa. Ngược lại, tổn thương của đường trên thị - tuyến yên phần dưới gò trung gian hoặc thùy sau tuyến yên thường chỉ gây ra tiểu nhiều thoáng qua bởi vì ADH được sản xuất ở vùng dưới đồi có thể vẫn được tiết vào tuần hoàn hệ thống thông qua mạng mao mạch cửa ở gò trung gian. Do đó, mức độ nặng của tổn thương không thể là nguyên nhân của suy tuyến yên mà nhiều khả năng được xác định bởi đặc điểm của chấn thương và hoặc cơ chế mạch máu không biết rõ [143].

4.2.4. Nồng độ ADH huyết thanh trong tổn thương não trên cắt CLVT sọ não ở bệnh nhân CTSN

Trong nghiên cứu CTSN từ bảng 3.16 cho thấy nhóm NMC có nồng độ ADH1 huyết thanh $19,43 \pm 22,32$ pg/ml, nhỏ hơn nhóm DMC, đập não là $30,61 \pm 20,27$ pg/ml và cao nhất là nhóm có tổn thương não phối hợp với nồng độ ADH1 huyết thanh $59,80 \pm 41,04$ pg/ml. Như vậy trong tổn thương sọ não nhiều vị trí có sự tăng tiết ADH huyết thanh rất rõ với $p < 0,0001$. Tổn thương não do chấn thương hoặc thiếu máu trước đây đã được ghi nhận cùng với sự tăng nồng độ ADH trong huyết thanh [122]. Phù hợp với những biểu hiện lâm sàng, chúng tôi thấy rằng CTSN dẫn đến một sự tăng đáng kể sự tổng hợp ADH của vùng dưới đồi. Tương tự, sự tăng biểu hiện của ADH ở nhân cạnh não thất vùng dưới đồi và nhân trên thị cũng được tìm thấy trong mô hình thiếu máu não của loài gặm nhấm. Sự tăng biểu hiện ở vùng dưới đồi của ADH được quan sát thấy sau chấn thương sọ não được so sánh với những điều tìm thấy trong đáp ứng với hạ natri máu mạn tính, một sự kích thích sinh lý bệnh mạnh mẽ điều chỉnh tăng tổng hợp ADH vùng dưới đồi. Phát hiện mới và quan trọng là một sự tăng sản xuất ADH được quan sát thấy ở vùng vỏ não gần kề với tổn thương sau chấn thương và các vùng vỏ não khác bị ảnh hưởng, bao gồm thể chai và vùng hải mã cùng bên. Ở vùng vỏ não tổn thương, ADH cũng được tìm thấy được sản xuất bởi nội mạc mạch máu não, nhưng số lượng mạch máu nhỏ của vỏ não mà nhuộm dương tính với ADH là nhỏ hơn đáng kể so với tế bào thần kinh đệm, đại thực bào có hiện diện ADH. Cơ chế phân tử bên dưới của việc tăng sự hiện diện ADH ở vùng não tổn thương là chưa biết rõ, nhưng có thể là do sự có mặt của yếu tố protein hoạt hoá đáp ứng 1 ở vùng khởi động gen của ADH có vai trò làm tăng tổng hợp ADH [108], [129].

Trong nghiên cứu Huang ghi nhận nồng độ ban đầu ADH huyết thanh nhóm CTSN ($50,23$ pg/ml \pm $15,31$ pg/ml) cao hơn nhóm chấn thương không tổn thương não (ADH $30,91$ pg/ml \pm $11,48$ pg/ml, $p < 0,01$) cao hơn nhóm chứng (ADH $5,16$ pg/ml \pm $4,23$ pg/ml, $p < 0,001$). Nhóm CTSN nặng có ADH ($58,90$ pg /ml \pm $18,12$ pg/ml) cao hơn nhóm CTSN vừa (ADH $36,68$ pg/ml \pm $12,16$ pg/ml, $p < 0,01$). Nhóm

máu tụ ngoài màng cứng nồng độ ADH ($45,98 \text{ pg/ml} \pm 13,48 \text{ pg/ml}$) thấp hơn ở nhóm máu tụ dưới màng cứng (ADH $64,12 \text{ pg/ml} \pm 15,56 \text{ pg/ml}$, $p < 0,01$) [73], [75]. Tác giả kết luận: Nồng độ ADH huyết thanh đóng vai trò quan trọng trong quá trình sinh lý bệnh của chấn thương não thứ phát. Nồng độ ADH huyết thanh có thể là một trong các chỉ số giúp đánh giá mức độ nghiêm trọng của chấn thương sọ não.

Tóm lại, chúng ta thấy rằng CTSN dẫn đến tăng đáng kể tổng hợp ADH ở vùng dưới đồi và vùng vỏ não bên cạnh vùng não tổn thương. Ở vùng não tổn thương, ADH chủ yếu được sản xuất bởi tế bào nhân đệm đại thực bào hoạt hóa và nhiều trong số đó có liên hệ chặt chẽ với mạch máu vỏ não. ADH cũng được sản xuất bởi nội mạc mạch máu não, nhưng số lượng mạch máu vỏ não tìm thấy có phản ứng miễn dịch với ADH là nhỏ hơn ADH hiện diện ở tế bào thần kinh đệm/đại thực bào. Kết quả này cung cấp những bằng chứng hỗ trợ cho vai trò sinh lý bệnh của ADH trong chấn thương não [129].

4.2.5. Nồng độ ADH huyết thanh trong phù não và di lệch đường giữa trên CLVT sọ não

Nồng độ ADH huyết thanh tổng hợp ở vùng dưới đồi và được phóng thích vào tuần hoàn bởi thùy sau tuyến yên. Hoạt động chủ yếu của nó là kiểm soát sự bài tiết nước và chất hòa tan tại thận. Tuy nhiên, ADH cũng được phóng thích ở nhiều phần khác nhau của não nơi mà nó hoạt động như là một chất dẫn truyền thần kinh. Ở thần kinh trung ương, ADH có nhiều chức năng bao gồm điều hòa nước của não, ổn định cân bằng ion của não và điều hòa kháng lực vi mạch máu não. Hoạt động của ADH chủ yếu qua trung gian 3 thụ thể V1a, V1b và V2. Typ chủ yếu của thụ thể ADH ở thần kinh trung ương là V1, tuy nhiên V2 có thể cũng hiện diện ở não.

Thiếu máu não dẫn đến sự hiện diện của ADH mRNA và protein, tăng nồng độ ADH huyết thanh đã được ghi nhận ở những bệnh nhân đột quy ADH làm thúc đẩy nặng thêm sự phù não ở vùng não thiếu máu cấp tính và sự thúc đẩy này có thể giảm bớt bởi huyết thanh ADH hoặc phóng thích chất ức chế ADH RU51559. Vai trò của ADH trong hình thành phù não sau thiếu máu cục bộ được hỗ trợ hơn nữa bởi những phát hiện rằng lượng nước trong não được giảm ở những con chuột có

thiếu hụt ADH 4 giờ sau làm tắc nghẽn vĩnh viễn động mạch não giữa và một nghiên cứu cho thấy giảm sự phù não 48 giờ sau khi làm tắc mạch gây thiếu máu cục bộ ở chuột được điều trị với kháng thụ thể V1 [129].

Bảng 3.17 nhóm di lệch đường giữa >10mm có nồng độ ADH huyết thanh $85,63 \pm 47,68$ pg/ml cao hơn nhóm di lệch 5 - 10mm có nồng độ ADH huyết thanh $39,81 \pm 33,63$ pg/ml ($p < 0,05$). Theo bảng 3.24 nồng độ ADH huyết thanh nhóm phù não $46,72 \pm 37,80$ pg/ml cao hơn hẳn có ý nghĩa so với nhóm không phù não $24,28 \pm 22,14$ pg/ml và ADH huyết thanh cùng với natri máu khác nhau có ý nghĩa trong phù não, tuy nhiên khi phân tích đa biến thì chỉ có nồng độ ADH huyết thanh liên quan độc lập trong phù não. Mặc dù có những bằng chứng thuyết phục ADH liên quan với hình thành phù não sau thiếu máu não, nhưng nghiên cứu về vai trò của ADH và các thụ thể của nó trong thiếu máu não sau tái tưới máu vẫn còn thiếu. Hơn thế nữa, cho đến nay không có thông tin về vai trò của thụ thể V2 trong sự hình thành tổn thương não sau thiếu máu và hình thành phù não [129]. Do đó, thực hiện nghiên cứu vai trò của thụ thể V1 và V2 trên thể tích nhồi máu, hình thành phù não, xem xét tính toàn vẹn của hàng rào máu não, và kết cục thần kinh ở những mô hình thí nghiệm thiếu máu cục bộ não thoáng qua (chuột bị làm tắc nghẽn mạch máu não giữa) vẫn đang được nhiều tác giả chú tâm nghiên cứu.

Theo bảng 3.25 cho thấy điểm cắt của nồng độ ADH1 khi vào viện trong phù não ở bệnh nhân CTSN là 27,07 pg/ml với độ nhạy 62,32, độ đặc hiệu 80,56, diện tích dưới đường cong là 0,71 với $p < 0,001$. Theo bảng 3.24 khi phân tích đơn biến thấy ADH1 và natri máu liên quan đến phù não, tuy nhiên khi phân tích đa biến thì chỉ có ADH1 huyết thanh khi vào viện liên quan độc lập đến phù não. Như vậy trên lâm sàng, xét nghiệm nồng độ ADH huyết thanh khi vào viện chúng ta có thể xác định mức độ phù não mà không cần phải di chuyển bệnh nhân tránh được các nguy cơ có thể xảy ra trong quá trình chỉ định chụp vi tính cắt lớp đồng thời có chiến lược điều trị phù hợp trong phù não.

Phù não là một trong những diễn biến tiếp theo của tổn thương não sau CTSN, sinh lý bệnh của phù não vẫn đang còn nghiên cứu theo nhiều hướng khác

nhau. Để xác định vai trò của vasopressin V(1a) và các thụ thể V2 cho sự phát triển của tổn thương não thứ phát sau chấn thương não ở những con chuột, Trabold nghiên cứu trên 112 con chuột, 3 phút sau khi CTSN, mỗi con chuột nhận được 500ng chất đối kháng V1a ADH (deamino-Pen (1), O-Me-Tyr (2), Arg (8)]-vasopressin) hoặc 500ng ADH chất đối kháng thụ thể V2 (adamantaneacetyl (1), O-Et-D-Tyr (2), Val (4), Abu (6), Arg (8,9)-vasopressin) bằng cách tiêm vào hệ thống mạch máu não. Qua nghiên cứu thấy nhóm ức chế thụ thể V1a ADH giảm (ICP) 29% ($p < 0,05$), nước trong não giảm 45% ($p < 0,05$), đưng giập não thứ phát giảm 37% ($p < 0,05$), cải thiện chức năng thần kinh 6 - 7 ngày sau chấn thương ($p < 0,05$) [127]. Sự ức chế thụ thể V2 ADH không có ảnh hưởng đáng kể đến não tổn thương. Kết quả nghiên cứu chứng minh rằng các thụ thể ADH V1a có liên quan đến sinh bệnh học của sự hình thành phù não và sự phát triển tiếp theo của tổn thương não thứ cấp sau CTSN. Nghiên cứu cũng đề nghị dùng thuốc ức chế V1a ADH để điều trị phù não sau CTSN và tổn thương não thứ phát [120], [122], [124].

Theo Krieg sử dụng thuốc đối kháng thụ thể ADH V1a làm giảm 68% khối u não, sau chấn thương giảm áp lực nội sọ 46%, giảm sự lan rộng nhanh của vết thương phù nề 43% sau 24 giờ sang chấn. Ức chế thụ thể V2 dẫn đến giảm đáng kể chứng phù não sau chấn thương 41% sau 24 giờ, nhưng không có ảnh hưởng nhiều hơn đến sự phát triển của áp lực nội sọ và tổn thương. Do đó, các thuốc đối vận thụ thể ADH V1a trung tâm có thể được sử dụng để làm giảm sự hình thành phù não sau chấn thương sọ não [90].

Trong nghiên cứu của Kleindientst A khi dùng thuốc đối kháng V1a SR49059 cũng cho thấy một hướng mới trong điều trị phù não khi đánh giá vai trò của ADH trong CTSN [85].

Sự đáp ứng của não đối với stress thẩm thấu chính là sự tương tác giữa hàng rào máu não với những con đường khác nhau mà não đã sử dụng để làm thay đổi nồng độ các chất hòa tan trong tế bào não. Thăm dò cấu trúc và chức năng của hàng rào máu não là điều cần thiết.

Hàng rào máu não tách não ra khỏi hệ tuần hoàn. Hàng rào này ngăn chặn những chất không tan trong mỡ đi vào não. Mặc dù nước đi ngang qua hàng rào máu não chủ yếu nhờ vào sự chênh lệch áp lực thẩm thấu, nhưng não cũng có nhiều cơ chế để dịch chuyển dòng nước vào ra. Hàng rào máu não là một cấu trúc phức tạp bắt đầu bằng các khớp chặt giữa các tế bào nội mô mạch máu và khớp nối với các tế bào thần kinh đệm (tế bào hình sao). Các tế bào hình sao và các sợi trục hình chân của nó bám vào các tế bào nội mô của mạch máu não, tạo ra tấm vách ngăn của hàng rào máu não. Cấu trúc này thực hiện nhiều chức năng để duy trì nồng độ nước và điện giải trong ngăn ngoại bào ở não. Trong số các chức năng này thì thông qua nhiều cơ chế mà luồng thông kali đi tắt từ dịch não tủy sẽ thu nhận và phóng thích kali vào khoang quanh mạch máu bao quanh tế bào thần kinh. Cơ chế hoạt động của luồng thông này nhờ vào kênh nước aquaporin (AQP), đặc biệt là AQP4 và một ít AQP1. Cũng có những kênh kali nằm ở đầu mút các chân xung quanh khoang quanh mạch máu. Các tế bào thần kinh đệm cũng đóng vai trò quan trọng trong điều tiết nước ở não [40].

Bằng chứng gần đây cho thấy rằng AQP4 cũng được điều tiết bởi ADH trong ống nghiệm dòng nước thông qua AQP4 được hỗ trợ bởi thụ thể V1a [85].

