

1

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**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2018

Công trình được hoàn thành tại :

ĐẠI HỌC HUẾ – TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

Người hướng dẫn khoa học :

- 1. PGS.TS NGUYỄN THỊ NHẬN**
- 2. GS.TS HOÀNG KHÁNH**

Phản biện 1 :

Phản biện 2 :

Phản biện 3 :

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế

Vào lúc :..... giờ.....ngày.....tháng.....năm....

Có thể tìm hiểu luận án tại :

- Thư viện quốc gia
- Trung tâm học liệu - Đại học Huế
- Thư viện trường Đại học Y Dược Huế

MỞ ĐẦU

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. 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.

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. 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.

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. 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. 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.*

Những đóng góp mới của luận án

Là luận án đầu tiên ở Việt nam định lượng nồng độ ADH huyết thanh ở 2 thời điểm khi vào viện và ngày thứ 3, phối hợp thang điểm Glasgow, điểm Marshall cùng với các xét nghiệm máu cơ bản để đưa ra phương trình đa biến giúp tiên lượng trong chấn thương sọ não.

Bố cục của luận án

Luận án có 121 trang gồm các phần sau:

Đặt vấn đề	2 trang
Chương 1. Tổng quan tài liệu	31 trang
Chương 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu	21 trang
Chương 3. Kết quả nghiên cứu	30 trang
Chương 4. Bàn luận	34 trang
Kết luận	2 trang
Kiến nghị	1 trang

Luận án có 36 bảng, 12 hình, 16 biểu đồ, 3 sơ đồ

Tài liệu tham khảo: 149 (31 tiếng Việt, 115 tiếng Anh, 3 tiếng Pháp)

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. 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.

1.1.2. Điểm Glasgow và điểm Marshall trong CTSN kín

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. 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.

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, di lệch đường giữa.

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

1.1.4.1. Natri máu trong chấn thương sọ não

Tổn thương thần kinh vĩnh viễn có thể xảy ra nếu hạ natri máu nặng và kéo dài. Sự rối loạn tăng hay giảm 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

1.4.1.2. Nồng độ glucose máu trong CTSN

Tăng glucose máu sẽ chuyển hóa theo đường kỵ khí, sự thoái biến kỵ khí kéo dài làm gia tăng nhiễm toan lactic ở tổ chức não. 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.

1.4.1.3. Bạch cầu máu trong chấn thương sọ não

Trong CTSN thiếu máu tổ chức não xảy ra làm sản sinh ra cytokin và chemokin 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. Chemokin 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.

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, làm phù não lan rộng và khi bệnh nhân thiếu oxy phối hợp thêm với các yếu tố nặng khác 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.

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

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. Nếu di lệch đường giữa lớn hơn 5mm 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.

1.2. Tổng quan về ADH huyết thanh

1.2.1. Nguồn gốc và cấu trúc ADH

ADH là một hormon thù sau tuyến yên có tác dụng 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. ADH ở người còn gọi là Arginine - Vasopressin (AVP) là một polypeptid có 9 acid amin và một cầu disulfur. 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.

1.2.2. Điều hòa bài tiết ADH

Nồng độ ADH huyết ở người bình thường chịu sự chi phối của thể tích tuần hoàn và áp lực thẩm thấu huyết thanh.

1.3. Biến đổi nồng độ ADH huyết thanh ở bệnh nhân CTSN

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

Do đặc điểm về cấu trúc giải phẫu vùng hạ đồi tuyến yên và mạch máu hình phễu nên dễ bị tổn thương. 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.

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

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. 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%, 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. 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. 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.

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.

Cintra và nhóm nghiên cứu cho thấy có sự tương quan nghịch giữa nồng độ ADH huyết thanh với nồng độ natri và áp lực thẩm thấu máu khi nghiên cứu bệnh nhân chấn thương sọ não nặng. Trong một nghiên cứu khác Cintra 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. Nghiên cứu của Huang cho thấy nồng độ ADH huyết thanh ở bệnh nhân CTSN nặng là $48,30 \pm 8,28$ pg/ml.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Nhóm bệnh

Nghiên cứu 105 bệnh nhân bị chấn thương sọ não kín nhập viện tại khoa Hồi sức Cấp cứu, khoa Gây mê Hồi sức, khoa Ngoại thần kinh tại Bệnh viện Trung ương Huế đến trước 72 giờ, được chụp cắt lớp vi tính sọ não và chẩn đoán xác định chấn thương sọ não. Được điều trị tại bệnh viện Trung ương Huế theo phác đồ từ tháng 7 năm 2011 đến tháng 1 năm 2014.

- Nhóm chứng

116 chứng là người khỏe mạnh không có bệnh lý đi kèm và các yếu tố ảnh hưởng tăng giảm nồng độ ADH huyết thanh.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu cắt ngang có theo dõi dọc và đối chứng. Bệnh nhân được đánh giá tại 3 thời điểm nghiên cứu, khi nhập viện, ngày thứ 3 CTSN và khi bệnh nhân được chuyển ra khỏi khu hồi sức tích cực.

- Cỡ mẫu

Công thức tính cỡ mẫu cho mỗi nhóm

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

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

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

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

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

2.2.4. Các biến số nghiên cứu chính: Yếu tố nặng bao gồm

- Lâm sàng: thang điểm Glasgow, tử vong trong quá trình điều trị, thở máy vào ngày thứ 3, số ngày điều trị ở hồi sức.

- Chẩn đoán hình ảnh: Cắt lớp vi tính sọ não với di lệch đường giữa, mức độ phù não, vị trí tổn thương não, thang điểm Marsahall.

- Xét nghiệm máu: Natri máu, glucose máu, ure, creatinin, khí máu động mạch SaO₂, PaCO₂.

2.2.4.1. Đánh giá độ nặng bằng thang điểm

- 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.

-Đánh giá mức độ tổn thương sọ não theo điểm Marshall

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

2.2.4.2. Một số hình ảnh cơ bản 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: tăng đậm độ trong nhu mô não.

Hình ảnh phù não: trong nghiên cứu phân 2 loại phù não hay không phù não.

Cấu trúc đường giữa di lệch 3 mức:

≤ 5 mm, 5 – 10 mm và > 10 mm

2.2.4.3. Xét nghiệm máu

- Điện giải đồ, glucose, ure, creatinin, công thức máu, khí máu động mạch SaO₂, PaCO₂

2.2.4.4. Định lượng ADH huyết thanh

- Bệnh nhân định lượng ADH1 khi vào viện và ADH3 vào ngày thứ 3 của CTSN

- Định lượng ADH huyết thanh theo kỹ thuật ELISA 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.

2.2.5. Xác định điểm cắt và phương trình dự báo tiên lượng

- Điểm cắt tăng, giảm ADH huyết thanh: Theo $X \pm 2SD$ của nhóm chứng. Tính các giá trị $ADH > X + 2SD$, $ADH \leq X + 2SD$.

- Điểm cắt ADH huyết thanh trong chẩn đoán SIADH, phù não, tiên lượng sống còn theo kết quả từ đường cong ROC trong 2 nhóm SIADH hay không SIADH, phù não hay không phù não, tử vong hay không tử vong.

- Phương trình đa biến trong dự báo độ nặng, ngày điều trị hồi sức, tiên lượng tử vong theo SPSS 16.0

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Dữ liệu được xử lý qua phần mềm SPSS 16.0

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Không có sự khác biệt về tuổi và các nhóm tuổi giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. Nhóm CTSN $39,08 \pm 14,87$; chứng $38,22 \pm 13,05$ tuổi.

3.2. Một số yếu tố nặng ở nhóm nghiên cứu

Nhóm CTSN có Glasgow ≤ 8 điểm, có 41,9%

Nhóm CTSN có Glasgow > 8 điểm, có 58,1%

Điểm Marshall < 3 có 53,3%. Điểm Marshall ≥ 3 có 46,7%

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 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, $p < 0,05$.

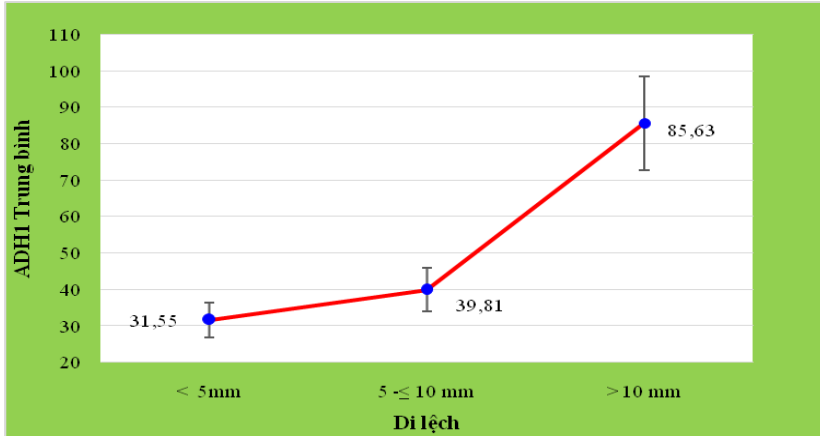
3.3. Nồng độ ADH huyết thanh trong các nhóm nghiên cứu

Nồng độ ADH huyết thanh có xu hướng giảm dần theo thời gian ở chấn thương sọ não và cao hơn so với nhóm chứng. ADH1: $39,03 \pm 34,84$ pg/ml, ADH3: $26,99 \pm 22,31$ pg/ml. ADH chứng: $8,09 \pm 3,55$ pg/ml; $p < 0,01$.

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

Tổn thương não		n (%)	Nhỏ nhất	Lớn nhất	ADH1 (X±SD)
			(pg/ml)	(pg/ml)	(pg/ml)
NMC	28 (26,67%)	1,28	102	$19,43 \pm 22,32$ (1)	
DMC, trong não	36 (34,29%)	1,80	96	$30,61 \pm 20,27$ (2)	
Phối hợp	41 (39,04%)	9,01	182	$59,80 \pm 41,04$ (3)	
Chung		1,28	182	$39,03 \pm 34,83$	
p (X ± SD)		p (1/2)<0,05; p (1/3)<0,0001;p(2/3)<0,0001			

Nồng độ ADH1 huyết thanh tăng cao dần theo các vị trí tổn thương não: NMC, DMC và trong não, tổn thương não phối hợp; $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.1. Biến đổi ADHI theo di lệch đường giữa

Nhóm có di lệch đường giữa >10 mm nồng độ ADHI huyết thanh $85,63 \pm 47,68$ pg/ml cao hơn có ý nghĩa so với nhóm di lệch ≤ 5 mm là $31,55 \pm 26,92$ pg/ml; $p < 0,05$.

Ở bệnh nhân bị chấn thương sọ não di lệch đường giữa càng nhiều thì nồng độ ADH huyết thanh tăng cao so với nhóm ít di lệch.

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

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

Điểm cắt nồng độ ADHI huyết thanh trong SIADH ở bệnh nhân CTSN nặng khi vào viện là 43,92 pg/ml.

Diện tích dưới đường cong 0,815 [KTC 95%(0,67-0,916)].

Độ nhạy 81,82 (48,2-97,7), độ đặc hiệu 78,79 (61,1-91,0).

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 50,58 ± 42,48 cao hơn Glasgow > 8 điểm 30,70 ± 25,33pg/ml.

Điểm Marshall ≥ 3 điểm 50,48 ± 40,43 cao hơn Marshall <3 điểm 29,00 ± 25,48pg/ml.

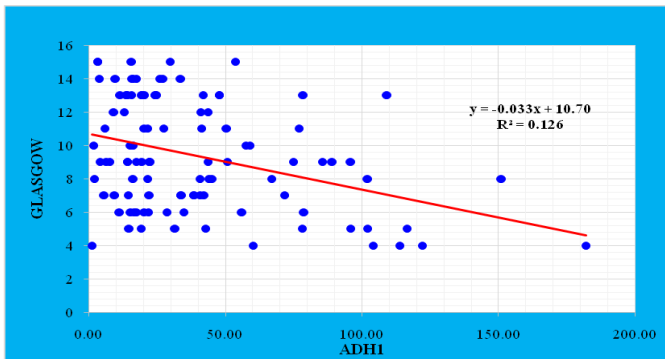
Nhóm thở máy 61,80 ± 40,67 cao hơn nhóm không thở máy 26,11 ± 22,75 pg/ml.

Nhóm di lệch đường giữa > 5mm 54,64± 43,78 cao hơn nhóm ≤ 5mm 31,55± 26,92.

Nhóm tử vong nồng độ ADH3 ở ngày thứ 3 là 45,61± 24,92 cao hơn nhóm sống sót là 24,36 ± 20,75 pg/ml. Tất cả đều có ý nghĩa thống kê p<0,05.

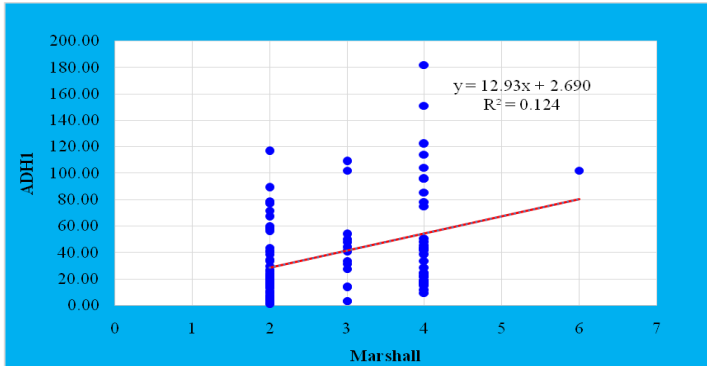
Bảng 3.22. Tương quan giữa nồng độ ADHI huyết thanh với một số yếu tố nặng ở bệnh nhân CTSN kín (n = 105)

Yếu tố nặng \ ADHI(pg/ml)	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 ($10^9/l$)	0,119	>0,05	Không tương quan
Di lệch (mm)	0,474	<0,01	$y = 0,050x + 2,242$
SaO ₂ (%)	- 0,33	<0,01	$y = - 0,062x + 95,36$
PaCO ₂ (mmHg)	0,143	>0,05	Không tương quan



Biểu đồ 3.7. Tương quan nghịch giữa ADHI huyết thanh với thang điểm Glasgow

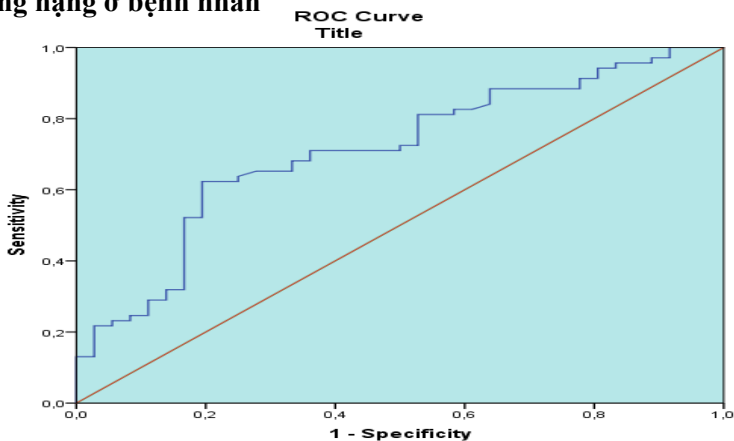
Nồng độ ADHI huyết thanh tương quan nghịch với thang điểm Glasgow phương trình hồi quy tuyến tính $y = - 0,033x + 10,70$ hệ số tương quan $r = - 0,356$; $p < 0,01$; (n=105).



Biểu đồ 3.8. Tương quan giữa ADHI với thang điểm Marshalls.

Nồng độ ADHI huyết thanh tương quan thuận với thang điểm Marshall với phương trình hồi quy tuyến tính $y = 12,933x + 2,6904$ và $r = 0,353$; $p < 0,01$; ($n = 105$).