Các tế bào hình sao phồng lên một cách chọn lọc do nhược trương nhưng ở các tế bào thần kinh thì không có hiện tượng này. Điều này gợi ý là có sự hiện diện các lỗ nước đặc hiệu chỉ có ở tế bào hình sao bao gồm cả kênh nước AQP4 và AQP1. Bằng chứng gần đây gợi ý là sự hiện diện của kênh nước AQP4 trong não có vai trò quan trọng trong trường hợp phù não do phản ứng với giảm natri máu. Điều này gợi ý rằng các kênh này có thể có vai trò quan trọng không chỉ trong cơ chế điều tiết nước bình thường ở não mà còn trong cơ chế bệnh sinh của phù não do giảm natri máu. Trên thực tế là trong suốt giai đoạn phù não do độc tế bào thì nước sẽ chảy tắt ngang qua các tế bào hình sao lúc đó đã phồng lên, vì vậy sẽ bảo vệ tế bào thần kinh khỏi luồng nước này. Như vậy, các tế bào hình sao là nhân tố điều hòa căn bản của sự chứa nước ở não, bởi vì chúng sẽ là tấm vách ngăn của ngăn nội bào và chúng phồng lên đặc biệt bảo vệ tế bào thần kinh sau giai đoạn giảm áp lực thẩm thấu. Vì thế, đáp ứng của các tế bào

này sau stress thẩm thấu là một yếu tố xác định quan trọng trong thay đổi thể tích não trong các tổn thương do giảm natri máu [33], [40].

Trong nghiên cứu của Hockel khi xác định vai trò của ức chế V1a ADH trong tổn thương não do xuất huyết dưới nhện thì thấy áp lực nội sọ tăng cao, tăng ADH trong huyết tương và sau đó huyết áp tăng (phản ứng Cushing), một tỷ lệ tái xuất huyết cao (30%) và 7 ngày tỷ lệ tử vong là 50%. Nhóm ức chế V1a ADH phản ứng Cushing ít rõ ràng hơn, tăng áp lực nội sọ ($p < 0,05$) phù não giảm, ít tổn thương thần kinh, tỷ lệ tử vong chỉ có 20% [72]. Nghiên cứu chỉ ra rằng sự tham gia của ADH và thụ thể V1a ADH trong tăng áp lực nội sọ gây ra tăng huyết áp hệ thống (phản xạ Cushing) ngay lập tức sau xuất huyết dưới nhện. Sự tăng mạnh áp lực nội sọ kích thích sản xuất ADH vào máu, kích hoạt liên tục V1ADH làm co thắt động mạch hệ thống và đáp ứng tăng huyết áp, làm trầm trọng thêm CTSN. Ức chế V1aADH dẫn đến chảy máu ít nghiêm trọng [72]. Trước đây chỉ biết catecholamine chủ yếu chịu trách nhiệm cho sự điều hòa giữa áp lực nội sọ và huyết áp, ADH trước đây không được cho là có liên quan đến hiện tượng này.

Tuy nhiên, trong những năm trở lại đây đã có nhiều nghiên cứu đánh giá tác dụng của ADH so với catecholamin trong việc điều hòa lưu lượng máu não ở bệnh nhân chấn thương sọ não [119], [130]. Xuất huyết dưới nhện dẫn đến sự gia tăng trực tiếp ADH huyết thanh song song với xuất hiện phản xạ Cushing. Phát hiện của nghiên cứu này được hỗ trợ bởi các báo cáo trước đây cho thấy rằng tiêm thử nghiệm máu vào khoang dưới nhện dẫn đến một sự gia tăng kéo dài nồng độ ADH và số liệu cho thấy nồng độ ADH đã tăng trong dịch não tủy và huyết thanh sau xuất huyết dưới nhện.

Những phát hiện này chỉ ra rằng phản xạ Cushing có thể xuất hiện sớm và gây hậu quả tổn thương não thứ phát nghiêm trọng thông qua sự tăng tiết của V1a ADH sau xuất huyết dưới nhện. Như vậy tổn thương thứ phát có thể ít đi nếu chúng ta hạn chế được phản xạ Cushing thông qua ức chế V1a ADH sau xuất huyết dưới nhện [72], [89], [90], [98].

Năm 2010 Widmayer và cộng sự nghiên cứu sự tương quan ADH bằng phương pháp định lượng miễn dịch phóng xạ nồng độ ADH ở trong dịch não tủy và huyết tương với mức độ phù não (đo áp lực sọ não) trong chấn thương sọ não thì cho thấy rằng: nồng độ ADH trong dịch não tủy và nồng độ ADH huyết tương cao hơn so với nhóm chứng (tương ứng 3,2 so với chứng 1,2pg/ml; $p < 0,02$ và huyết tương là 4,1 so với chứng 1,4pg/ml; $p < 0,02$), có sự tương quan thuận giữa nồng độ ADH dịch não tủy với áp lực nội sọ và sự tăng nồng độ ADH làm trầm trọng thêm độ nặng trong chấn thương sọ não và đưa ra hướng nghiên cứu ức chế giảm ADH với các thụ thể đối kháng ADH nhằm giảm phù não [98].

4.3. LIÊN QUAN NỒNG ĐỘ ADH HUYẾT THANH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NẶNG Ở BỆNH NHÂN CTSN KÍN

4.3.1. Liên quan giữa nồng độ ADH1 huyết thanh với thang điểm Glasgow, điểm Marshall

Biểu đồ 3.1 cho thấy nguyên nhân chấn thương chủ yếu do tai nạn giao thông, chiếm tỷ lệ 81,9%. Kết quả này gần giống với nghiên cứu của Nguyễn Quốc Hùng là 78%, của Nguyễn Thị Thuỳ Ngân là 77%, nghiên cứu của Phan Hữu Hên cho thấy chấn thương sọ não do tai nạn giao thông chiếm đến 90,4%, tai nạn sinh hoạt 5,8%. Ở nước ta tai nạn giao thông chủ yếu do xe gắn máy, ngược lại ở các nước phát triển tai nạn giao thông chủ yếu do xe ô tô và các phương tiện vận chuyển khác [9], [13], [19].

Trong nghiên cứu chúng tôi bảng 3.27 nhóm Glasgow ≤ 8 điểm có nồng độ ADH huyết thanh $50,58 \pm 42,48$ pg/ml cao hơn có ý nghĩa so với nhóm Glasgow > 8 điểm $30,70 \pm 25,33$ ($p < 0,05$). Khi đánh giá sự tăng ADH sau chấn thương sọ não cấp tính theo Yang Y, nồng độ ADH tăng $49,78 \pm 14,29$ pg/ml ở nhóm nặng và cao hơn nhóm chấn thương sọ não vừa $29,93 \pm 12,11$ pg/ml ($p < 0,01$) [141]. Theo nghiên cứu của Huang thấy nồng độ ADH huyết thanh của nhóm CTSN nặng với Glasgow ≤ 8 điểm là $68,22 \pm 49,89$ pg/ml, so với nhóm CTSN có điểm Glasgow > 8 là $21,28 \pm 17,88$ pg/ml ($p < 0,05$) [75]. Trong nghiên cứu của Yuan nhóm chấn thương sọ não nặng Glasgow ≤ 8 điểm nồng độ ADH huyết thanh $50,96 \pm 36,81$ pg/ml cao hơn

nhóm Glasgow >8 điểm có nồng độ ADH huyết thanh $25,26 \pm 12,87$ pg/ml với $p < 0,05$. Các giá trị này cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của chúng tôi [145].

Trong nghiên cứu của Cintra, 3 nhóm bệnh nhân chấn thương sọ não nặng (Glasgow ≤ 8 điểm), bệnh nhân tử vong và nhóm chứng cho thấy ADH huyết thanh cao nhất ở nhóm Glasgow ≤ 8 điểm, sự khác nhau giữa các nhóm không có ý nghĩa ($p=0,06$) mặc dù lớn hơn trong nhóm tử vong so với nhóm sống sót ($p=0,025$). Trong cơ chế sinh lý của tổn thương sọ não giai đoạn cấp, những bệnh có hiện tượng tăng tiết ADH một cách ồ ạt, trên lâm sàng có hiện tượng tiêu ít, đồng thời do ADH tiết nhiều nên nguy cơ phù não tăng lên do tăng tái hấp thu nước, điểm Glasgow của những bệnh nhân này thấp, tuy nhiên ở giai đoạn bán cấp chính những bệnh nhân này do tăng tiết quá mức ADH nên suy kiệt dẫn đến nguy cơ đái tháo nhạt làm bệnh nhân nặng lên, nguy cơ tử vong cao [47].

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo biểu đồ 3.7 có sự tương quan nghịch mức độ vừa giữa nồng độ ADH1 huyết thanh với thang điểm Glasgow với phương trình hồi qui tuyến tính tính là $y = - 0,033x + 10,70$ và hệ số tương quan $r = - 0,356$ với $p < 0,01$. Sự tương quan này cũng được tìm thấy trong các nghiên cứu của Huang (2003, 2008) [75], [74] nghiên cứu của Yang Y [141].

Huang nghiên cứu thay đổi của ADH ở những bệnh nhân lớn tuổi chấn thương não cấp tính với định lượng nồng độ ADH huyết thanh bằng miễn dịch phóng xạ trong 32 trường hợp CTSN, 30 trường hợp chấn thương không có tổn thương não và 30 chứng khỏe mạnh, kết quả ADH huyết thanh ở những bệnh nhân chấn thương não cấp tính trong giai đoạn đầu cao hơn nhiều ($48,30 \pm 8,28$ pg/ml) so với các bệnh nhân chấn thương mà không có tổn thương não ($25,56 \pm 4,64$ pg/ml, $p < 0,01$), cao hơn nhiều so nhóm chứng $5,06 \pm 4,12$ pg/ml, $p < 0,01$. Nồng độ ADH huyết thanh ở bệnh nhân CTSN cấp tính tương quan nghịch với thang điểm Glasgow. Tác giả kết luận ADH huyết thanh có thể đóng vai trò quan trọng trong quá trình sinh lý bệnh ở những bệnh nhân CTSN cấp và nồng độ ADH có thể là một trong các chỉ số đánh giá mức độ nghiêm trọng ở những bệnh nhân lớn tuổi bị CTSN [74].

Huang ghi nhận nồng độ ban đầu ADH huyết thanh nhóm CTSN ($50,23 \pm 15,31$ pg/ml) cao hơn nhóm chấn thương không tổn thương não (ADH $30,91 \pm 11,48$ pg/ml, $p < 0,01$) cao hơn nhóm chứng (ADH $5,16 \pm 4,23$ pg/ml, $p < 0,001$). Nhóm CTSN nặng có ADH ($58,90$ pg/ml $\pm 18,12$ pg/ml) cao hơn nhóm CTSN vừa ($36,68 \pm 12,16$ pg/ml, $p < 0,01$). Nồng độ ADH huyết thanh tương quan nghịch với thang điểm Glasgow. Tác giả cho rằng nồng độ ADH có thể đóng vai trò quan trọng trong quá trình sinh lý bệnh của chấn thương não thứ phát. Nồng độ ADH huyết thanh có thể là một trong các chỉ số giúp đánh giá mức độ nghiêm trọng của CTSN [73].

Cintra đã nghiên cứu ADH huyết thanh ở bệnh nhân có tổn thương não nặng và tử vong. Ba nhóm đối tượng người lớn (tuổi >18) của cả hai giới được đưa vào nghiên cứu: nhóm chứng 29 người khỏe mạnh; nhóm nặng 17 bệnh nhân với Glasgow <8 và nhóm 11 bệnh nhân tử vong. Mẫu máu tĩnh mạch được lấy buổi sáng ở nhóm bình thường, 3 lần trong 24 giờ ở nhóm CTSN nặng và nhóm tử vong não kết quả cho thấy: nồng độ ADH huyết thanh khác nhau rất nhiều ở bệnh nhân nặng nhưng không có sự khác biệt liên quan đến các nhóm ($p = 0,06$) [46].

Xu M khi đánh giá nồng độ huyết thanh ADH ở những bệnh nhân bị chấn thương não cấp tính và đánh giá vai trò của ADH huyết thanh trong quá trình phù não. Nhóm nghiên cứu với 30 bệnh nhân CTSN được chia thành hai nhóm theo điểm Glasgow. Nhóm CTSN nặng với GCS ≤ 8 và CTSN trung bình với GCS >8 . Mẫu máu tĩnh mạch được lấy vào buổi sáng lúc nghỉ và trong vòng 24 giờ sau CTSN, định lượng ADH bằng kỹ thuật miễn dịch phóng xạ. Các mức độ trầm trọng và thời gian phù não được đánh giá qua kết quả CT scan sọ não. Qua nghiên cứu thấy nồng độ ADH nhóm GCS >8 : $38,12 \pm 7,25$ pg/ml và nhóm GCS ≤ 8 : $66,61 \pm 17,10$ pg/ml. Mức ADH huyết thanh tăng lên đáng kể trong vòng 24 giờ sau khi chấn thương não và tiếp theo là giảm điểm Glasgow, điều này cho thấy sự nặng lên của chấn thương não ($p < 0,01$). ADH huyết thanh tương quan với mức độ nghiêm trọng CTSN (nhóm GCS ≤ 8 : $r = 0,919$, $p < 0,01$, nhóm GCS >8 , $r = 0,724$, $p < 0,01$) và phù não (nhóm GCS ≤ 8 : $r = 0,790$, $p < 0,01$; nhóm GCS >8 , $r = 0,712$, $p < 0,01$). Nhóm nghiên cứu đưa ra kết luận nồng độ ADH huyết thanh tương quan với mức

độ nghiêm trọng của chấn thương sọ não, ADH huyết thanh có thể đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của phù não sau CTSN [139].

Theo bảng 3.29 nồng độ ADH1 huyết thanh ở nhóm nặng với điểm Marshall ≥ 3 là $50,48 \pm 40,43$ pg/ml cao hơn nhóm nhẹ với điểm Marshall < 3 là $29,00 \pm 25,48$ pg/ml, $p < 0,05$.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ ADH1 huyết thanh theo biểu đồ 3.8 có tương quan thuận với thang điểm Marshall với phương trình hồi quy tuyến tính $y = 12,93x + 2,69$ và $r = 0,353$, $p < 0,01$. Có nghĩa là điểm Marshall càng lớn, tình trạng CTSN càng nặng thì nồng độ ADH huyết thanh càng tăng.

Như vậy trong nghiên cứu nồng độ ADH huyết thanh với 2 thang điểm cho thấy rằng có sự tương quan thuận giữa nồng độ ADH huyết thanh với thang điểm Marshall và có sự tương quan nghịch với thang điểm Glasgow.