3.5. Biến đổi nồng độ ADH huyết thanh và giá trị dự báo tiên lượng nặng ở bệnh nhân



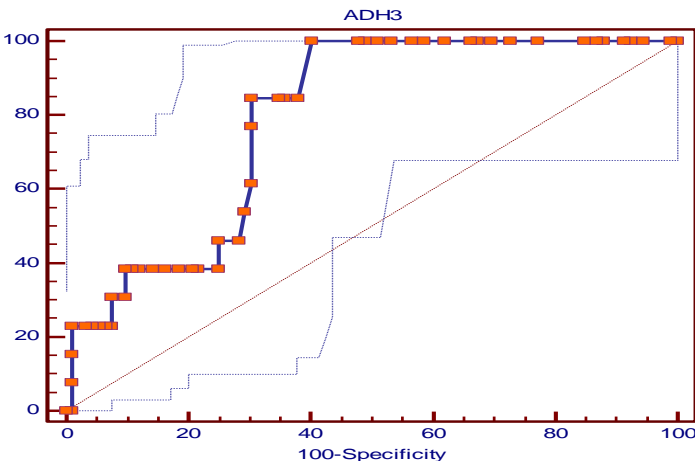
Biểu đồ 3.14. ROC nồng độ ADHI huyết thanh trong phù não

Với điểm cắt nồng độ ADHI 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; độ đặc hiệu 80,56

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

Y (Tử vong) = 15,862 - 1,177 x Glasgow + 1,975 x Marshall - 0,149x ADH1 + 0,153x ADH3. Điểm Glasgow, Marshall, ADH1, ADH3 lần lượt có OR = 0,308; 7,204; 0,862; 1,165; p < 0,05.



Biểu đồ 3.15. ROC của nồng độ ADH3 huyết thanh trong tử vong. Với điểm cắt nồng độ ADH3 22,12 pg/ml, ROC 0,79 [95% KTC (0,700 - 0,864)] giúp dự báo tiên lượng tử vong trong CTSN kín.

Bảng 3.33. 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 ($\times 10^9$)	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 (μ mol/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
PaCO ₂ (mmHg)	- 0,068	1,623	>0,05	0,934	0,842 - 1,037

Lâm sàng nặng thở máy = - 4,712 - 0,287 x Glasgow + 0,187 x Glucose + 0,183 x Bạch cầu + 0,053 x ADH1 lúc vào viện, p < 0,05.

Bảng 3.36. Phân tích đa biến diễn biến nặng theo ngày điều trị 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

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 CTSN kín

4.1.1. Điểm Glasgow và điểm Marshall

Trong nghiên cứu 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 $2,81 \pm 0,95$. Phan Hữu Hên điểm Glasgow $7,2 \pm 2,2$; điểm Marshall $4,1 \pm 1,1$. Điểm Glasgow < 9 có 73,1%; điểm Glasgow 9 - 12 có 26,9%. Điểm Marshall ≥ 3 có 69,2%.

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

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. 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. Navdeep 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.

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

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

ngiên cứu của Moro với 298 bệnh nhân CTSN có 16,8% hạ natri máu. Theo 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. 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. Nguy cơ hình thành đái tháo nhạt sau chấn thương bao gồm thang điểm Glasgow thấp, phù não và độ nặng của tổn thương.

4.1.4. Nồng độ glucose máu và độ nặng trong 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 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.

4.1.5. Bạch cầu máu và độ nặng trong CTSN

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 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 ($p < 0,01$).

4.2. Nồng độ ADH huyết thanh ở các nhóm trong nghiên cứu

4.2.1. Nồng độ ADH huyết thanh ở CTSN và nhóm chứng

Trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ ADH huyết thanh có xu hướng giảm dần theo thời gian CTSN với ADH1 huyết thanh cao hơn ADH3 huyết thanh và cao hơn so với nhóm chứng ($p < 0,05$).

Nếu chọn điểm cắt $> X+2SD$ thì có 77,1%, ADH1 huyết thanh $\leq X+2SD$ thì có 22,9%. 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 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. Trong nghiên cứu của Power tỷ lệ thiếu hụt hormon ADH huyết thanh vào khoảng 3 - 37% .

Trong nghiên cứu 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 ; $p < 0,05$. 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 ($30,91$ pg/ml $\pm 11,48$ pg/ml, $p < 0,01$) cao hơn nhóm chứng ($5,16$ 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 ($36,68$ pg/ml $\pm 12,16$ pg/ml, $p < 0,01$). Nhóm máu tụ ngoài màng cứng nồng độ ADH ($45,98$ pg/ml $\pm 13,48$ pg/ml) thấp hơn ở nhóm máu tụ dưới màng cứng ($64,12$ pg/ml $\pm 15,56$ pg/ml, $p < 0,01$).

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

Di lệch đường giữa > 10 mm có 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 ($p < 0,05$). 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. Theo Widmayer nồng độ ADH 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

4.3. Liên quan nồng độ ADH huyết thanh và một số yếu tố nặng trong CTSN kín.

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

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 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 ($p < 0,01$). Huang thấy nồng độ ADH huyết thanh của nhóm CTSN nặng Glasgow ≤ 8 điểm $68,22 \pm 49,89$ pg/ml, so với nhóm CTSN Glasgow >8 là $21,28 \pm 17,88$ pg/ml ($p < 0,05$). 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. 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 $r = - 0,356$; $p < 0,01$. Nghiên cứu của Yang bệnh nhân chấn thương sọ não cấp tính trong giai đoạn đầu ADH huyết thanh 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 so với 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. 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 ± 4,23 pg/ml, p<0,001). Nhóm CTSN nặng có ADH (58,90 pg/ml ± 18,12 pg/ml) cao hơn nhóm CTSN vừa (36,68 ± 12,16 pg/ml, p<0,01). 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. Xu M khi đánh giá nồng độ huyết thanh ADH ở những bệnh nhân bị chấn thương não cấp tính qua nghiên cứu thấy nồng độ ADH nhóm GCS >8: 38,12 ± 7,25 pg/ml và nhóm GCS ≤8: 66,61 ± 17,10 pg/ml. Nồng độ 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<0,0; nhóm GCS >8, r = 0,712, p<0,01). Bảng 3.29 nồng độ ADH1 huyết thanh ở nhóm nặng với điểm Marshall ≥3 là 50,48 ± 40,43 pg/ml cao hơn nhóm nhẹ với điểm Marshall <3 là 29,00 ± 25,48 pg/ml, p<0,05.

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. Cintra cũng cho kết quả tương tự; p<0,01.

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

Theo bảng 3.22 nồng độ ADH1 huyết thanh tương quan nghịch với SaO₂. Westermann cũng cho thấy nồng độ ADH huyết thanh tương quan nghịch với SaO₂ máu; p<0,05.

4.4. Biến đổi nồng độ ADH huyết thanh và giá trị dự báo tiên lượng nặng ở bệnh nhân CTSN

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 100%.

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, phương trình:

Y (tử vong) = $-15,862 - 1,77 \times \text{Glasgow} + 1,975 \times \text{Marshall} - 0,149 \times \text{ADH1} + 0,153 \times \text{ADH3}$; Glasgow OR= 0,308, Marshall OR= 7,204; ADH1 OR= 0,862, ADH3, OR=1,165; $p < 0,05$.

Theo 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 $p < 0,001$). 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. Saramma thấy trong xuất huyết dưới nhện nhóm có hạ natri máu thời gian điều trị ở hồi sức lâu hơn (> 6 ngày, $p < 0,05$). Y (ICU) (số ngày điều trị) = $45,019 - 0,871 \times \text{điểm Glasgow khi vào viện} - 0,076 \times \text{ADH3 huyết thanh} - 0,216 \times \text{natri máu lúc vào viện}$, $p < 0,05$.

KẾT LUẬN

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 ≤ 8 điểm, 53,3 % điểm Marshall ≥ 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, 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. 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 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 điểm Glasgow, phương trình hồi quy: $y = - 0,033x + 10,70$; $r = - 0,356$; $p < 0,01$.

- 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: $y = 12,93x + 2,684$; $r = 0,353$, $p < 0,01$.

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

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

- Nồng độ ADH1 huyết thanh tương quan nghịch với SaO₂ động mạch, phương trình hồi quy: $y = -0,062x + 95,36$ 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)** = $-15,862 - 1,77 \times \text{Glasgow} + 1,975 \times \text{Marshall} - 0,149 \times \text{ADH1} + 0,153 \times \text{ADH3}$; 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 chính xác hơn.

3. Tiếp tục nghiên cứu lâm sàng dùng thuốc ức chế ADH để điều trị phù não.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LUẬN ÁN

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.

**HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDECINE AND PHARMACY**

NGO DUNG

**STUDY ON THE VARIATION IN SERUM ADH
CONCENTRATION AND SOME SEVERE FACTORS IN
PATIENTS WITH CLOSED HEAD INJURY**

Speciality: ENDOCRINOLOGY

Code: 62.72.01.45

SYNOPSIS OF DOCTORAL DISSERTATION

HUẾ - 2018

The research was implemented at:

**HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

Supervisors:

- 1. Assoc. Prof.Dr. NGUYEN THI NHAN, MD, PhD**
- 2. Prof.Dr. HOANG KHANH, MD, PhD**

Review 1:

Review 2:

Review 3:

**The thesis will be reported at the Council to protect thesis
of Hue
University.**

At.....time.....date.....month.....

Thesis could be found in:

- 1. National Library of Vietnam**
- 2. Hue learning resource center**
- 3. Library of Hue University of Medicine and Pharmacy**

INTRODUCTION

Cranial trauma is a common emergency in resuscitation. Estimated 2.4 million people in the U.S are examined at emergency wards, hospitalized or dead due to cranial traumas. About 50% of severe cranial traumas are pervasively pained, difficultly cured and prognosticated; 45,7% die, 16.1% of survivors suffer from severe sequela.

There are a variety of reasons for fatal head injury, related directly to initial brain injury due to braincase collisions, alternatively related to disorders occurring in internal brain such as the formation of hemocele, cerebral edema, cerebral vasomotor disorder impacting the reproduction center and nervous and endocrine disorders. A shortage or a surge of some hormones in hypothalamus or pituitary gland as injured is currently published, especially ADH disorder. Recently, many have mentioned the role of serum ADH in the formation of cerebral edema and brain injury. If the amount of ADH surges, the amount of water decreases, it causes cerebral edema through water retention mechanism in cells and cerebral vasoconstriction that cause secondary brain traumas.

The reducing amount of ADH causes central diabetes insipidus, which is an essential prognostic element in cranial trauma. The increase of ADH secretion post brain injury accelerates the process of cerebral edema; in contrast, the inhibition of ADH secretion alleviates the cerebral edema after experiments on anencephalohemia, and anti-receptor ADH abates the cerebral edema on experiments. After cranial trauma, ADH secretion system is normally broken, SIADH often occurs on 33% patients. For these reasons, we conduct a study **“Study on the variation in serum ADH concentration and some severe factors in patients with closed**

head injury”, with 2 objectives:

1. Study the concentration of serum ADH and some severe factors in patients with closed head injury.

2. Examine the correlation between the variation in serum ADH concentration and some severe factors through which the validity of prognosis for patients with closed head injury will be determined.

The new contributions of the study:

The dissertation is the first one in Vietnam to determine the concentration of serum ADH at two particular times: on admission and on Day-3, co-ordinate the Glasgow scale, the Marshall scale with basic blood tests in order to bring forward the multi-variable equation from which the prognosis in head injury could benefit.

Structure of the study

The study consists of 121 pages:

Introduction	2 pages
Chapter 1. Review of the literature	31 pages
Chapter 2. Subjects and Methodology	21 pages
Chapter 3. Results	30 pages
Chapter 4. Discussion	34 pages
Conclusion	2 pages
Suggestions	1 page

The study has 36 tables, 12 figures, 16 charts, 3 diagrams

References: 149 (31 in Vietnamese, 115 in English, 3 in French)

Chapter 1. REVIEW OF THE LITERATURE

1.1 Closed head injury and some severe factors

1.1.1. Definition, epidemiology

Closed head injury is the traumatic brain injury in which dura mater remains intact and subarachnoid space does not expose to the

external environment, the traumatic force exceeding the limit of cranial endurance causes the cranial functional disorder or concrete cranial trauma. Traumatic brain injury has become more and more common, 180-250 dead or hospitalized cases, over 100.000 people in developed countries annually and it is the leading cause of deaths or disabilities in young people.

1.1.2. The Glasgow scale and the Marshall scale in closed CT

The Glasgow is most used in head injury prognosis. This scale assesses the patients' responses through opening eyes, speech, and movements; maximum of 15 points, minimum of 3 points. In addition, the examination on the image of cranial trauma shown on CT scan contributing to assess the severity is the Marshall scale. The Marshall scale is widely used, including 6 points and higher point means more severe conditions, which helps examine the hazards of intensifying the intracranial pressure and consequences in adults in head injury.

1.1.3. Brain trauma shown on CT scan of cranium

Including: cerebral edema, cerebral contusion, cerebral hemorrhage, extradural hematoma, subdural hematoma, midline shift.

1.1.4 Some severe factors causing secondary brain injuries in closed head injury:

1.1.4.1 Natremia in head injury

Permanent nerve damage can result from serious and long hyponatremia. The disorder of increase and decrease is not only related to direct clinical impact on each particular patient but also able to prognosticate death and possibilities of long-term treatment at Emergency Departments.

1.4.1.2 Glycemia levels in head injury

Hyperglycemia transforms anaerobically, long anaerobic degradation results in the increase of lactic acidosis in brain tissue. Consequently, there is a movement of water from the cellular cavity into the cells, causing the bulge cells to result in cerebral edema and cell death.

1.4.1.3. White blood cells in brain injury

In brain injury, brain anemia is responsible for the production of cytokines and chemokins that lead to inflammatory cascade activation and hence the mediators of inflammation begin to attack the cellular components. Chemokins send signals to white blood cells that liberate free radicals, free nitric oxide radicals. Once the cell membrane is damaged, the integrity of the endothelial cells is lost and the injury is irreversible, contributing to cerebral edema in the form of cytotoxicity.

1.4.1.4. SaO₂ and PaCO₂ arterial blood in brain injury.

Brain hypoxia is the cause of more severe neurological symptoms, it spreads cerebral edema, and hypoxia in combination with other severe factors may increase the mortality rate in traumatic brain injury. When PaCO₂ increases blood vasodilatation effect, when PaCO₂ blood decreases vasoconstriction and if prolonged increase or decrease PaCO₂ cause more severe cerebral edema. Mechanical ventilation has been suggested in most studies as a key measure to treat intracranial hypertension. If reduced by 5 mmHg of PaCO₂, it reduces intracranial pressure from 5 to 7 mmHg.

1.1.5. Brain edema shown on CT scan of cranium

Several studies have compared the association between cranial CT scan and intracranial pressure. The authors found that cerebral basal ganglia cleared or compressed were the most typical and

important sign of intracranial hypertension. If the midline shift is greater than 5 mm, the intracranial pressure is greater than 20 mmHg. If the midline shift is less than 5 mm, it has no statistical significance in intracranial hypertension.

1.2. Overview of serum ADH

1.2.1. Origin and structure of ADH

ADH is a hormone of the pituitary gland that reabsorbs water molecules in the renal tubule through tissue permeability, increases peripheral resistance and arterial pressure. Human ADH, also known as Arginine - Vasopressin (AVP) is a polypeptide with 9 amino acids and a disulfide bridge. ADH is decomposed by enzymes in the target organs, 2/3 in the kidney, the remaining third is decomposed in the liver.

1.2.2. Regulation of ADH secretion

ADH blood levels of normal human are governed by circulating volume and serum osmotic pressure.

1.3. Variation in serum ADH concentrations in patients with head injury

1.3.1. Traumatic brain injury and pituitary damage

Due to the structural characteristics of the anterior hypothalamic and vascular junction, they are vulnerable. This can be the result of a direct injury or secondary injury such as edema, hemorrhage, intracranial hypertension, or hypoxemia.

1.3.2. Pathophysiology of ADH in traumatic brain injury

Normally, intraventricular injection of ADH does not alter the amount of hydrocephalus but it significantly increases the formation of cerebral edema and increases the brain's sodium intake. While there is no presence of ADH, the sodium absorption of the brain decreases

in hyperemia and post ischemia by 61% and 36%, and the formation of cerebral edema decreases by one third.

ADH can affect hydrocephalus and brain volume balance in many ways. For example, it can affect the permeability of the blood-brain barrier and direct modulation of neuronal and astrocyte volumes. This hypothesis is backed up by recent findings and other studies suggesting a reduction in blood-brain barrier permeability following the use of ADH-V1 receptor blockers. The fact that ADH leads to astrocytes swelling and this response may be inhibited by the ADH V1 antireceptors. In addition, these data show that the formation of cerebral edema is primarily mediated through the activity of the ADH V1 receptor. ADH V2 receptors do not affect the permeability of the blood-brain barrier and form cerebral edema after transient ischemic attacks. In the case of hyponatremia with low serum osmolality, water enters the intracellular matrix causing cerebral edema. Most of the clinical symptoms of hyponatremia are due to cerebral edema and intracranial hypertension. In order to adapt to cerebral edema, the neurons will pump active electrolytes (mainly potassium) and organic solvents out.

Fluid and electrolyte imbalance: In addition to the effects at the cellular level, damage to the hypothalamus and pituitary gland from the impact of force on the head when collided, with cerebral edema often leads to water and electrolyte imbalance, which increases the rate of morbidity and mortality in patients with traumatic brain injury. Three major forms of electrolyte imbalance associated with pituitary hypothyroidism in patients with traumatic brain injury: central diabetes insipidus, the syndrome of inappropriate ADH, the syndrome of cerebral salt-wasting. Central diabetes insipidus is associated with hypernatremia, whereas the other two disorders are

related to hyponatremia. Early detection of these 3 syndromes is important in patients with traumatic brain injury to prevent further neurological damage.

Cintra and the team found a negative correlation between serum albumin levels with sodium levels and blood pressure when examining patients with severe brain injury. In another study, Cintra suggested that serum ADH concentrations were significantly higher in the mortality group than in survivor group at day 3 ($p < 0.05$) and serum ADH secretion disorder in patients with severe traumatic injury and mortality group. Huang's study showed that serum ADH levels in patients with severe head injury were 48.30 ± 8.28 pg/ml.

CHAPTER 2

SUBJECTS AND METHODOLOGY

2.1 Subjects

- Case group

Consisting of 105 patients with closed head injury at Emergency Room, Emergency Department, Surgical Neurology Department, Hue Central Hospital who were hospitalized within 72 hours, cranial CT scan and diagnosed of brain injury, and treated at Hue Central Hospital with treatment regimen from July 2011 to January 2014.

-Control group

Consisting of 116 subjects without any medical problems affecting the increase and decrease of serum ADH concentrations

2.2. Research Methods

2.2.1. Sample design

Cross-sectional studies have longitudinal and control monitoring. Patients were evaluated at 3 study points, on admission, on third day of head injury and when the patient was removed from the intensive care unit.

- Sample Size

The formula to estimate sample size for each group

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

-Thus, the minimum sample size was 62 patients

-In our study, there were 105 patients and 116 healthy controls.

- Qualified patients were included in this study.

- Family members were explained about the purpose and methods of study.

2.2.4. Key research parameters: Severe factors included

Clinic: the Glasgow scale, death during treatment, mechanical ventilation on day 3, the number of days of treatment at resuscitation.

Image diagnosis: CT scan of cranium with midline shift, cerebral edema levels, brain injury positions, the Marshall scale.

Blood tests: Natreemia, Glycemia, urea, creatinine, arterial blood gas SaO₂, PaCO₂.

2.2.4.1. Weight rating by

-The Glasgow scale: maximum point at 15 points, minimum point at 3 points. Patients were assessed with the Glasgow scale in 3 levels:> 12 points: minor, from 9 -12 points: medium, ≤ 8 points: severe. In the analysis, the Glasgow scale consisted of 2 points: Severe: ≤ 8 points, Non-Severe:> 8 points.

-Evaluating the extent of brain injury according to the Marshall scale

Minor: the Marshallscale<3, Severe: the Marshallscale ≥ 3.

2.2.4.2. Some basic images on cranial CT scan

Extradural hematoma: bilateral convexity, smooth inner surface

Subdural intracranial hematoma: intracerebral density increase

Cerebral edema: in the study, there are two types: cerebral edema or non-cerebral edema. Three levels of midline shift's structure:

≤ 5 mm, 5 - 10 mm and > 10 mm

2.2.4.3. Blood tests

Electrolytes, glucose, urea, creatinine, blood volume, arterial blood gas SaO₂, PaCO₂

2.2.2.4. Quantification of serum ADH

Patients were quantified ADH1 on admission and ADH3 on day 3 of head injury.

Quantitative evaluation of serum ADH by ELISA on the automatic testing machine EVOLIS TWIN Plus, conducted at the Central Biochemistry Department of Hue. Unit of expression: pg/ml. Method: Sandwich ELISA.

2.2.5. Determination of cut point and prognosis equation

The cut point of serum ADH increase and decrease: According to $X \pm 2SD$ of control group. Calculate ADH values $> X + 2SD$, $ADH \leq X + 2SD$.

Serum ADH cut point in SIADH diagnosis, cerebral edema, survival prognosis based on ROC curve in SIADH or non-SIADH, cerebral edema or non- cerebral edema, dead or not dead.

Multi-variable equation in predicting severity, date of treatment for resuscitation, mortality prognosis according to SPSS 16.0

2.3. Data processing method

Data was processed through SPSS 16.0 software

CHAPTER 3

RESULTS

3.1. Common characteristics of patients:

There was no difference in age and age groups between the case group and the control group. Patients with head injury group 39.08 ± 14.87 ; control group 38.22 ± 13.05 years old.

3.2. Several severe factors in the study group

The head injury group with Glasgow ≤ 8 points, accounted for 41.9%

The CTSN group with Glasgow > 8 points accounted for 58.1%

The Marshall scale < 3 accounted for 53.3%.

The Marshall scale ≥ 3 accounted for 46.7%

Closed head injury group had 47.62% hyponatremia, 11.43% hypernatremia. Severe head injury group had 50% hyponatremia and 15.91% hypernatremia. Glycemia concentration in the HI group was 9.03 ± 4.79 mmol/l. Average glycemia concentration in the minor HI group was 6.40 ± 3.62 mmol / l, $p < 0.05$.

3.3. Serum ADH levels in the study groups

Serum ADH concentrations tended to decrease over time in the HI group and were higher than in the control group. ADH1: 39.03 ± 34.84 pg / ml, ADH3: 26.99 ± 22.31 pg/ml. ADH control: 8.09 ± 3.55 pg/ml; $p < 0.01$.

Table 3.16. Serum ADH concentrations according to head injury

Head Injury	n (%)	Minimum (pg/ml)	Maximum (pg/ml)	ADH1 (X \pm SD) (pg/ml)
Extradural	28 (26,67%)	1,28	102	$19.43 \pm 22.32(1)$
Subdural, intracranial	36 (34,29%)	1,80	96	$30.61 \pm 20.27(2)$
Combined	41 (39,04%)	9,01	182	$59.80 \pm 41.04(3)$
Total		1,28	182	39.03 ± 34.83
p(X \pm SD)		(1/2) < 0.05; (1/3) < 0.0001; (2/3) < 0.0001		

Serum ADH1 concentrations were gradually elevated in the positions of brain injury: Extradural, subdural and intracranial, combined brain damage; $p < 0.05$.

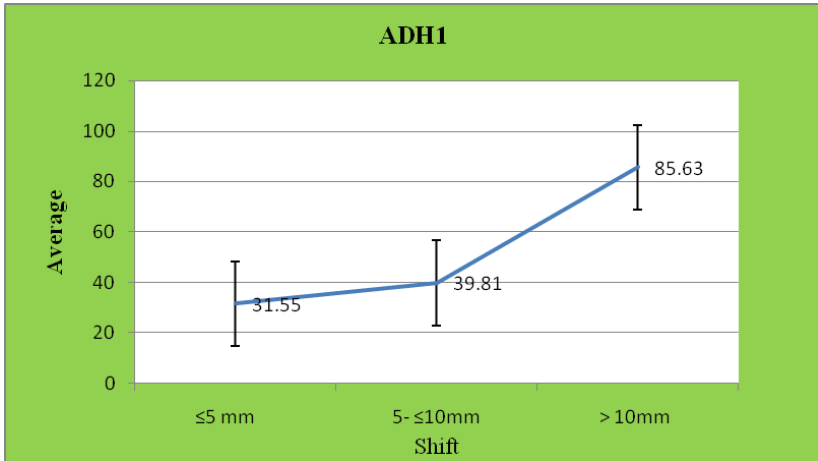


Chart 3.1. Variations in ADH1 according to midline shift

In the group with midline shift > 10 mm, the concentration of serum ADH1 at 85.63 ± 47.68 pg/ml, was 31.55 ± 26.92 pg/ml; $p < 0.01$ higher than one with midline shift ≤ 5 mm.