Theo Ayus trừ trường hợp ngộ độc nước đơn thuần, giảm natri máu luôn xảy ra với sự hiện diện mức ADH cao trong máu. Trong nghiên cứu của Nguyễn Đình Toàn cũng cho thấy có sự tương quan nghịch giữa natri máu với $\text{TNF}\alpha$ một yếu tố tiên lượng trong nhồi máu não, natri máu càng thấp thì bệnh càng nặng [27].

ADH làm giảm sử dụng oxy ở não chuột cái, nhưng ở chuột đực thì không. Có lẽ ADH không thực sự qua được hàng rào máu não nhưng thay vì gắn với tế bào hình sao là thành phần tập trung nhiều ở hàng rào máu não thì nó lại tiếp xúc mật thiết với các mạch máu nhỏ. Kết quả mạng lưới này là làm co mạch não ở chuột cái. Sự co mạch này dẫn đến giảm sử dụng oxy ở não chuột cái, việc giảm oxy não gây hậu quả làm giảm sự thích ứng của não. Thêm nữa, ADH làm dễ cho sự di chuyển nước trực tiếp vào trong tế bào não độc lập với ảnh hưởng của giảm natri máu. ADH và estrogen dường như song hành tác dụng. Ở một mức độ tế bào, sự dịch chuyển nước vào não được kiểm soát chủ yếu bởi AQP4 là kênh nước tìm thấy rất nhiều ở chân sợi trục tế bào hình sao, ADH và hoặc estrogen có vài ảnh hưởng gây tổn thương đến não làm suy giảm sự thích ứng của não. Chúng ảnh hưởng trực tiếp lên các mạch máu não và giảm tưới máu não, giảm tổng hợp ATP và phosphocreatine, giảm pH nội bào và hệ đệm tế bào và thêm nữa giảm luồng Ca^{2+} [40].

4.3.2. Liên quan nồng độ ADH1 huyết thanh với Na^+ máu và áp lực thẩm thấu huyết tương

Theo biểu đồ 3.10 chúng tôi nhận thấy có mối tương quan nghịch giữa natri máu với nồng độ ADH1 huyết thanh với phương trình hồi qui tuyến tính $y = -0,071x + 138,7$ với hệ số tương quan $r = -0,280$; $p < 0,01$.

Trong nghiên cứu của Cintra cũng cho kết quả tương tự khi có sự tương quan nghịch giữa nồng độ ADH huyết thanh trong nghiên cứu với nồng độ natri huyết tương với $r = -0,278$ [46].

Theo bảng 3.22 cho thấy có mối tương quan nghịch giữa nồng độ ADH1 huyết thanh với áp suất thẩm thấu huyết tương với phương trình hồi qui tuyến tính $y = -0,163x + 291,2$ với hệ số tương quan $r = -0,281$; $p < 0,01$.

Trong nghiên cứu của Cintra cũng cho kết quả tương tự khi có sự tương quan nghịch giữa nồng độ ADH huyết thanh trong nghiên cứu với áp lực thẩm thấu huyết tương với $r = -0,271$ [46]. Trong nghiên cứu của Huang có sự tương quan nghịch giữa natri và ADH ($r = -0,35$; $p < 0,05$), giữa áp lực thẩm thấu huyết tương và ADH ($r = -0,42$, $p < 0,05$) [75].

Trong nghiên cứu của Lo WD cho thấy rằng có sự tăng thẩm thấu natri từ máu ngoại vi vào não qua hàng rào máu não ở động vật thực nghiệm trong vòng 3 giờ sau khi gây sang chấn não. Tác giả ghi nhận lượng nước trong nhu mô não gia tăng từ $79,00 \pm 0,6$ đến $80,8 \pm 0,2\%$ ($p < 0,01$) và natri tăng từ 231 ± 17 đến 359 ± 23 mEq/kg ($p < 0,0001$) [27], [92].

Qua mối tương quan nghịch giữa nồng độ ADH huyết thanh với nồng độ natri huyết tương và áp lực thẩm thấu huyết tương rõ ràng trong giai đoạn cấp của chấn thương sọ não có hội chứng tiết hormon ADH không thích hợp (SIADH), sự tiết ADH huyết thanh này không bị chi phối bởi các qui luật sinh lý tiết thông thường, mà ở đây có sự tăng tiết một cách ồ ạt, điều này đòi hỏi có một sự nhìn nhận nghiêm túc trong vấn đề chuyển dịch, nhằm tránh hiện tượng phù não do co mạch và do tái hấp thu nước não một cách ồ ạt, góp phần giúp ích trong vấn đề điều trị phù não trên lâm sàng. Mặc dù triệu chứng liên quan đến hạ natri máu là thay đổi và

thường liên quan đến độ nặng của hạ natri máu, tốc độ thay đổi của natri máu cũng là yếu tố quan trọng trong nguy cơ gây ra triệu chứng kích thích não do hạ natri máu. Triệu chứng thường do tốc độ hạ natri quá nhanh. Hạ natri máu mạn tính có thể xảy ra không triệu chứng, thậm chí ở những trường hợp hạ natri máu nặng do bởi có cơ chế thích nghi của não.

Cơ chế thích nghi khởi đầu là giảm lượng dịch não tủy, cùng với sự giảm natri và kali. Muộn hơn glutamate, myo-inositol, N-acetylaspartate, aspartate, creatine, taurine, γ -aminobutyric acid and phosphoethanolamine bị mất từ não, thêm nữa là sự giảm áp lực thẩm thấu trong não và ngăn ngừa sự hình thành phù não. Ngược lại, sự hạ natri máu nhanh làm tăng chênh lệch áp lực thẩm thấu hàng rào máu não, thúc đẩy chuyển dịch nước vào trong tế bào não, gây ra phù não và sự hư hỏng thần kinh nhanh chóng. Trừ khi hạ natri máu được điều chỉnh nhanh chóng và hiệu quả, tình trạng tăng áp lực nội sọ, thoát vị não, thiếu oxy và thậm chí tử vong có thể xảy ra, thậm chí với mức natri máu không được xem là nguy hiểm [100].

4.3.3. Liên quan nồng độ ADH1 huyết thanh với SaO₂, PaCO₂ động mạch ở bệnh nhân CTSN

ADH là một hormon chống stress, trong trường hợp cơ thể bị stress mà ở đây là CTSN ADH được tiết nhiều vào máu có tác dụng gây co cơ trơn mạch máu làm tăng huyết áp trong giai đoạn báo động của phản ứng thích nghi chung của cơ thể vì thế ADH còn có tên gọi Vasopressin [13].

Theo bảng 3.22 nồng độ ADH1 huyết thanh tương quan nghịch với SaO₂ với phương trình hồi qui $y = - 0,062 + 95,36x$, $r = - 0,33$, $p < 0,01$. Trong nghiên cứu của Westermann cũng cho thấy nồng độ ADH huyết thanh tương quan nghịch với SaO₂ máu với hệ số tương quan $r = - 0,317$ với $p < 0,001$ và tác giả cho rằng nồng độ ADH huyết thanh liên quan đến tình trạng nghiêm trọng của bệnh nhân ở hồi sức [135]. Như vậy có thể nói khi nồng độ oxy trong máu càng giảm, stress càng nặng thì nồng độ ADH huyết thanh càng được tăng tiết để phản ứng lại stress.

Với PaCO₂ trong nghiên cứu tại thời điểm vào viện thì không tương quan với $r = 0,143$, $p > 0,05$. Khi phân tích đa biến chúng tôi thấy chỉ có ADH1 khi vào viện

liên quan đến phù não trên lâm sàng, điều này càng củng cố cho hướng nghiên cứu ADH liên quan đến phù não do co mạch và tăng hấp thu nước trong CTSN và có thể xem ADH huyết thanh là một yếu tố tiên lượng trong CTSN.

4.4. BIẾN ĐỔI NỒNG ĐỘ ADH HUYẾT THANH VÀ GIÁ TRỊ DỰ BÁO TIÊN LƯỢNG NẶNG Ở BỆNH NHÂN CTSN KÍN

Theo bảng 3.34 khi phân tích đa biến có 4 yếu tố độc lập là điểm Glasgow, glucose máu, bạch cầu máu, ADH1 huyết thanh và ADH3 huyết thanh dẫn đến lâm sàng nặng ở bệnh nhân CTSN với $p < 0,05$, ta viết được phương trình:

Lâm sàng nặng = $- 4,712 - 0,287 \times \text{Glasgow lúc vào viện} + 0,187 \times \text{Glucose} + 0,183 \times \text{Bạch cầu} + 0,053 \times \text{ADH1 lúc vào viện}$, $p < 0,05$.

Liên quan giữa nồng độ ADH huyết thanh và natri máu ở 2 nhóm sống và tử vong qua nghiên cứu từ bảng 3.30 cho thấy sự tăng cao của ADH huyết thanh và natri máu, sự khác nhau giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) khi phân tích đơn biến. Trong nghiên cứu Cintra cũng cho thấy rằng nhóm tử vong có nồng độ ADH huyết thanh tăng cao vào ngày thứ 3 ($p < 0,05$). Natri máu của nhóm tử vong đều tăng cao ở cả 2 thời điểm ($p < 0,05$), trên lâm sàng khi natri máu tăng, bệnh nhân tiểu nhiều, tỷ trọng nước tiểu thấp gợi ý một tình trạng đái tháo nhạt đang xảy ra và đây cũng là một yếu tố dự báo độc lập của tử vong bệnh nhân [37], [38]. Theo Maggiore natri máu tăng trong ngày thứ 2 và 3 là một yếu tố tiên lượng tử vong ($p < 0,05$) và sự tăng 3,5 mmol/l ở nhóm tử vong cao hơn rõ ở nhóm sống 1,5mmol/l trong ngày thứ 2, 3 sau chấn thương sọ não ($p < 0,05$) [95]. Biểu đồ 3.15 biểu diễn đường cong ROC theo khả năng sống, tử vong của nồng độ ADH3 huyết thanh ngày thứ 3, bảng 3.32 cho thấy diện tích dưới đường cong ROC của ADH3 79% với điểm cắt 22,12 pg/ml cho giá trị đặc hiệu là 59,78 %, độ nhạy là 100%. Trong một nghiên cứu vào 2014 của chúng tôi cho thấy biểu đồ biểu diễn đường cong ROC theo khả năng sống và tử vong vào ngày thứ 3 của ADH3 huyết thanh là 75,7% [6]. Giá trị điểm cắt để tiên đoán của ADH3 là 28,61 pg/ml, sự khác nhau trong các điểm cắt theo chúng tôi cũng là hoàn toàn phù hợp vì cỡ mẫu nghiên cứu lần này của chúng tôi lên đến 105 bệnh nhân gặp đôi nghiên cứu trước và nghiên cứu lần

này gồm cả 3 nhóm chấn thương sọ não nặng, trung bình, nhẹ, lần nghiên cứu trước chỉ có chấn thương sọ não nặng. Khi phân tích hồi qui đa biến bảng 3.31 có 4 yếu tố độc lập là điểm Glasgow, điểm Marshall, nồng độ ADH1 và ADH3 huyết thanh ($p < 0,05$) dẫn đến tử vong ở bệnh nhân CTSN, ta viết được phương trình:

$$\text{Log}_e \left[\frac{P(Y=1)}{P(Y=0)} \right] = 15,862 - 1,177 \times \text{Glasgow} + 1,975 \times \text{Marshall} - 0,149 \times \text{ADH1} + 0,153 \times \text{ADH3}$$

Trong đó với điểm Glasgow OR = 0,308; điểm Marshall OR = 7,204; ADH1 có OR = 0,862 và ADH3 có OR = 1,165; $p < 0,05$.

Bảng 3.3 cho thấy số bệnh nhân từ khi tai nạn đến khi vào viện trước 24 giờ chiếm đa số 70,5%, trong khi nghiên cứu của Nguyễn Quốc Hùng tỷ lệ này lên đến 85%, theo chúng tôi sẽ dĩ có sự khác biệt này là do ở khu vực miền Trung bệnh viện Trung ương Huế tiếp nhận bệnh nhân ở nhiều khu vực khác nhau, hơn nữa có nhiều bệnh viện tuyến dưới đảm nhận sơ cứu ban đầu và theo dõi, khi bệnh nhân có triệu chứng về chấn thương sọ não lúc đó mới chuyển vào cơ sở nơi có điều kiện chụp cắt lớp vi tính, nên thời gian để vận chuyển về tuyến trung ương kéo dài ra là hoàn toàn phù hợp [8].

Tuy nhiên theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Thuỳ Ngân thì thời gian tai nạn đến khi vào viện là $10,1 \pm 10,4$ giờ [19], của chúng tôi có 36,2% nhập viện trước 12 giờ có 70,5% nhập viện trước 24 giờ. Trong nghiên cứu của chúng tôi ngày điều trị ở hồi sức nhóm chấn thương sọ não chung là $9,89 \pm 6,57$ ngày, nhóm chấn thương sọ não nặng là $13,34 \pm 6,94$, nhóm không nặng $7,39 \pm 5,02$ ngày ($p < 0,05$) (bảng 3.7). Trong nghiên cứu của Phan Hữu Hên thời gian từ lúc chấn thương đến khi nhập viện trung bình 10 giờ, thời gian nằm viện 8 - 22 ngày. Trong nghiên cứu của Lohani số ngày điều trị trung bình ở bệnh viện là $26,73 (7-90) \pm 19,4$ ngày [9], [92].

Khi xét đến mối tương quan giữa nồng độ ADH huyết thanh ở bệnh nhân CTSN kín ở 2 thời điểm lúc vào viện với nồng độ ADH1 và ngày thứ 3 với nồng độ ADH3, theo bảng 3.22 chúng tôi thấy có mối tương quan thuận giữa nồng độ ADH1 huyết thanh với số ngày điều trị ở hồi sức với hệ số tương quan $r = 0,335$.