In patients with head injury, the higher the midline shift was, the more sharply serum ADH concentration increased, compared to the group with minor midline shift.

Table 3.20. Cut points of serum ADH1 concentrations in SIADH in patients with severe head injury

SIADH	Size	Cut point	Sensitivity	Specificity	p
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	

Serum ADH1 concentration cut point in SIADH in patients with severe HI was 43.92 pg/ml.

Area under curve 0.815 [95% CI (0.67-0.916)].

Sensitivity 81.82 (48.2-97.7)

Specificity 78.79 (61.1- 91.0).

Table 3.21. Variations in serum ADH concentrations and some severe factors in patients with closed head injury

ADH concentration Severe factors		ADH1 (X ± SD) pg/ml (1)	ADH3 (X ± SD) pg/ml (3)	p (X ± SD)
Glasgow (points)	> 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 (points)	< 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
Mechanical ventilation	Yes	61.80 ± 40.67 (1)	28.11 ± 23.52 (1)	p1 (1/2) < 0.05
	No	26.11 ± 22.75 (2)	26.35 ± 22.75 (2)	p3(1/2) > 0.05
Midline (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
Death	Yes	30.58 ± 22.66 (1)	45.61 ± 24.92 (1)	p1(1/2) > 0.05
	No	40.22 ± 36.16 (2)	24.36 ± 20.75 (2)	p3 (1/2) < 0.05

Serum ADH1 concentrations on admission of:

The Glasgow scale ≤ 8 points 50.58 ± 42.48 was higher than The Glasgow scale > 8 points 30.70 ± 25.33pg / ml.

The Marshall scale ≥ 3 points was 50.48 ± 40.43 was higher than the Marshall scale <3 points at 29.00 ± 25.48pg / ml.

The mechanical ventilation group was 61.80 ± 40.67 was higher than the non-ventilated group with 26.11 ± 22.75 pg / ml.

The Midline shift group > 5mm 54.64 ± 43.78 was higher than the group ≤ 5mm 31.55 ± 26.92.

The mortality of ADH3 concentration group at day 3 was 45.61 ± 24.92 higher than that of the control group, 24.32 ± 20.75 pg/ml. All had statistical significance at p <0.05.

Table 3.22. Correlation between serum ADH1 concentrations and some severe factors in patients with closed head injury (n=105)

ADH1(pg/ml) Severe factors	Coefficient r	p	Correlation Equation
Glasgow (points)	- 0.356	< 0.01	y = - 0.033x + 10.70
Marshall (points)	0.353	<0.01	y = 12.933x + 2.6904
Date of recovery (date)	0.335	<0.01	y = 0.063x + 7.410
Natremia (mmol/l)	- 0.280	<0.01	y = - 0.071x + 138.7
Osmosity pressure (mosmol/l)	- 0.281	<0.01	y = - 0.163x + 291.2
White blood cells (10 ⁹ /l)	0.119	>0.05	Not correlated
Shift (mm)	0.474	<0.01	y = 0.050x + 2.242
SaO ₂ (%)	- 0.33	<0.01	y = - 0.062x + 95.36
PaCO ₂ (mmHg)	0.143	>0.05	Not correlated

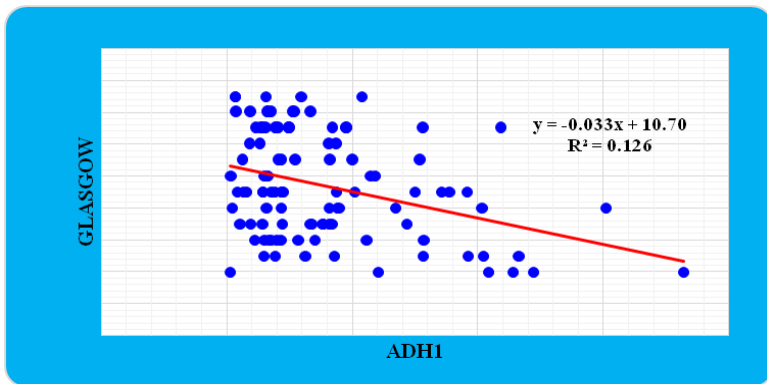


Chart 3.7. Negative correlation between serum ADH1 and the Glasgow scale.

Serum ADH1 concentrations were negatively correlated with the Glasgow scale with linear regression equation $y = - 0.033x + 10.70$ correlation coefficient $r = - 0.356$; $p < 0.01$; (n=105).

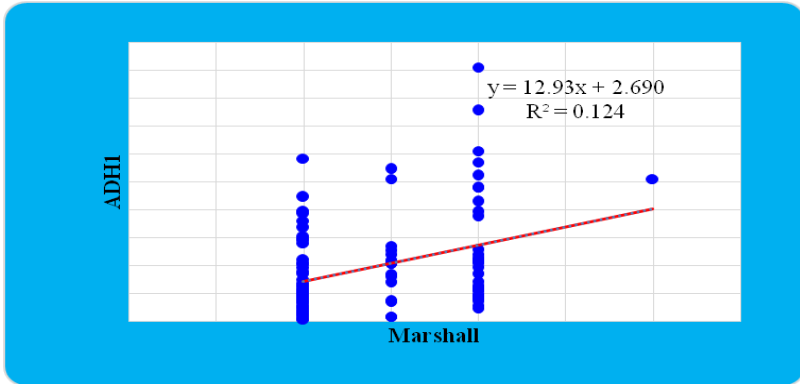


Chart 3.8. Correlation between ADHI with the Marshall scale

Serum ADHI concentrations were positively correlated with the Marshall scale with linear regression equation $y = 12.933x + 2.6904$ và $r = 0.353$; $p < 0.01$; ($n = 105$).

3.5. Variations in serum ADH concentrations and the validity of severe prognosis prediction in patients

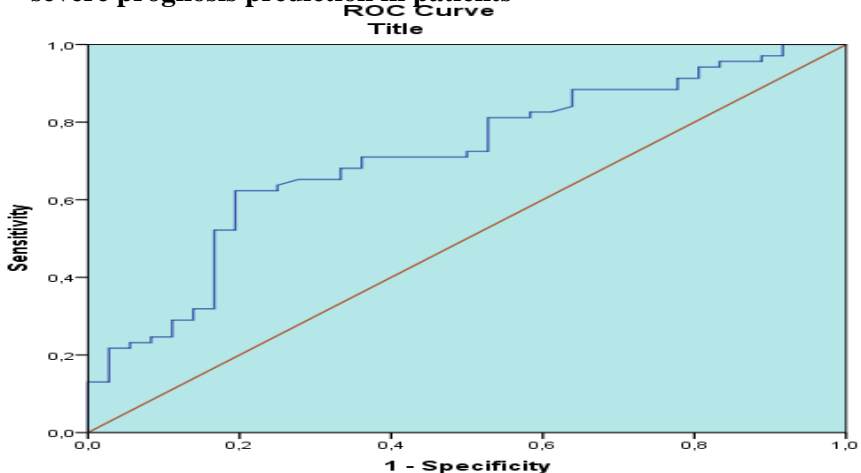


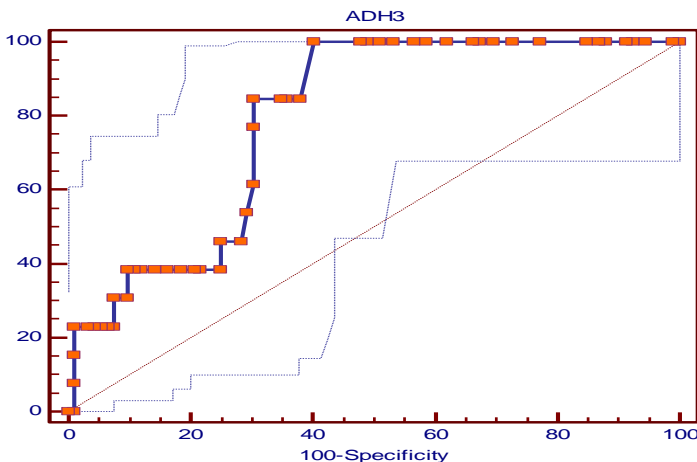
Chart 3.14. ROC serum ADHI concentrations in cerebral edema

The cut point of serum ADHI concentration on admission 27.07 pg/l helps to predict cerebral edema with area under curve [95% KTC (0.613 – 0.794)] in closed head injury, sensitivity 62.32; specificity 80.56.

Table 3.31. Logistic regression between Mortality and associated severe factors

Variable	Coefficient 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
W.blood cells	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

Y (Mortality) = 15.862 – 1.177 x Glasgow + 1.975 x Marshall – 0.149x ADH1 + 0.153x ADH3. Glasgow, Marshall, ADH1, ADH3 have OR = 0.308; 7.204; 0.862; 1.165 respectively; p < 0.05.

**Chart 3.15.** ROC of serum ADH3 concentrations in Mortality

The cut point of ADH3 concentration 22.12 pg/ml, ROC 0.79 [95% KTC (0.700 -0.864)] helps to predict prognosis of death in closed head injury

Table 3.33. *Logistic regression between severe mechanical ventilation and some associated severe factors*

Variable	Coefficient B	Wald	p	OR	KTC 95 %
Glasgow scale	- 0.287	4.635	<0.05	0.751	0.578 - 0.975
Marshall scale	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
White blood cells	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(μ mol/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
PaCO ₂ (mmHg)	- 0.068	1.623	>0.05	0.934	0.842 - 1.037

Severe clinical mechanical ventilation = - 4.712 - 0.287 x Glasgow + 0.187 x Glucose + 0.183 x White blood cells + 0.053 x ADH1 on admission, p < 0,05.

Table 3.36. *Multi-variable analysis on severe situations according to days of intensive care*

Variable	Coefficient β	SE	p
Constant	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
White blood cells	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
Urea	- 0.067	0.262	>0.05
Creatinine	0.020	0.023	>0.05
SaO ₂	0.056	0.086	>0.05
PCO ₂	- 0.087	0.087	>0.05

Days of treatment = 45.019 - 0.871 x Glasgow on admission - 0.076 x serum ADH3- 0.216 x natremia on admission, p <0,01.

CHAPTER 4 DISCUSSION

4.1 Some severe factors in closed head injury

4.1.1. The Glasgow scale and the Marshall scale

In our study, from Table 3.5, the percentage of patients with HI according to the Glasgow scale (3 groups) was 41.9%, 30.5% and 27.6%, respectively. Marshall scale ≥ 3 points for 46.7%, average scale is 2.81 ± 0.95 . Phan Huu Hen Glasgow 7.2 ± 2.2 ; Marshall scale 4.1 ± 1.1 . Glasgow scale < 9 with 73.1%; Glasgow scale 9 - 12 with 26.9%. Marshall scale ≥ 3 with 69.2%.

4.1.2 Brain injury, midline shift and severity in head injury

In our study, Table 3.16 had 26.67% with Extradural, 34.29% with Subdural and cerebral stasis, 39.04% with combined lesions - a comparable proportion of brain traumas compared to 59% and 89% , 1% in Phan Huu Han's study. In our study, the table 3.17 had 67.62% with Midline shift ≤ 5 mm, 21.90% with shift 5-10 mm, 10.48% with shift > 10 mm. Navdeep big midline shift on cranial CT scan was associated with a negative result of 37.5% if the shift < 1 mm; 57.58% if < 5 mm and 71.43% if > 5 mm. The correlation between the midline shift and the negative result ($p < 0.005$) obviously showed that 55.24% of patients with ventricular clearance had a worse outcome than those without ventricular clearance, with $p < 0.05$. The presence of extradural or subdural hematoma does not clearly affect the outcome.

4.1.3. Hyponatremia and severity in brain injury

In our study, there was a hyponatremia rate of 3.8% in the minorhead injury group (45.90%), and a severe head injury (50%). Compared with some authors, in Moro's study 16.8% of 298 patients with head injury experienced hyponatremia. According to Meng, the rate of hyponatremia after traumatic brain injury was 33%, which was the major cause of disability and / or death in these patients. In our study, Table 3.8 had 11.43% with hypernatremia and Table 3.4 had 8.57% with closed head injury, 13.64% in the severe head injury group with diabetes insipidus. The risk of developing diabetes insipidus after injury includes low Glasgow scale, cerebral edema and severity of lesions.

4.1.4. Glycemia concentration and severity in head injury

Our study found that plasma glucose on admission was considered as any plasma glucose with 13.33% with $G \geq 11.1$ mmol / l

in the general head injury group and 29.55% in the severe head injury. According to Jeremitsky study on the effect of hyperglycemia on patients with severe head injury, dead patients had higher daily glycemia concentration at 2.4 ± 1.7 mmole/l, compared to those who were alive, 5 ± 1.4 mmol/l.

4.1.5. White blood cells and severity in head injury

According to Table 3.27, the severe brain injury group with the Glasgow scale ≤ 8 points had white blood cells at 15.96 ± 6.03 , higher than the group with the Glasgow scale >8 points with white blood cells at 13.20 ± 4.42 $p < 0.05$. In the Gürkanlar D study, there was a correlation between the number of white blood cells of patients and the Glasgow scale ($p < 0.01$) with hospital duration ($p = 0.006$), as well as the severity range on CT scans ($p < 0.01$).

4.2. Serum ADH concentrations among groups in study

4.2.1. Serum ADH concentration in head injury and control group

In our study serum ADH concentrations tended to decrease over time with serum ADH1 higher than serum ADH3 and higher than control group ($p < 0.05$).

If the cut point is $> X + 2SD$ there are 77.1%, serum ADH1 $\leq X + 2SD$ there are 22.9%. The proportion of the increase in serum ADH3 concentration ($> X + 2SD$) was 63.8%, and that of serum ADH3 ($\leq X + 2SD$) was 36.2%. According to Klein A, 45% of patients with an increase in ADH release during the first day of HI who were appropriately treated for hyponatremia after traumatic brain injury were primarily due to SIADH. In the study of Power, the rate of serum ADH deficiency was about 3 - 37%.

In the study with extradural group, the serum ADH concentration 19.43 ± 22.32 pg/ml, was smaller than subdural group, that of cerebral contusion group was 30.61 ± 20.27 pg/ml and the highest were those with combined brain traumas with serum ADH1 concentrations of 59.80 ± 41.04 g/ml. Huang noted that the early serum ADH concentrations in head injury group were higher than those in non-cerebral injury group (30.91 pg/ml ± 11.48 pg/ml, $p < 0.01$), than the control group (5.16 pg/ml ± 4.23 pg/ml, $p < 0.001$). The severe head injury group had ADH (58.90 pg/ml ± 18.12 pg/ml) higher than the mild head injury group (36.68 pg/ml ± 12.16 pg/ml, $p < 0.01$). The extradural hematoma had lower ADH concentration

(45.98 pg/ml \pm 13.48 pg/ml) than the subdural hematoma group (64.12 pg/ml \pm 15.56 pg/ml, $p < 0.01$).

4.2.5 Serum ADH concentration in cerebral edema and midline shift on cranial CT scan

Midline shift > 10 mm had serum ADH 85.63 ± 47.68 pg/ml, higher than the shift group of 5 -10 mm that had serum ADH concentration 39.81 ± 33.63 pg/ml ($p < 0.05$). Serum ADH concentration in the cerebral edema group 46.72 ± 37.80 pg/ml, significantly higher than the non-cerebral edema group 24.28 ± 22.14 pg/ml. According to Widmayer, ADH concentration had a positive correlation between cerebrospinal fluid ADH concentration with intracranial pressure and the increase of ADH concentration, which elevated the severity of head injury.