Trong chấn thương sọ não, những năm gần đây các tác giả đã đưa ra khái niệm về 2 pha và 3 pha sau chấn thương sọ não để giải thích cho sự tiết ADH trong các trường hợp đái tháo nhạt được giải thích dưới góc độ sinh lý về sự tiết ADH sau CTSN. Với 2 pha, thường những giờ đầu có hiện tượng ức chế sự tiết ADH, nhưng sau đó có hiện tượng tăng tiết ồ ạt tiếp theo giảm dần và cạn kiệt, trên lâm sàng ứng với giai đoạn hạ natri máu rồi tăng natri máu sau CTSN. Riêng với 3 pha, giai đoạn ức chế kéo dài 1- 5 ngày sau đó tiết ồ ạt 6- 14 ngày, do tiết hết nên sau 14 ngày có hiện tượng thiếu hụt ADH, ứng với hội chứng đái tháo nhạt thoáng qua sau đó hội chứng SIADH và cuối cùng là đái tháo nhạt vĩnh viễn trên lâm sàng. Đặc biệt sự tiết này tùy thuộc mức độ tổn thương trong chấn thương sọ não gần hay xa vùng hạ đồi và thùy sau tuyến yên nơi sản xuất lưu trữ ADH và ít chịu sự chi phối của áp lực thẩm thấu máu hay sự thay đổi của thể tích tuần hoàn [80], [143].

Tuy nhiên trong nghiên cứu CTSN của chúng tôi các trường hợp đái tháo nhạt chiếm tỷ lệ thấp theo bảng 3.4 chỉ có 8,57% nên kết quả chỉ mang tính chất tham khảo, qua nghiên cứu nồng độ ADH1 huyết thanh khi vào viện ở nhóm đái tháo nhạt thấp hơn nhóm không đái tháo nhạt điều này cũng hoàn toàn phù hợp và hy vọng rằng sau công trình nghiên cứu này chúng tôi sẽ tiếp tục nghiên cứu các trường hợp đái tháo nhạt với số lượng bệnh nhân đủ lớn để tiếp tục tìm hiểu về sự tiết ADH huyết thanh ở riêng nhóm đái tháo nhạt trên bệnh nhân CTSN.

Trong nghiên cứu có sự tương quan thuận giữa ADH1 với số ngày điều trị ở hồi sức, do ADH1 tăng cao nên giữ nước nhiều đồng thời gây hạ natri máu, co mạch não làm tăng mức độ phù não trên lâm sàng, có tương quan thuận giữa nồng độ ADH1 huyết thanh với số ngày điều trị tại hồi sức cấp cứu ở nhóm chấn thương sọ não với $r = 0,335$; $p < 0,01$; biểu đồ 3.22 có phương trình $y = 0,063x + 7,410$.

Theo tác giả Sherlock M bệnh nhân có hạ natri máu, số ngày điều trị ở bệnh viện dài hơn (19 ngày) so với bệnh nhân natri máu bình thường (12 ngày $p < 0,001$) [117]. Moro cho thấy CTSN có hạ natri máu, thời gian điều trị tại hồi sức lâu hơn ($p < 0,001$) và kết quả tồi tệ hơn ($p = 0,02$) so với các bệnh nhân còn lại [103], [112].

Saramma thấy trong xuất huyết dưới nhện nhóm có hạ natri máu thời gian điều trị ở hồi sức lâu hơn (> 6 ngày, $p < 0,05$) [116].

Trong nghiên cứu rối loạn natri máu ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện, Vrsajkov và cộng sự thấy rằng với natri huyết thanh < 135 mmol/l có 39% giảm natri máu với số ngày điều trị hồi sức dài hơn ($9,5 \pm 8,2$ ngày so với $2,5 \pm 2,7$ ngày $p = 0,001$) và tiên lượng xấu hơn so với nhóm có natri máu bình thường và nhóm nghiên cứu cho rằng có thể dùng natri máu để tiên lượng trong kết quả điều trị lâm sàng cho bệnh nhân [133]. Theo Youmoto hạ natri máu ở những bệnh nhân chăm sóc tích cực liên quan đến kéo dài thời gian thở máy hỗ trợ, kéo dài thời gian nằm viện và tăng tỷ lệ tử vong [132], [144].

Theo bảng 3.36 điểm Glasgow khi vào viện nồng độ ADH3 huyết thanh và natri máu là các yếu tố độc lập có giá trị giúp dự báo số ngày điều trị của bệnh nhân CTSN theo phác đồ của bộ y tế khi nằm ở khu hồi sức:

Y (ICU) (số ngày điều trị) = $45,019 - 0,871 \times$ điểm Glasgow khi vào viện $- 0,076 \times$ ADH3 huyết thanh $- 0,216 \times$ natri máu lúc vào viện, $p < 0,05$.

Như vậy, dựa vào phương trình này với điều trị tương đồng dựa theo phác đồ của bộ y tế trong CTSN bằng cách đánh giá thang điểm Glasgow lúc vào viện, định lượng nồng độ ADH huyết thanh và nồng độ natri máu khi thay vào phương trình trên chúng ta có thể dự đoán được số ngày điều trị của bệnh nhân CTSN ở đơn vị hồi sức cấp cứu. Rõ ràng đây là một nét mới trong công trình nghiên cứu này, vì thế để rút ngắn ngày điều trị ở hồi sức chúng ta có thể can thiệp vào nồng độ ADH huyết thanh hay nồng độ natri máu bằng cách dùng các thuốc ức chế tiết ADH huyết thanh hay thuốc điều trị hạ natri máu tùy vào từng thời điểm một cách phù hợp trên lâm sàng. Hiện tại FDA của Mỹ cũng đã cho phép sử dụng các thuốc như tolvaptan, conivaptan theo cơ chế ức chế thụ thể V2 của ADH để điều trị hạ natri máu trên lâm sàng [131], [146].

Sự ra đời của các kháng thụ thể ADH đặc hiệu đại diện cho một sự lựa chọn điều trị mới trong SIADH. Có 3 thụ thể ADH, trong đó thụ thể V2 là trung gian đáp ứng chống bài niệu. Các kháng thụ thể ADH ngăn ngừa sự gắn của ADH và đó là

nguyên nhân bài tiết nước chọn lọc (không thay đổi bài tiết natri và kali). Tại Mỹ có 2 thuốc tolvaptan uống và conivaptan tĩnh mạch được khuyến cáo sử dụng rộng rãi. Ở Châu Âu, chỉ có tolvaptan được khuyến khích sử dụng. Có một cơ sở dữ liệu của các thử nghiệm ngẫu nhiên, cho thấy lợi ích dự đoán được và nét ưu việt của thuốc Vaptan so với giả dược, mặc dù gần đây nhấn mạnh rằng cần các thử nghiệm đối chứng với các phương pháp điều trị hạ natri máu khác. Dữ liệu về việc sử dụng nhóm thuốc này ở bệnh nhân chấn thương thần kinh còn hạn chế, nhưng cho rằng việc điều trị trong một thời gian tương đối ngắn và có hiệu quả đối kháng sinh lý ADH là rõ ràng. Một nghiên cứu nhỏ mới đây sử dụng tolvaptan để điều trị SIADH sau chấn thương sọ não, ghi nhận rằng bình thường hóa natri máu nhanh chóng và an toàn, không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào [67], [78].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 105 bệnh nhân chấn thương sọ não kín đến trước 72 giờ với nam giới chiếm 81,9%, tuổi hay gặp 18 -39 tuổi và 116 người chứng khỏe mạnh, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Khảo sát nồng độ ADH huyết thanh và một số yếu tố nặng ở bệnh nhân chấn thương sọ não kín

- Một số yếu tố nặng ở bệnh nhân chấn thương sọ não kín

+ Hạ natri máu 47,62%, tăng natri máu 11,43%. Tỷ lệ SIADH 22,86%, đái tháo nhạt 8,57%. Máu tụ ngoài màng cứng 26,67%, dưới màng cứng và dập não 34,29%, tổn thương não phối hợp 39,04%.

+ Có 41,9 % điểm Glasgow \leq 8 điểm, 53,3 % điểm Marshall \geq 3 điểm.

+ Có 12,38% bệnh nhân tử vong trong chấn thương sọ não kín.

- Khảo sát nồng độ ADH huyết thanh

+ Nồng độ ADH1 huyết thanh khi vào viện cao hơn nồng độ ADH3 huyết thanh ngày thứ 3, cao hơn nhóm chứng ($39,03 \pm 34,84$ pg/ml so với $26,99 \pm 22,31$ pg/ml, nhóm chứng $8,09 \pm 3,55$ pg/ml, $p < 0,01$).

+ Nồng độ ADH1 huyết thanh nhóm SIADH cao hơn nồng độ ADH1 huyết thanh nhóm không SIADH ($67,41 \pm 46,77$ pg/ml so với $30,62 \pm 25,20$ pg/ml; $p < 0,05$).

+ Điểm cắt dự báo SIADH ở nhóm chấn thương sọ não nặng: 43,92 pg/ml, diện tích dưới đường cong 0,815; KTC 95%, độ nhạy 81,82%; độ đặc hiệu 78,79%, $p < 0,001$.

+ Nhóm tổn thương não phối hợp có nồng độ ADH1 huyết thanh cao hơn nhóm tụ máu dưới màng cứng và tụ máu trong não, cao hơn nhóm ngoài màng cứng ($59,80 \pm 41,04$ pg/ml so với $30,61 \pm 20,27$ pg/ml và $19,43 \pm 22,32$ pg/ml; $p < 0,01$).

+ Nồng độ ADH1 huyết thanh nhóm di lệch đường giữa > 10 mm cao hơn nồng độ ADH1 huyết thanh nhóm di lệch 5 -10 mm và nhóm di lệch ≤ 5 mm ($85,63 \pm 47,68$ pg/ml; so với $39,82 \pm 33,63$ pg/ml và $31,55 \pm 26,92$ pg/ml; $p < 0,01$).

+ Nồng độ ADH1 huyết thanh nhóm phù não cao hơn nhóm không phù não: $46,72 \pm 37,80$ pg/ml so với $24,28 \pm 22,14$ pg/ml; $p < 0,05$. Điểm cắt giúp dự báo phù não 27,07 pg/ml, diện tích dưới đường cong 0,71; độ nhạy 62,32%, độ đặc hiệu 80,56%, KTC 95%, $p < 0,001$.

2. Môi liên quan giữa sự biến đổi nồng độ ADH huyết thanh và một số yếu tố nặng qua đó xác định giá trị dự báo tiên lượng trong chấn thương sọ não kín

- Nồng độ ADH1 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân có thang điểm Glasgow ≤ 8 điểm lớn hơn so với nhóm thang điểm Glasgow > 8 điểm ($50,58 \pm 42,48$ pg/ml so với $30,70 \pm 25,33$ pg/ml, $p < 0,05$)

- Nồng độ ADH1 huyết thanh tương quan nghịch với thang điểm Glasgow, phương trình hồi quy tuyến tính: $y = -0,033x + 10,70$; $r = -0,356$ với $p < 0,01$.

- Nồng độ ADH1 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân có thang điểm Marshall ≥ 3 điểm lớn hơn so với nhóm thang điểm Marshall < 3 điểm ($50,48 \pm 40,43$ pg/ml so với $29,00 \pm 25,48$ pg/ml; $p < 0,05$).

- Nồng độ ADH1 huyết thanh tương quan thuận với điểm Marshall phương trình hồi quy tuyến tính: $y = 12,93x + 2,684$; $r = 0,353$, $p < 0,01$.

- Nồng độ ADH1 huyết thanh tương quan nghịch với nồng độ Na^+ huyết tương, phương trình hồi quy tuyến tính: $y = -0,071x + 138,7$; $r = -0,280$, $p < 0,01$.

- Nồng độ ADH1 huyết thanh tương quan nghịch với áp lực thẩm thấu huyết tương, phương trình hồi quy tuyến tính: $y = -0,163x + 291,2$; $r = -0,281$, $p < 0,01$.

- Nồng độ ADH1 huyết thanh tương quan nghịch với SaO_2 động mạch, phương trình hồi quy tuyến tính: $y = -0,062x + 95,36$ với hệ số $r = -0,33$, $p < 0,01$.

- Giá trị dự báo tiên lượng của sự biến đổi nồng độ ADH huyết thanh ở bệnh nhân chấn thương sọ não kín

+ Phương trình hồi quy đa biến dự báo nặng ngày thứ 3: **Y (Lâm sàng nặng)** = $-4,712 - 0,287 \times \text{Glasgow}$ lúc vào viện + $0,187 \times \text{Glucose}$ + $0,183 \times \text{Bạch cầu}$ + $0,053 \times \text{ADH1}$ lúc vào viện, $p < 0,05$.

+ Phương trình hồi quy đa biến ngày điều trị tại hồi sức: **Y (Ngày hồi sức)** = $43,615 - 0,870 \times \text{Glasgow}$ khi vào viện - $0,074 \times \text{ADH3}$ huyết thanh - $0,207 \times \text{natri máu}$, $p < 0,05$.

+ Phương trình hồi quy đa biến theo tử vong: **Y (tử vong)** = $-15,862 - 1,77 \times \text{Glasgow}$ + $1,975 \times \text{Marshall}$ - $0,149 \times \text{ADH1}$ + $0,153 \times \text{ADH3}$; với Glasgow OR= 0,308, Marshall OR= 7,204; ADH1 OR=0,862, ADH3, OR=1,165; $p < 0,05$.

KIẾN NGHỊ

1. Nên định lượng nồng độ ADH huyết thanh để giúp tiên lượng nặng cũng như nguy cơ tử vong, dự báo ngày điều trị ở bệnh nhân chấn thương sọ não kín.
2. Nên phối hợp 3 yếu tố lâm sàng (điểm Glasgow), hình ảnh cắt lớp vi tính sọ não (điểm Marshall), xét nghiệm máu (nồng độ ADH huyết thanh) để giúp tiên lượng nặng và nguy cơ tử vong cũng như ngày điều trị hồi sức chính xác hơn.
3. Tiếp tục nghiên cứu lâm sàng dùng thuốc ức chế ADH để điều trị phù não trong điều kiện cho phép.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Ngô Dũng (2012), “Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ Cortisol và Glucose huyết tương ở bệnh nhân chấn thương sọ não cấp tại Bệnh viện Trung ương Huế”, *Y học thực hành*, 835 + 836, tr 15 – 19.
2. Ngô Dũng, Nguyễn Thị Nhạn (2012), “Rối loạn thùy trước tuyến yên trong chấn thương sọ não”, *Tạp chí nội tiết, đái tháo đường*, 8, tr.237- 239.
3. Ngô Dũng (2012), “Nồng độ ADH huyết thanh, interleukin-6 và độ nặng trong chấn thương sọ não”, *Y học thực hành*, 835 + 836, tr. 156 – 158.
4. Ngô Dũng (2014), “Hạ natri máu ở bệnh nhân chấn thương sọ não”, *Y học thực hành*, 939, tr.189 – 192.
5. Ngô Dũng, Nguyễn Thị Nhạn, Hoàng Khánh (2014), “Khảo sát nồng độ ADH huyết thanh ở bệnh nhân chấn thương sọ não”, *Tạp chí Y Dược Huế*, 22 + 23, tr. 83 – 88.
6. Ngô Dũng (2016), “Đái tháo nhạt trong chấn thương sọ não”, *Y học thực hành*, 1015, tr.168 – 169.
7. Ngô Dũng, Nguyễn Thị Nhạn, Hoàng Khánh (2017), “Biến đổi nồng độ natri và ADH máu ở bệnh nhân chấn thương sọ não nặng”, *Tạp chí nội khoa Việt Nam*, 04, tr 267 – 273.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Nguyễn Ngọc Anh, Lê Hoàng Quân (2017), *Gây mê hồi sức trong phẫu thuật thần kinh*, NXB Y học, tr. 48- 78.
2. Bộ y tế (2015), *Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí hồi sức tích cực*, Ban hành kèm theo quyết định số 1493/QĐ-BYT ngày 22/4/2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế, tr.138- 144.
3. Nguyễn Quang Bài (2013), “Chấn thương sọ não kín”, *Bệnh học Ngoại tập 2*, NXB Y học, tr.51- 53.
4. Trần Hữu Dàng, Nguyễn Thị Nhạn (2009), “Đái tháo nhạt”, *Hồi sức cấp cứu*, NXB Đại học Huế, tr.236- 238.
5. Trần Hữu Dàng (2011), *Cấp cứu nội tiết chuyển hóa*, NXB Đại học Huế, tr.8- 64.
6. Ngô Dũng, Nguyễn Thị Nhạn, Hoàng Khánh (2014), “Nghiên cứu nồng độ natri, ADH huyết thanh với ngày điều trị và tử vong trong chấn thương sọ não”, *Tạp chí Y học thực hành*, tr. 186- 189.
7. Vũ Văn Đính (2015), *Hồi sức cấp cứu toàn tập*, NXB Y học tr.189 - 190.
8. Phạm Minh Đức (2014), “Tuyến yên”, *Sinh lý học tập 2*, NXB Y học, tr.65- 67.
9. Phan Hữu Hên (2015), *Nghiên cứu sự thay đổi nồng độ cortisol máu, hormon tăng trưởng, hormon tuyến giáp và hormon tuyến sinh dục ở bệnh nhân chấn thương sọ não*, Luận án tiến sĩ Y học Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, tr.5- 7.
10. Phạm Ngọc Hoa, Lê Văn Phước (2010), *CT Chấn thương đầu*, NXB Y học, tr.48- 85.
11. Lưu Ngọc Hoạt (2014), *Nghiên cứu khoa học trong Y học*, NXB Y học, tr.127- 128.
12. Nguyễn Quốc Hùng, Mai Văn Nam, Mai Quốc Bảo (2004), “Vai trò của chụp cắt lớp vi tính qua 328 trường hợp chấn thương sọ não được điều trị tại bệnh viện Việt-Tiếp Hải Phòng”, *Tạp chí y học Việt Nam*, 11, tr. 34-39.

13. Đỗ Công Huỳnh (2013), “Chức năng nội tiết vùng dưới đồi và trạng thái stress”, *Bài giảng sinh lý học*, NXB Quân đội nhân dân, tr.59- 61.
14. Hoàng Khánh (2013), “Hội chứng tăng áp lực nội sọ”, *Giáo trình sau đại học thần kinh học*, NXB Y học, tr.177- 188.
15. Nguyễn Thị Kim Liên (2010), “Nghiên cứu một số yếu tố tiên lượng nguy cơ tử vong sớm của bệnh nhân chấn thương sọ não nặng tại bệnh viện Việt Đức”, *Tạp chí Y học thực hành*, 744, tr.163- 164.
16. Phạm Đình Lữ (2012), “Tuyến yên”, *Sinh lý học Y Khoa*, NXB Y Học, tr.78- 79.
17. Huỳnh Văn Minh, Trần Văn Huy, Phạm Gia Khải (2015), “Khuyến cáo về chẩn đoán, điều trị, dự phòng tăng huyết áp”, Hội tim mạch học quốc gia Việt Nam < <http://www.vnha.org.vn> >.
18. Moses AM, Streeten DHP (2004), “Các bệnh thùy tuyến yên sau”, *Các nguyên lý nội khoa Harrison* (Chủ biên; Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper) NXB Y học, tập 4, tr.504- 522.
19. Nguyễn Thị Thúy Ngân, Nguyễn Hữu Tú (2006), “Tăng đường máu và độ nặng của chấn thương sọ não”, *Tạp chí nghiên cứu Y học*, (3), tr.31-34.
20. Nguyễn Thị Nhạn, Ngô Dũng (2012), “Rối loạn thùy trước tuyến yên trong chấn thương sọ não”, *Tạp chí nội tiết, đái tháo đường*, số 8/2012, tr.237- 239.
21. Võ Phụng, Võ Tam (2006), “Các phương pháp thăm dò chức năng thận”, *Bệnh thận - tiết niệu*, NXB Đại Học Huế, tr.43- 50.
22. Đặng Vạn Phước (2013), *Hồi sức cấp cứu nội khoa*, NXB Y học, tr.197 – 199.
23. Nguyễn Viết Quang (2013), “Nghiên cứu rối loạn natri huyết tương ở bệnh nhân chấn thương sọ não nặng”, *Tạp chí Y học thực hành*, 11, tr.85- 86.
24. Thái Hồng Quang (2008), “Bệnh suy chức năng tuyến yên”, *Bệnh nội tiết*, NXB Y học, tr.39- 45.
25. Thái Hồng Quang (2011), “Hội chứng tiết ADH không thích hợp”, *Bệnh nội tiết chuyển hóa*, NXB Giáo dục Việt Nam, tr.95- 99.

26. Nguyễn Ngọc Rạng (2012), *Thiết kế nghiên cứu và thống kê y học*, NXB Y học, tr.242- 243.
27. Nguyễn Đình Toàn (2012), *Nghiên cứu nồng độ PAI-1 và TNF α ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
28. Lê Đức Trình (2003), “Vùng dưới đồi và tuyến yên”, *Hormon và nội tiết*, NXB Y học, tr.73- 79.
29. Lê Đức Trình (2009), “Thăng bằng nước điện giải”, *Hóa sinh lâm sàng*, NXB Y học, tr.177-219.
30. Mai Thế Trạch, Nguyễn Thy Khuê (2007), *Nội Tiết Học Đại Cương*, NXB Y học, tr. 125- 160.
31. Nguyễn Khoa Diệu Vân (2011), “Bệnh lý tuyến yên”, *Bệnh nội tiết chuyển hóa*, NXB Giáo dục Việt Nam, tr.67- 73.

TIẾNG ANH

32. Abrishamka S., Safavi M., Tavacoli P., et al. (2010), “Predisposing factors for serum sodium disturbance in patients with severe traumatic brain injury”, *Turk J Med Sci* 40 (6), pp. 851-855.
33. Adroque H. E., Madias (2000), “Hyponatremia”, *N Engl J Med* 342(21), pp.1581-1589.
34. Adiga U., Vickneshwaran V., Sen K. (2012), “Electrolyte derangerments in traumatic brain injury”, *Basic Research Journal of Medicine and Clinical Sciences* 1(2) pp. 15-18.
35. Ahmad K., Alrais Z. F., Elkholy H. M. (2017), “Effect of Early Correction of Hyponatremia on Neurological Outcome in Traumatic Brain Injury Patients”, *J Intensive & Crit Care*, (3), pp.1.
36. Agha A., Thornton E., Kelly Pet al. (2004), “Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury”, *J Clin Endocrinol Metab* 89(12), pp.5987-5992.

37. Agha A., Serlock M., Phillips J et al. (2005), "The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction", *Eur J Endocrinol* 152(3), pp.371-377.
38. Agha A., Thompson C. J (2006), "Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury (TBI)", *Clin Endocrinol (Oxf)* 64(5), pp.481-488.
39. Aimaretti G., Ambrosio M. J., Di soma C et al. (2005), "Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study", *J Clin Endocrinol Metab* 90(11), pp. 6085-6092.
40. Ayus J. C., Achinger S., Arielf A. (2008), "Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia", *Am J Physiol Renal Physiol* 295(3), pp.619-624.
41. Balanescu S., Peter Kopp, Mary Beth Gaskill, Nils G., Morgenthaler (2012), "Correlation of Plasma Copeptin and Vasopressin Concentrations in Hypo-, Iso- and Hyperosmolar States", *J Clin Endocrinol Metab*, April 2011, 96(4), pp.1046 –1052.
42. Behera M. (2016), "Incidence of imbalance of sodium Ion in Traumatic Brain Injury Patients", *Medical Science*, (6), pp.249-555.
43. Boughey J. C. (2004), "Diabetes insipidus in the head-injured patient", *Am Surg* 70(6), pp. 500-503.
44. Bullock M., Ross Chesnut., Randall., Ghajar et al. (2006), "Introduction", *Neurosurgery* 58, pp. 1- 3.
45. Capatina C. (2015), "Diabetes Insipidus after Traumatic Brain Injury", *J Clin Med*, 4(7), pp.1448-1462.
46. Cintra Ede A., Maciel J. A., Araujo S., et al. (2004), "Vasopressin serum levels in patients with severe brain lesions and in brain-dead patients", *Arq Neuropsiquiatr* 62(2A), pp.226-232.
47. Cintra Ede A., Araujo S., Quagliato E. (2007), "Vasopressin serum levels and disorders of sodium and water balance in patients with severe brain injury", *Arq Neuropsiquiatr* 65(4B), pp.1158-1165.

48. Cochran., Amalia., Scainfe., Eric R., Hansen., Kristine W., BSN., Downey., Earl. (2003), "Hyperglycemia and Outcomes from Pediatric Traumatic Brain Injury", *Journal of Traumatic - Injury Infection Critical Care*, vol 55(6), pp. 1035-1038.
49. Costa K. N., (2009), "Hyponatremia and brain injury: absence of alterations of serum brain natriuretic peptide and vasopressin", *Arq Neuropsiquiatr* 67(4), pp.1037-1044.
50. Cuesta M. (2016), "Diagnosis and treatment of hyponatraemia in neurosurgical patients", *Academic Department of Endocrinology*, *Endocrinol Nutr Endonu* 769, pp. 9.
51. Chang C. H. (2008), "Recurrent hyponatremia after traumatic brain injury", *Am J Med Sci* 335(5), pp. 390-393.
52. Chang Y. (2006), "Plasma arginine-vasopressin following experimental stroke: effect of osmotherapy", *J Appl Physiol* (1985) 100(5), pp. 1445-1451.
53. Chemical C. (2016), "Arginine vasopressin eia kit", Cayman Chemical
54. Chen L., Xu M., Zou Y., et al (2014), "Clinical Analysis of Brain Trauma-Associated SIADH", *Cell Biochem Biophys* 69, pp.703–706.
55. Chitsazian Z., Zamani B., Mohaghegh f M. (2013), "Prevalence of hyponatremia in intensive care unit patients with brain injury in kashan shahid-beheshti hospital in 2012", *Arch Trauma Res* 2(2), pp.91-94.
56. Den Ouden D. T. and A. E. Meinders (2005), "Vasopressin: physiology and clinical use in patients with vasodilatory shock: a review", *Neth J Med* 63(1), pp. 4-13.
57. Dick M. (2015), "Persistent syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion following traumatic brain injury", *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2015: 150070.
58. Donati - Genet P. C. (2001), "Acute symptomatic hyponatremia and cerebral salt wasting after head injury: an important clinical entity", *J Pediatr Surg* 36(7), pp.1094-1097.

59. Dong X. Q. (2011), "Copeptin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury", *J Trauma* 71(5), pp. 1194-1198.
60. Durmaz R., Kasapoglu E., Vural M. et al. (2008), "AA-861 appears to suppress leukocyte infiltration induced by traumatic brain injury in rats", *Neurosciences* 13(3), pp.217-226.
61. Dvir D., Beigel R., Hoflman C. et al. (2009), "Hyponatremic brain edema: correlation with serial computed tomography scans", *Isr Med Assoc J* 11(7), pp. 442-443.
62. Efthimios Dardiotis., Vaios K., Konstatinos P. et al (2012), "Traumatic Brain Injury and Inflammation: Emerging Role of Innate and Adaptive Immunity", *Brain Injury - Pathogenesis*, pp.24-38.
63. El-Matbouly M., El- Menya A., Al- thani H. et al. (2013), "Traumatic brain injury in Qatar: age matters-insights from a 4-year observational study", *Scientific World Journal*, pp. 354- 920.
64. Ergul A., Ozcan A., Bas V., et al. (2016), "A rare cause of refractory hyponatremia after traumatic brain injury, acute post-traumatic hypopituitarism due to pituitary stalk transaction", *Journal of Acute Medicine* 6, pp.102e104.
65. Geetha T., and Sharmiladevi S. (2015), "Distributed Mathematical Model of Vasopressin in Patients with Severe Brain Injury", *International Journal of engineering Research and Applications* 5(4), pp. 19-22.
66. Genevieve Sirois., Teaweo Lee., Amada L. et al. (2014), "Neuroendocrine Disorders Following Acquired Brain Injury", *Evidence - Based Review of Moderate to Severe Acquired Brain Injury*, pp.98- 120.
67. Gopinath S., Janga K., Greenbeger S., et al. (2013), "Tolvaptan in the treatment of acute hyponatremia associated with acute kidney injury", *Case Rep Nephrol* pp. 801575.
68. Gurkanlar D., et al. (2009), "Predictive value of leucocytosis in head trauma", *Turk Neurosurg* 19(3), pp. 211-215.

69. Grant P., Withtlaw B., Barazi S. et al. (2012), "Retraction: Salt and water imbalance following pituitary surgery", *Eur J Endocrinol* 171(6), pp.1.
70. Hadjizacharia P., Elizabeth B., Kenji I., et al. (2008), "Acute diabetes insipidus in severe head injury: a prospective study", *J Am Coll Surg* 207(4), pp. 477-484.
71. Hemphill J C., Nicolai P. (2013), "*Traumatic brain injury: Epidemiology, classification, and pathophysiology*", Literature review current through: May 2015.
72. Hockel K., Karsten S., Raimund T. et al. (2012), "Vasopressin V(1a) receptors mediate posthemorrhagic systemic hypertension thereby determining bleeding rate and outcome after experimental subarachnoid hemorrhage", *Stroke* 43(1), pp. 227-232.
73. Huang W. (2001), "Early changes of arginine vasopressin and angiotensin II in patients with acute cerebral injury", *Chin J Traumatol* 4(3), pp. 161-163.
74. Huang W. D., Yang Y.M., Wu S.D et al. (2003), "Changes of arginine vasopressin in elderly patients with acute traumatic cerebral injury", *Chin J Traumatol* 6(3), pp. 139-141.
75. Huang W. D., Pan J., Xu M. et al. (2008), "Changes and effects of plasma arginine vasopressin in traumatic brain injury", *J Endocrinol Invest* 31(11), pp. 996-1000.
76. Jameson J. L. (2010), *Harrison's endocrinology*, New York USA, McGraw Hill, pp.549.
77. Jeremitsky., Elan., Omert., et al. (2005), "The impact of Hyperglycemia on patients with severe brain injury", *The journal of trauma: Injury, infection and Critical Care*,58(1).
78. Jeon S. B. (2013), "Use of oral vasopressin V2 receptor antagonist for hyponatremia in acute brain injury", *Eur Neurol* 70(3-4), pp.142-148.
79. Jochberger S. (2006), "Copeptin and arginine vasopressin concentrations in critically ill patients", *J Clin Endocrinol Metab* 91(11), pp. 4381-4386.

80. John C. A. and M. W. (2012), "Central neurogenic diabetes insipidus, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, and cerebral salt-wasting syndrome in traumatic brain injury", *Crit Care Nurse* 32(2), pp. 7- 8.
81. Joshua M., Levine and Monisha A Kumar (2013), "Traumatic Brain Injury", *Neurocritical Care Society Practice Update*.
82. Kalra S. (2016), "Diabetes insipidus: The other diabetes", *Indian J Endocrinol Metab* 20(1), pp. 9-21.
83. Kate Bradshaw and Martin Smith (2008), "Disorders of sodium balance after brain injury", *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 8(4), pp. 124-133.
84. Kirkman M. (2013), "Hyponatremia and brain Injury: Historical and contemporary perspectives", *Neurocrit Care* 18, pp.406–416
85. Kleindienst A. (2006), "Protective effect of the V1a receptor antagonist SR49059 on brain edema formation following middle cerebral artery occlusion in the rat", *Acta Neurochir Suppl* 96, pp. 303-306.
86. Kleindienst A., Dunbar J. G., Glission R. et al. (2013), "The role of vasopressin V1A receptors in cytotoxic brain edema formation following brain injury", *Acta Neurochir* 155(1), pp.151-164.
87. Klein A., Mark J., Buchfelder M., et al. (2016), "Hyponatremia in neurotrauma: The role of vasopressin", *Journal of neurotrauma* 33, pp.615-624.
88. Klose M. (2007), "Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism", *Clinical Endocrinology*, pp. 193-201.
89. Koshimizu T. A. (2012), "Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems.", *Physiol Rev* 92(4), pp. 1813-1864.
90. Krieg S. M. et al. (2015), "Effect of small molecule vasopressin V1a and V2 receptor antagonists on brain edema formation and secondary brain damage following traumatic brain injury in mice", *J Neurotrauma* 32(4), pp. 221-227.

91. Laird., Amanda M., Miller., et al (2004), “Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients”, *The journal of trauma: Injury, infection and Critical Care*, (5), pp.56.
92. Lohani (2011),“Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: etiology, incidence, and severity correlation”, *World Neurosurg* 76(3-4), pp. 355-360.
93. Leonard J.(2015),“Cerebral salt wasting after traumatic brain injury: a review of the literature.”, *Scand J trauma resusc emerg med* 23, pp. 98.
94. Maas A., Hukkelhoven C., Marshall L. et al. (2005), “Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors”, *Neurosurgery* 57(6), pp.1173-1182.
95. Maggiore U., Edoardo P., Elio A., et al. (2009), “The relation between the incidence of hypernatremia and mortality in patients with severe traumatic brain injury”, *Crit Care* 13(4), pp.110.
96. Malhotra K., Ortega L. (2013), “Central pontine myelinolysis with meticulous correction of hyponatraemia in chronic alcoholics”, *BMJ Case Rep*. Jun 21; 2013.
97. Marc O., Maybauer (2008), “Physiology of the vasopressin receptors”, *Best practice & research clinical anaesthesiology*, No. 2, pp. 253–263.
98. Marsha A., Widmayer (2010),“Increased intracranial pressure is associated with elevated cerebrospinal fluid ADH levels in closed-head injury”, *Neurological Research* 32(10), pp. 1021-1026.
99. Marmarou C.R., Liang X., Abidi N. H et al. (2014), “Selective vasopressin-1a receptor antagonist prevents brain edema, reduces astrocytic cell swelling and GFAP, V1aR and AQP4 expression after focal traumatic brain injury”, *Brain Res* 1581, pp. 89-102.
100. Mark J., Hannon J., Thompson (2016), “Vasopressin, Diabetes Insipidus, and the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis”, *Endocrinology: Adult and Pediatric*, Elsevier Saunders 1, pp.289-311.
101. Mitra J., Khosrou N. (2005), “Plasma glucose level in trauma patients based on location”, *Canadien Journal of Anesthesia* 52, pp.120.

102. Muglia (2004), "Disorders of Water Balance: Diabetes Insipidus and SIADH", *Division of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, Washington University School of Medicine.
103. Moro N., Kataya., Igarashi T. et al. (2007), "Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: incidence, mechanism, and response to sodium supplementation or retention therapy with hydrocortisone", *Surg Neurol* 68(4), pp. 387-393.
104. Milton J Klein (2009), "Post Head Injury Endocrine Complications", *Consulting Psychiatrist*, Heritage Valley Health System-Sewickley Hospital and Ohio Valley General Hospital Contributor Information and Disclosures, Jan 5.
105. Navdeep., Vikas R., Yashbir D et al. (2012), "Factors predicting outcome in patients with severe head injury: Multivariate analysis", *The Indian Journal of Neurotrauma* 9(1), pp.45-48.
106. Nickel C. H. (2012), "The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department", *BMC Med* 10, pp.7.
107. Palmer B. (2003), "Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW", *Trends Endocrinol Metab* 14(4), pp. 182-187.
108. Pascale C. (2006), "Traumatic brain injury results in a concomitant increase in neocortical expression of vasopressin and its V1a receptor" *J Physiol Pharmacol* 57 Suppl 11, pp.161-167.
109. Petra C. (2001), "Acute symptomatic hyponatremia and cerebral salt wasting after head injury: An important clinical entity", *J Pediatr Surg* 36, pp.1094-1097.
110. Pedro D (2004), "Cerebral energy metabolism during transient hyperglycemia in patients with severe brain trauma", *Medicin*, vol 29(4), pp. 544-550.
111. Powner D. (2006), "Endocrine failure after traumatic brain injury in adults", *Neurocrit Care* 5(1), pp. 61-70.
112. Qureshi A., Suri M. F., Sung G. Y. et al. (2002), "Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage", *Neurosurgery* 50(4), pp. 749-755.

113. Randall M., Chesnut., Jamshid Ghajar., Andrew I.R., Maas et al. (2009), “Early Indicators of prognosis in severe traumatic brain injury”, *Journal of Neurotrauma* 17(6- 7), pp.555-558.
114. Rauen K., Trabold R., Brem C. et al. (2013), “Arginine vasopressin V1a receptor -deficient mice have reduced brain edema and secondary brain damage following traumatic brain injury”, *JNeurotrauma* 30(16), pp. 1442-1448.
115. Rovlias A., Kotsou S. (2001), “The blood leukocyte count and its prognostic significance in severe head injury”, *Surg Neurol.* Apr; 55(4), pp.190-6.
116. Saramma P., Menon R., Srivastava A. et al. (2013), “Hyponatremia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Implications and outcomes”, *J Neurosci Rural Pract* 4(1): 24–28.
117. Sherlock M., O'Sullivan E., Agha A. et al. (2009), “Incidence and pathophysiology of severe hyponatremia in neurosurgical patients”, *Postgrad Med J* 85(1002), pp. 171-175.
118. Smrcka M., Bratisl Lek Listy. (2007), “The effect of head injury upon the immune system”, *Department of Neurosurgery, University Hospital Brno*, 108 (3), pp.144-148.
119. Sylvia Bele (2014), “Vasopressin Increases Cerebral Perfusion Pressure but not Cerebral Blood Flow in Neurosurgical Patients with Catecholamine - Refractory Hypotension: A Preliminary Evaluation Using the Non-Invasive Quantix ND in Comparison to the Literature”, *Journal of Anesthesia & Critical Care* 1(3), pp. 00017.
120. Szmydynger - Chodobska, J., Chung, I. Kozniewska, E. (2004), “Increased expression of vasopressin V1a receptors after traumatic brain injury”, *J Neurotrauma* 21(8), pp. 1090 -1102.
121. Szmydynger - Chodobska, J., Strazielle N., Zink B. J. (2009), “The role of the choroid plexus in neutrophil invasion after traumatic brain injury”, *J Cereb Blood Flow Metab* 29(9), pp. 1503-1516.

122. Szmydynger - Chodobska, J., Fox L. M., Lynch K. M. (2010), "Vasopressin amplifies the production of proinflammatory mediators in traumatic brain injury", *J Neurotrauma* 27(8), pp. 1449-1461.
123. Szmydynger - Chodobska J., Zink B. J., Chodobski A. (2011), "Multiple sites of vasopressin synthesis in the injured brain", *J Cereb Blood Flow Metab* 31(1), pp. 47-51.
124. Szmydynger-Chodobska J., Gandy J. R., Varone A. (2013), "Synergistic interactions between cytokines and ADH at the blood - CSF barrier result in increased chemokine production and augmented influx of leukocytes after brain injury", *Plos one* 8(11), pp.79328.
125. Tanriverdi F., Ulutabanca H., Unluhizarci K., et al. (2007), "Pituitary functions in the acute phase of traumatic brain injury: are they related to severity of the injury or mortality", *Apr*; 21(4), pp.433-9127.
126. Teasdale E. (1984), "CT scan in severe diffuse head injury: physiological and clinical correlations", *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47(6), pp. 600-603.
127. Trabold R. (2008), "Role of vasopressin V(1a) and V2 receptors for the development of secondary brain damage after traumatic brain injury in mice", *J Neurotrauma* 25(12), pp.1459-1465.
128. Tsagarakis S., Tzanela M., Dimopoulou I. (2005), "Diabetes insipidus, secondary hypoadrenalism and hypothyroidism after traumatic brain injury: clinical implications", *Pituitary* 8(3-4), pp. 251-254.
129. Vakili A., Kataoka H., Plesnila N. (2005), "Role of arginine vasopressin V1 and V2 receptors for brain damage after transient focal cerebral ischemia", *J Cereb Blood Flow Metab* 25(8), pp. 1012-1019.
130. Van Haren R. M., Thorson C. M., Ogilvie M. P. et al. (2013), "Vasopressin for cerebral perfusion pressure management in patients with severe traumatic brain injury: preliminary results of a randomized controlled trial", *J Trauma Acute Care Surg* 75(6), pp. 1024-1030.

131. Velez J. C., (2010), "Intravenous conivaptan for the treatment of hyponatraemia caused by the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in hospitalized patients: a single-centre experience", *Nephrol Dial Transplant* 25(5), pp. 1524-1531.
132. Verbalis G., Goldsmith S., Greenberg A., et al. (2007), "Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations", *Am J Med* 120(11 Suppl 1), pp. S1-21.
133. Vrsajkov V. (2012), "Clinical and predictive significance of hyponatremia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage", *Balkan Med J* 29(3), pp. 243-246.
134. Whalen M. J., Carlos T. M., Dixon C. E. et al. (2000), "Reduced brain edema after traumatic brain injury in mice deficient in P-selectin and intercellular adhesion molecule-1", *J Leukoc Biol* 67(2), pp. 160-168.
135. Westermann I., Dunser M. W., Haas T. et al. (2007), "Endogenous vasopressin and copeptin response in multiple trauma patients", *Shock* 28(6), pp. 644-649.
136. Westphal M., Ertmer C. (2008), "Vasopressin in critical illness: sometimes even old players leave a lot to discover", *Best Pract Res Clinical Anaesthesiology* 22(2), pp.7- 9.
137. Wilkinson C. W., Pagulayan K. F., Petrie E. C. et al. (2012), "High prevalence of chronic pituitary and target-organ hormone abnormalities after blast-related mild traumatic brain injury", *Front Neurol* 3, pp. 11.
138. Wu X., Zhou X., Gao., L. et al. (2016), "Diagnosis and Management of Combined Central Diabetes Insipidus and Cerebral Salt Wasting Syndrome After Traumatic Brain Injury", *World Neurosurg* 88, pp.483-487.
139. Xu M., Su W., Huang W. et al. (2007), "Effect of ADH on brain edema following traumatic brain injury", *Chin J Traumatol* 10(2), pp.90-93.
140. Xiaofeng Meng and Baozhong Shi. (2015), "Traumatic brain injury patients with a Glasgow coma scale score, cerebral edema, and/or a basal skull fracture are more susceptible to developing hyponatremia", *J Neurosurg Anesthesiol*, 00:000–000.

141. Yang Y., Huang W., Lu X et al. (2002), “Early changes of endothelin, nitric oxide and arginine-vasopressin in patients with acute cerebral injury”, *Chin J Traumatol* 5(5), pp. 259-262.
142. Yendamuri et al. (2004), “Admission hyperglycemia as a prognostic indicator in Trauma”, *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care*: (55), pp. 33–38.
143. Yi-Chun Chou., Tzu-Yuang Wang., Li-Wei Chou. (2012), “Diabetes insipidus and traumatic brain injury”, *Diabetes Insipidus*, K. Kamoi, InTech, 2, pp. 953 – 978.
144. Yumoto (2015), “Prevalence, Risk Factors, and short-term Consequences of Traumatic Brain Injury - associated hyponatremia”, *Acta med Okayama*, vol 69, 4, pp.213- 218.
145. Yuan Z. H., Zhu J.Y., Huang W. D et al. (2010), “Early change of plasma and cerebrospinal fluid arginine vasopressin in traumatic subarachnoid hemorrhage”, *Chin J Traumatol* 13(1), pp. 42-45.
146. Zhang W., Li S., Visocchi et al. (2010), “Clinical analysis of hyponatremia in acute craniocerebral injury”, *J Emerg Med* 39(2), pp. 151-157.

TIẾNG PHÁP

147. Audibert G., Hoch J., Baumann A et al. (2012), “Désordres hydro - électrolytiques des agressions cérébrales: mécanismes et traitements”, *Ann Fr. Anesth Réanim* 31(6), pp.109-115.
148. Nouvelles recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation SFAR (2016), *Prise en charge des traumatismes crâniens graves à la phase précoce (24 premières heures)*.
149. Orban, C. Ichai (2008), “Dysnatrémies”, Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Les Essentiels, pp. 431-450.

PHỤ LỤC

PHIẾU NGHIÊN CỨU

NHÓM BỆNH

I. PHẦN HÀNH CHÍNH

Họ tên bệnh nhân: Tuổi : Giới :

Địa chỉ:

Nghề nghiệp:

Ngày vào viện:

Số nhập viện:

Thời gian từ lúc chấn thương đến khi nhập viện (giờ):

II. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

1. Nguyên nhân chấn thương:

Tai nạn giao thông : Tai nạn lao động : Tai nạn sinh hoạt :

2. Điểm Glasgow:

3. Điểm Marshall:

4. Dấu thần kinh khu trú:

- Liệt hay yếu nửa người: Có : Không :

- Dẫn đồng tử: Có : Không :

5. Các dấu hiệu sinh tồn:

- Mạch : Huyết áp : Nhiệt : Tần số thở :

6. Áp lực tĩnh mạch trung ương (cm H₂O)

7. Nước tiểu (ml/giờ) :

8. Đánh giá ngày thứ 3 (72 giờ) :

Chuyển dịch : Có : Không :

Thở máy : Có : Không :

9. Số ngày điều trị tại khu hồi sức:

III. ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG

1. Chụp cắt lớp vi tính sọ não:

- Xuất huyết :

Máu tụ ngoài màng cứng :

PHIẾU NGHIÊN CỨU
NHÓM CHỨNG

I. PHẦN HÀNH CHÍNH

1. Họ tên bệnh nhân:
2. Tuổi :
3. Giới :
4. Địa chỉ:
5. Nghề nghiệp:
6. Ngày khám:

II. CẬN LÂM SÀNG

- Xét nghiệm máu

1. ADH huyết thanh (pg/ml)
2. Glucose máu (mmol/l)
3. Urea (mmol/l)
4. Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)
5. Điện giải đồ (mmo/l)

Na⁺ :

K⁺ :

Ca²⁺ :

- Xét nghiệm khác :

1. Cortisol máu (nmol/l)
2. TSH ($\mu\text{IU/ml}$)
3. fT4 (pmol/l)

Huế, ngày.....tháng.....năm

Người lập bảng

Ngô Dũng

DANH SÁCH NHÓM BỆNH

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới tính	Địa chỉ	Ngày vào viện	Số vào viện
1	Nguyễn Phước A	29	Nam	Hướng Hóa, Quảng Trị	10/08/2012	157874 GMHS
2	Lê Thị Â	60	Nữ	Thị Xã Quảng Trị	18/07/2012	151874 GMHS
3	Dương Văn B	31	Nam	Quảng Ninh, Quảng Bình	10/10/2012	173791 HSCC
4	Nguyễn Văn B	46	Nam	An Tây, TP Huế	18/10/2012	176373 HSCC
5	Nguyễn Văn C	19	Nam	Lệ Thủy, Quảng Bình	08/07/2013	1350871 NTK
6	Hoàng Đình C	61	Nam	Lệ Thủy, Quảng Bình	29/03/2013	1321904 NTK
7	Nguyễn Thị Cửu C	60	Nữ	Quảng Trạch, Quảng Bình	31/03/2013	132266 GMHS
8	Trần Việt D	51	Nam	Lệ Thủy, Quảng Bình	09/08/2012	157865 GMHS
9	Trương Quang Đ	20	Nam	Vĩnh Linh, Quảng Trị	20/09/2013	168421 GMHS
10	Nguyễn Văn Đ	22	Nam	Phú Vang, TT Huế	18/10/2012	176067 GMHS
11	Nguyễn Văn Đ	46	Nam	Hương Thủy, Huế	23/6/2012	145151 HSCC
12	Nguyễn Hữu Đ	51	Nam	Thị Xã Quảng Trị	07/11/2012	181899 HSCC
13	Lê Quang Đ	64	Nam	Cam Lộ, Quảng Trị	01/03/2013	1314524 HSCC
14	Trương Thanh Gi	19	Nam	Quảng Ninh, Quảng Bình	09/06/2013	1341559 HSCC
15	Nguyễn Văn H	59	Nam	Hương Trà, TT Huế	24/12/2012	194555 HSCC
16	Trần Thị H	49	Nữ	Gio Linh, Quảng Trị	22/07/2012	152771 GMHS
17	Cao Thị Mỹ H	18	Nữ	Bố Trạch, Quảng Bình	11/06/2012	142002 GMHS
18	Nguyễn Việt H	41	Nam	Phú Vang, TT Huế	06/07/2012	148747 GMHS
19	Nguyễn Trung H	29	Nam	Phong Điền, Huế	18/06/2012	143469 HSCC
20	Phan Hữu H	32	Nam	TP Huế	24/09/2013	1375400 NTK
21	Dương H	41	Nam	Hương Thủy, TT Huế	20/07/2011	66244 GMHS
22	Trần Minh H	23	Nam	Phú Lộc, TT Huế	8/8/2012	157614 GMHS
23	Trần Đại H	36	Nam	Vĩnh Linh, Quảng Trị	27/05/2012	138037 HSCC
24	Hồ Thị H	52	Nữ	Cam Lộ, Quảng Trị	26/08/2013	1364022 NTK
25	Vô Văn H	41	Nam	Triệu Phong, Quảng Trị	04/09/2013	1368641 HSCC
26	Phan H	43	Nam	Hải Lăng, Quảng Trị	28/08/2012	162363 GMHS

27	Phan Văn	H	44	Nam	Triệu Phong, Quảng Trị	18/02/2013	1010830 HSCC
28	Nguyễn Xuân	H	42	Nam	Vĩnh Linh, Quảng Trị	03/10/2012	172114 GMHS
29	Phạm Văn	H	20	Nam	Phú Lộc, TT Huế	03/04/2013	1323097 HSCC
30	Nguyễn Thanh	H	34	Nam	Phú Hội, TP Huế	25/11/2012	186674 HSCC
31	Đặng Xuân	K	31	Nam	Đồng Hới, Quảng Bình	29/07/2013	1357826 HSCC
32	Đào Thúc	K	44	Nam	Gio Linh, Quảng Trị	08/08/2012	157466 GMHS
33	Nguyễn Đăng	Kh	55	Nam	Thuận Thành, Huế	24/06/2012	145265GMHS
34	Phan Văn	Kh	26	Nam	Hương Thủy, TT Huế	07/08/2012	159746 GMHS
35	Trần Thị Hương	L	22	Nữ	Hương Trà, TT Huế	21/11/2012	183873 GMHS
36	Cao	L	24	Nam	Quảng Trạch, Quảng Bình	28/07/2011	67998 HSCC
37	Nguyễn Đức	M	49	Nam	Cam Lộ, Quảng Trị	10/04/2013	1325126 HSCC
38	Nguyễn Thị Ngọc	M	46	Nữ	Trường An, Huế	15/10/2012	175084 HSCC
39	Cao Bình	M	24	Nam	Đồng Hới, Quảng Bình	02/08/2011	69119 GMHS
40	Nguyễn Văn	M	37	Nam	Phú Vang, TT Huế	05/04/2013	1323806 NTK
41	Nguyễn Văn	M	46	Nam	Phú Lộc, TT Huế	16/04/2013	1326601 HSCC
42	Trần Lợi	M	55	Nam	Phú Hiệp, Huế	21/05/2013	1336539 HSCC
43	Ngô Văn	M	57	Nam	Thuận Lộc, Huế	11/05/2013	1333683 HSCC
44	Hồ Văn	M	46	Nam	Hương Trà, TT Huế	01/09/2013	1367947 GMHS
45	Trương Thị	M	25	Nữ	Thuận An, TT Huế	16/04/2012	128253 GMHS
46	Trần Như	M	62	Nam	Hương Trà, TT Huế	26/05/2013	1337640 HSCC
47	Văn Viết	M	21	Nam	Phú Vang, TT Huế	20/06/2012	145155 HSCC
48	Nguyễn Thị Trà	M	22	Nữ	Thị Xã Quảng Trị	28/09/2012	162550 GMHS
49	Nguyễn Anh	N	24	Nam	Gio Linh, Quảng Trị	08/11/2011	92567 HSCC
50	Nguyễn Văn	N	39	Nam	Phú Vang, TT Huế	07/05/2012	132969 HSCC
51	Nguyễn Thị	Ng	58	Nữ	Từ Liêm, Hà Nội	26/04/2012	131128 HSCC
52	Trần Tú	Ng	44	Nam	Tuyên Hóa, Quảng Bình	21/06/2012	144578 GMHS
53	Lê Thanh	Ng	52	Nam	Nam Đông, TT Huế	01/03/2013	1314514 HSCC
54	Lê Thị	Ng	46	Nữ	ĐăkRong, Quảng Trị	06/11/2011	91975 HSCC
55	Nguyễn Thành	Nh	38	Nam	Phú Vang, TT Huế	30/06/2013	1343864 GMHS
56	Lê Thị Thanh	Nh	33	Nữ	Hải Lăng, Quảng Trị	19/03/2013	1319111 NTK

57	Hà Thúc Thành	Nh	19	Nam	Xuân Phú, Huế	23/05/2013	1337184 GMHS
58	Nguyễn Văn	Nh	27	Nam	Cam Lộ, Quảng Trị	29/05/2012	138456 HSCC
59	Lê	Ph	75	Nam	Kim Long, Huế	18/07/2012	150471 GMHS
60	Nguyễn Hồng	Ph	52	Nam	ĐăkRong, Quảng Trị	28/03/2013	1321640 HSCC
61	Nguyễn Hồ Tây	Ph	29	Nữ	Vĩnh Linh, Quảng Trị	09/08/2013	1361028 HSCC
62	Nguyễn Khoa	Q	42	Nam	Phong Điền, TT Huế	21/06/2013	1345673 HSCC
63	Nguyễn Tiến	Q	21	Nam	Vĩnh Linh, Quảng Trị	25/07/2013	1356524 HSCC
64	Lê	Q	58	Nam	Hương Trà, TT Huế	21/03/2013	1319928 NTK
65	Hoàng Văn	Q	43	Nam	Cam Lộ, Quảng Trị	23/04/2012	130249 HSCC
66	Nguyễn Thị	Q	24	Nữ	Hương Trà, TT Huế	09/09/2013	1370634 HSCC
67	Trần Văn	S	53	Nam	Tuyên Hóa, Quảng Bình	01/06/2013	1339344 NTK
68	Nguyễn Thị Hương	S	52	Nữ	Phú Lộc, TT Huế	06/07/2012	148724 HSCC
69	Trịnh Cảnh Thanh	S	48	Nam	Vỹ Dạ, Huế	10/04/2013	126618 GMHS
70	Hà Nam	S	20	Nam	Phường Đức, TT Huế	06/04/2013	1324086 NTK
71	Nguyễn	T	20	Nam	Phú Vang, TT Huế	20/09/2013	170362 HSCC
72	Trần Thanh	T	20	Nam	Phú Vang, TT Huế	14/06/2013	1343560 HSCC
73	Hoàng Văn	T	21	Nam	Tuyên Hóa, Quảng Bình	12/07/2011	64161 GMHS
74	Phạm Trung	T	21	Nam	Phong Điền, TT Huế	04/06/2012	140252 GMHS
75	Nguyễn Khắc	T	36	Nam	Hướng Hóa, Quảng Trị	12/05/2013	1333706 HSCC
76	Hoàng Thị	T	54	Nữ	Cam Lộ, Quảng Trị	14/04/2013	1326178 NTK
77	Phan Ngọc	T	28	Nam	TP Vinh, Nghệ An	10/04/2012	126615 HSCC
78	Đặng	T	71	Nam	Hương Trà, TT Huế	04/03/2013	1314843 HSCC
79	Trần Xuân	T	19	Nam	Hương Trà, TT Huế	15/07/2013	1344564 HSCC
80	Lê Thị Lệ	T	50	Nữ	Hương Trà, TT Huế	10/07/2013	1351812 HSCC
81	Cao Việt	T	34	Nam	Bố Trạch, Quảng Bình	24/12/2012	194591 HSCC
82	Nguyễn Thanh	T	56	Nam	Cam Lộ, Quảng Trị	14/03/2013	1317709 HSCC
83	Bùi Văn	T	41	Nam	Trường An, Huế	22/04/2013	1328400 NTK
84	Nguyễn Trương	Th	27	Nam	Quảng Ninh, Quảng Bình	28/07/2011	67994 HSCC
85	Cao Văn	Th	50	Nam	Hương Trà, TT Huế	15/06/2013	1343778 HSCC
86	Trần Hải	Th	24	Nam	Hướng Hóa, Quảng Trị	05/03/2013	1315486 HSCC

87	Nguyễn Đức	Th	49	Nam	Gio Linh, Quảng Trị	31/07/2012	155270 GMHS
88	Đình Thế	Th	57	Nam	Lệ Thủy, Quảng Bình	11/07/2013	1352044 HSCC
89	Nguyễn Trung	Th	27	Nam	Đồng Hới, Quảng Bình	02/04/2013	1323071 HSCC
90	Lê Văn	Th	21	Nam	Hương Trà, TT Huế	26/6/2013	1347136 HSCC
91	Hoàng Thạch	Th	18	Nam	Bố Trạch, Quảng Bình	15/05/2012	135171 HSCC
92	Nguyễn Trọng	Th	30	Nam	Lệ Thủy, Quảng Bình	30/06/2013	1348225 HSCC
93	Nguyễn Phúc	Th	37	Nam	Hải Lăng, Quảng Trị	18/07/2013	1354317 HSCC
94	Hồ Thị	Th	18	Nữ	Hải Lăng, Quảng Trị	08/06/2012	141160 HSCC
95	Đoàn Xuân	Th	25	Nam	Quảng Điền, TT Huế	14/07/2013	1352645 HSCC
96	Nguyễn Công	Th	43	Nam	Gio Linh, Quảng Trị	07/09/2013	1369931 HSCC
97	Mai Anh	Th	26	Nữ	Phong Điền, TT Huế	13/01/2014	1408694 HSCC
98	Hồ Phi	Tr	47	Nam	Phong Điền, TT Huế	05/04/2013	1329710 HSCC
99	Lê Việt	Tr	24	Nam	Phong Điền, TT Huế	01/08/2013	1358331 HSCC
100	Nguyễn Đình	Tr	40	Nam	Quảng Trạch, Quảng Bình	30/05/2013	1338752 GMHS
101	Trần Ngọc	V	70	Nam	Nam Đông, TT Huế	26/06/2013	1348105 GMHS
102	Nguyễn Tất	V	51	Nam	Vĩnh Linh, Quảng Trị	15/05/2012	135258 HSCC
103	Trần Quốc	V	60	Nam	Hương Trà, TT Huế	29/04/2013	1327771 NTK
104	Nguyễn Xuân	V	62	Nam	Quảng Trạch, Quảng Bình	31/07/2012	155446 GMHS
105	Hoàng Minh	V	54	Nam	Quảng Trạch, Quảng Bình	10/04/2013	1325120 HSCC

Huế, ngày tháng năm 2018

Xác nhận của khoa

Xác nhận của BVTW Huế

Nghiên cứu sinh

Ngô Dũng

DANH SÁCH NHÓM CHÚNG

STT	Họ và tên		Tuổi	Giới tính	Địa chỉ
1	Nguyễn Hữu	A	42	Nam	Tam Kỳ, Quảng Nam
2	Nguyễn	A	65	Nam	Thuận Lộc, Huế
3	Phan Cảnh Tuấn	A	46	Nam	Quảng Điền, TT Huế
4	Lê Đức	A	59	Nam	Hương Trà, TT Huế
5	Phan Văn	A	63	Nam	Bồ Trạch, Quảng Bình
6	Trần Quốc	B	56	Nam	Phước Vĩnh, Huế
7	Trần	C	23	Nam	Đông Hà, Quảng Trị
8	Mai Xuân	C	38	Nam	An Cựu, Huế
9	Hoàng Đình	C	28	Nam	Phú Cát, Huế
10	Trần Văn	Ch	18	Nam	Kim Long, Huế
11	Nguyễn Thị Đông	Ch	29	Nữ	Phú Vang, TT Huế
12	Phan	Ch	61	Nam	Quảng Điền, TT Huế
13	Lê	Ch	39	Nam	Phước Vĩnh, Huế
14	Phạm Văn	D	26	Nam	Phú Hội, Huế
15	Trần Thị Ngọc	D	66	Nữ	Phú Hiệp, Huế
16	Ngô Thị	D	42	Nữ	Thuận Hòa, Huế
17	Cao	D	27	Nam	Triệu Phong, Quảng Trị
18	Ngô	D	40	Nam	An Cựu, Huế
19	Hồ	D	49	Nam	Hương Hóa, Quảng Trị
20	Nguyễn Khắc	D	41	Nam	An Đông, Huế
21	Phạm Minh	Đ	25	Nam	Phú Lộc, TT Huế
22	Nguyễn Ngọc	Đ	32	Nam	Quảng Điền, TT Huế
23	Lê Văn	Đ	41	Nam	Phú Vang, TT Huế
24	Nguyễn Văn	Đ	22	Nam	Tur Nghĩa, Quảng Ngãi
25	Phan	Gi	60	Nam	Quảng Điền, TT Huế

26	Võ Thị Hồng	H	46	Nữ	Thuận Thành, Huế
27	Lê Thị	H	43	Nữ	Tây Lộc, Huế
28	Nguyễn Thị Thu	H	47	Nữ	Phong Điền, TT Huế
29	Lương Ngọc	H	22	Nam	An Cựu, Huế
30	Phan Ngọc	H	46	Nam	Phú Hiệp, Huế
31	Đoàn Thị Lệ	H	39	Nữ	Bùi Thị Xuân, Huế
32	Hồ Công	H	40	Nam	Vĩnh Linh, Quảng Trị
33	Trần Bá	H	19	Nam	Thuận Hòa, Huế
34	Ngô Bảo	H	19	Nam	Lê Thủy, Quảng Bình
35	Phan	H	42	Nam	Phước Vĩnh, Huế
36	Phan Gia	H	22	Nam	TP Vinh, Nghệ An
37	Lê	H	61	Nam	Triệu Phong, Quảng Trị
38	Hoàng Thanh	H	32	Nam	Quảng Ninh, Quảng Bình
39	Nguyễn Trung	H	62	Nam	Hải Lăng, Quảng Trị
40	Võ Sỹ	H	24	Nam	Tuyên Hóa, Quảng Bình
41	Nguyễn Đình	H	37	Nam	Hương Thủy, TT Huế
42	Phan Gia	H	22	Nam	Phong Điền, TT Huế
43	Nguyễn Lương	Kh	28	Nam	Nguyễn Sinh Cung, Huế
44	Nguyễn Đắc	Kh	35	Nam	Liên Chiêu, Đà Nẵng
45	Trần Ngọc	Kh	46	Nam	Tam Kỳ, Quảng Nam
46	Đoàn Đại	L	34	Nam	Phú Vang, TT Huế
47	Dương Xuân	L	31	Nam	Quảng Lợi, Quảng Điền
48	Nguyễn Thị	L	55	Nữ	Can Lộc, Hà Tĩnh
49	Trần Thanh	L	22	Nam	Phú Lộc, TT Huế
50	Nguyễn Văn	L	45	Nam	Quảng Điền, TT Huế
51	Nguyễn Thành	L	20	Nam	Quảng Điền, TT Huế
52	Đinh Thị Việt	M	47	Nữ	Nguyễn Trục, Huế
53	Lê	M	41	Nam	Phú Vang, TT Huế

54	Nguyễn Thị	M	54	Nữ	TP Vinh, Nghệ An
55	Bùi Thị	M	48	Nữ	Hương Thủy, TT Huế
56	Châu Thị Hoài	M	31	Nữ	Đình Công Tráng, Huế
57	Dương Văn	M	21	Nam	Phú Vang, TT Huế
58	Hoàng Thị	M	55	Nữ	Quảng Điền, TT Huế
59	Trần Đình	M	51	Nam	Quảng Điền, TT Huế
60	Trần Quốc	N	25	Nam	Quảng Điền, TT Huế
61	Nguyễn Văn	N	31	Nam	Phú Lộc, TT Huế
62	Thái Hoài	N	51	Nam	Quảng Ninh, Quảng Bình
63	Ngô Thị	N	61	Nữ	Quảng Điền, TT Huế
64	Đình Quốc	Ng	25	Nam	Quảng Điền, TT Huế
65	Trần Đăng	Ng	31	Nam	Phú Vang, TT Huế
66	Phan Gia	Ng	41	Nam	An Tây, Huế
67	Đình Thị	Nh	41	Nữ	Thủy Xuân, Huế
68	Phan Ngọc	Ph	54	Nữ	Phú Vang, TT Huế
69	Huỳnh	Ph	28	Nam	Đào Duy Anh, Huế
70	Lê Quốc	Ph	45	Nam	Hương Thủy, TT Huế
71	Võ Quang	Ph	62	Nam	Đồng Hới, Quảng Bình
72	Đặng	Ph	33	Nam	Tuyên Hóa, Quảng Bình
73	Phan Thanh	Ph	39	Nam	Quảng Điền, TT Huế
74	Trần Hữu	Ph	43	Nam	Đồng Hới, Quảng Bình
75	Nguyễn Văn	Ph	34	Nam	Hương Thủy, TT Huế
76	Huỳnh Quốc	Ph	18	Nam	Tây Lộc, Huế
77	Phan Văn	Ph	39	Nam	Hải Lăng, Quảng Trị
78	Trần Anh	Q	41	Nam	A Lưới, TT Huế
79	Trần Văn	Q	21	Nam	Phong Điền, TT Huế
80	Phan Thị Như	Q	32	Nữ	Phú Vang, TT Huế
81	Nguyễn Văn	R	21	Nam	Thuận Thành, Huế

82	Trần Thị	S	41	Nữ	Phú Hiệp, Huế
83	Nguyễn Minh	S	51	Nam	Phú Lộc, TT Huế
84	Lê Thanh	S	43	Nam	Quảng Điền, TT Huế
85	Lê Văn	T	42	Nam	Thuận Hòa, Huế
86	Nguyễn Thanh	T	24	Nam	Phú Lộc, TT Huế
87	Dương Phước	T	32	Nam	Can Lộc, Hà Tĩnh
88	Lê Thị Nữ	T	29	Nữ	Phú Lộc, TT Huế
89	Lê Văn	T	29	Nam	Phú Lộc, TT Huế
90	Lê Ngọc	T	36	Nam	Đồng Hới, Quảng Bình
91	Lê Văn	T	21	Nam	Tây Lộc, Huế
92	Sử Kim	T	49	Nam	Phong Điền, TT Huế
93	Trần Văn	T	81	Nam	Phong Điền, TT Huế
94	Phan	T	34	Nam	Hương Thủy, TT Huế
95	Nguyễn	T	21	Nam	Phú Lộc, TT Huế
96	Đặng Thị	Th	27	Nữ	Quảng Điền, TT Huế
97	Lê Duy Bích	Th	46	Nữ	Phú Lộc, TT Huế
98	Hoàng Minh	Th	28	Nam	Phú Lộc, TT Huế
99	Nguyễn Văn	Th	23	Nam	Phú Vang, TT Huế
100	Phan Văn	Th	34	Nam	TP Vinh, Nghệ An
101	Nguyễn Đình	Th	26	Nam	TP Vinh, Nghệ An
102	Trần Tiến	Th	46	Nam	Tuy Hòa, Quy Nhơn
103	Nguyễn Thị Nhị	Th	39	Nữ	Trần Phú, Huế
104	Ngô Văn	Th	22	Nam	Bình Điền, TT Huế
105	Bùi Văn	Th	26	Nam	Hải Lăng, Quảng Trị
106	Trần Hữu	Th	30	Nam	Phú Lộc, TT Huế
107	Nguyễn	Th	51	Nam	Hương Thủy, TT Huế
108	Nguyễn	Tr	45	Nam	Hương Thủy, TT Huế
109	Lê Anh	V	47	Nam	Đồng Hới, Quảng Bình

110	Phạm	V	39	Nam	Đồng Hới, Quảng Bình
111	Nguyễn Dư	V	28	Nam	A Lưới, TT Huế
112	Lê Lương	V	25	Nam	Quảng Điền, TT Huế
113	Nguyễn	V	41	Nam	Quảng Điền, TT Huế
114	Nguyễn Văn	V	49	Nam	Phú Lộc, TT Huế
115	Trần Thị Hương	X	37	Nữ	Thái Phiên, Huế
116	Hoàng	X	51	Nam	Phú Hội, Huế

Xác nhận của khoa

Xác nhận của BVTW Huế

Nghiên cứu sinh

Ngô Dũng

PHỤ LỤC HÌNH ẢNH



Máy EVOLIS Twin Plus – BIO RAD dùng định lượng ADH



Máy AU 640 Olympus dùng định lượng glucose máu



Máy Premie 9102 dùng định lượng HbA1C



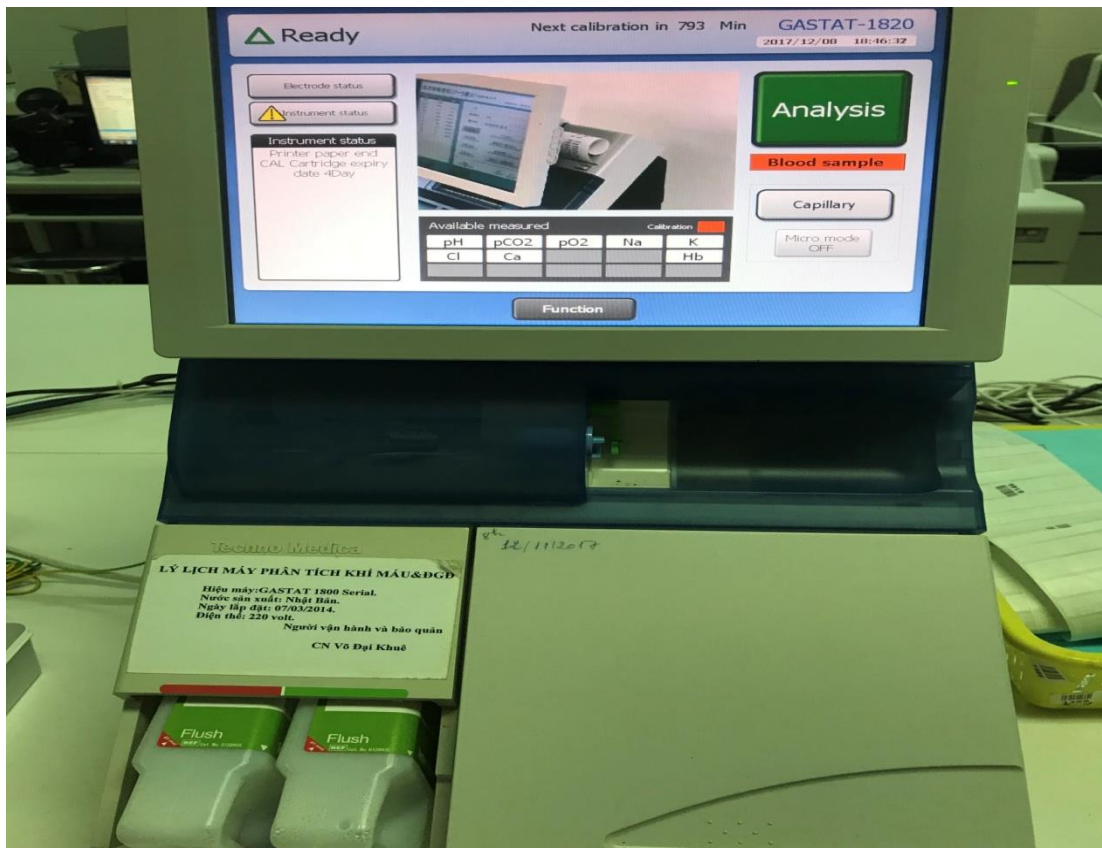
Máy Immulite 2000 dùng định lượng xét nghiệm IL6



Máy DX 8000 xét nghiệm miễn dịch



Máy cobas 8000 xét nghiệm sinh hóa miễn dịch



Máy Gastat – 1820 định lượng khí máu