4.3 Correlation between serum ADH concentration and severe factors in closed head injury

4.3.1 Correlation between serum ADH1 concentration and the Glasgow scale, the Marshall scale

In our study, Table 3.27 showed that the Glasgow ≤ 8 group had the serum ADH concentration 50.58 ± 42.48 pg/ml, higher than the Glasgow > 8 group 30.70 ± 25.33 ($p < 0.05$). As examining the ADH after acute head injury, Yang Y suggested that ADH concentration increased 49.78 ± 14.29 pg/ml in severe group and higher than the mild head injury group 29.93 ± 12.11 pg/ml ($p < 0.01$). Huang saw that the serum ADH concentration in the severe head injury Glasgow ≤ 8 68.22 ± 49.89 pg/ml, compared to the head injury 21.28 ± 17.88 pg/ml ($p < 0.05$). In Yuan's study, in the severe head injury with Glasgow ≤ 8 group, the serum ADH concentration 50.96 ± 36.81 pg/ml was higher than that of the Glasgow > 8 group that had the serum ADH concentration 25.26 ± 12.87 pg/ml with $p < 0.05$. These validities are similar to our study results. In our result, chart 3.7 showed the mildly negative correlation between the serum ADH1 concentration and the Glasgow scale with linear regression equation $y = -0.033x + 10.70$ and correlative coefficient $r = -0.356$; $p < 0.01$. In Yang's study, patients with acute head injury in the early stage had significantly higher serum ADH concentration (48.30 ± 8.28 pg/ml) than others without brain trauma (25.56 ± 4.64 pg/ml, $p < 0.01$), and higher than the control group 5.06 ± 4.12 pg/ml, $p < 0.01$. The serum ADH concentration in patients with acute head injury was negatively

correlated to the Glasgow scale. Huang noted that the early concentration of serum ADH in head injury group (50.23 ± 15.31 pg/ml) was higher than the head injury without brain trauma group (ADH 30.91 ± 11.48 pg/ml, $p < 0.01$), higher than the control group (ADH 5.16 ± 4.23 pg/ml, $p < 0.001$). The figure for the severe head injury (58.90 pg/ml ± 18.12 pg/ml) was higher than that for the mild head injury (36.68 ± 12.16 pg/ml, $p < 0.01$). The author said that the ADH concentration played an important role in the physiopathological process of secondary head injury. The serum ADH concentration can be one of the indicators to assess the severity of head injury. Xu M, as examining the serum ADH concentration in patients with acute head injury, saw that the ADH concentration in GCS >8 : 38.12 ± 7.25 pg/ml và nhóm GCS ≤ 8 : 66.61 ± 17.10 pg/ml. The serum ADH concentration was correlated to the severity of head injury (GCS group ≤ 8 : $r = 0.919$, $p < 0.01$, GCS group >8 , $r = 0.724$, $p < 0.01$) and cranial edema (GCS group ≤ 8 : $r = 0.790$, $p < 0.001$; GCS group >8 , $r = 0.712$, $p < 0.01$). Table 3.29 showed that the concentration of serum ADH1 in the severe group with the Marshall scale ≥ 3 was 50.48 ± 40.43 pg/ml, higher than the minor group with the Marshall scale <3 whose concentration of serum ADH1 was 29.00 ± 25.48 pg/ml, $p < 0.05$.

4.3.2 Correlation between the serum ADH1 concentration with Natremia and plasma osmotic pressure

According to chart 3.10, we recognized the negative correlation between Natremia and the serum ADH1 concentration. Cintra showed the similar result, $p < 0.01$.

4.3.3 Correlation between the serum ADH1 concentration and arterial SaO₂, PaCO₂ in patients with head injury

Table 3.22 showed that the serum ADH1 concentration was negatively correlated to SaO₂. Westermann also showed that the serum ADH concentration was negatively correlated to SaO₂, $p < 0.05$

4.4 Variations in the serum ADH concentration and prognosis predictive validity in patients with head injury

Table 3.32 showed the area under the curve ROC of ADH3 79% with the cut point 22.12 pg/ml for specificity 59.78 %, sensitivity 100%. Multivariable regression analysis in table 3.31 suggested that there were 4 concrete factors: the Glasgow scale, the Marshall scale, the

concentrations of serum ADH1 and serum ADH3 ($p < 0,05$) causing death in patients with head injury, equation:

Y (mortality) = $-15.862 - 1.77 \times \text{Glasgow} + 1.975 \times \text{Marshall} - 0.149 \times \text{ADH1} + 0.153 \times \text{ADH3}$; Glasgow OR= 0.308, Marshall OR= 7.204; ADH1 OR= 0.862, ADH3, OR=1.165; $p < 0.05$.

According to Sherlock M, patients who experienced hyponatremia had longer duration of treatment (19 days) than those who had normal natremia (12 days, $p < 0.001$). Moro said that patients with head injury who experienced hypo natremia had longer duration of treatment ($p < 0.001$) and had worse outcome ($p = 0.02$) than the others. Saramma saw in subarachnoid hemorrhage, the hyponatremia group had longer duration of treatment (> 6 days, $p < 0,05$). Y (ICU) (days of treatment) = $45.019 - 0.871 \times \text{Glasgow scale on admission} - 0.076 \times \text{serum ADH3} - 0.216 \times \text{natremia on admission}$, $p < 0,05$.

CONCLUSION

1. Examination on the serum ADH concentration and some severe factors in patients with closed head injury

- Some severe factors in patients with closed head injury

+ Hyponatremia was 47.62%, hypernatremia was 11.43%. The SIADH percentage was 22.86%, that of diabetes insipidus was 8.57%. The extradural hematoma percentgae was 26.67%, that of subdural hematoma was 34.29%, that of combined brain trauma was 39.04%.

+ There were 41.9% of the Glasgow scale ≤ 8 , 53.3% of the Marshall scale ≥ 3

+ 12.38% of dead patients were patients with closed head injury.

- Examination on the serum ADH concentration

+ The serum ADH1 concentration on admission was higher than the serum ADH3 concentration, higher than the control group (39.03 ± 34.84 pg/ml compared to 26.99 ± 22.31 pg/ml, the control group 8.09 ± 3.55 pg/ml, $p < 0,01$).

+ The serum ADH1 concentration in the SIADH group was higher than that of the non-SIADH group (67.41 ± 46.77 pg/ml compared to 30.62 ± 25.20 pg/ml; $p < 0.05$). The predictive cut point of SIADH in the severe head injury: 43.92 pg/ml, the area under the curve 0.815; KTC 95%, sensitivity 81.82%; specificity 78.79%, $p < 0,001$.

+ The combined brain group had higher concentration of serum ADH1 than that of the extradural hematoma group and intracranial hematoma, higher than that of extradural group (59.80 ± 41.04 pg/ml compared to 30.61 ± 20.27 pg/ml and 19.43 ± 22.32 pg/ml; $p < 0.01$).

+ The serum ADH1 concentration of the cerebral edema group was higher than that of the non-cerebral edema: 46.72 ± 37.80 pg/ml compared to 24.28 ± 22.14 pg/ml; $p < 0.05$. The predictive cut point of cerebral edema was 27.07 pg/ml, the area under the curve 0.71, sensitivity 62.32%, specificity 80.56%, KTC 95%, $p < 0.001$.

2. The correlation between the serum ADH concentration and some severe factors through which the predictive prognostic validity in closed head injury would be determined

- The serum ADH1 concentration in the patients with Glasgow scale ≤ 8 group was higher than that of the Glasgow > 8 group (50.58 ± 42.48 pg/ml compared to 30.70 ± 25.33 pg/ml, $p < 0.05$).

- The serum ADH1 concentration was negatively correlated to the Glasgow scale, the regression equation: $y = -0.033x + 10.70$; $r = -0.356$; $p < 0.01$.

- The serum ADH1 concentration in the patients with the Marshall scale ≥ 3 group was higher than that of the Marshall < 3 group (50.48 ± 40.43 pg/ml compared 29.00 ± 25.48 pg/ml; $p < 0.05$).

- The serum ADH1 concentration was positively correlated to the Marshall scale with the regression equation: $y = 12.93x + 2.684$; $r = 0.353$, $p < 0.01$.

- The serum ADH1 concentration was negatively correlated to the concentration of Natremia, the regression equation: $y = -0.071x + 138.7$; $r = -0.280$, $p < 0.01$.

- The serum ADH1 concentration was negatively correlated to plasma osmotic pressure, the regression equation $y = -0.163x + 291.2$; $r = -0.281$, $p < 0.01$.

- The serum ADH1 concentration was negatively correlated to arterial SaO₂, the regression equation: $y = -0.062x + 95.36$ with coefficient $r = -0.33$, $p < 0.01$.

- The predictive prognostic validity of the variations in serum ADH concentration in patients with closed head injury.

+ Multivariable regression equation on severe prediction on day 3: **Y (severe clinic)** = $-4.712 - 0.287 \times$ Glasgow on admission + $0.187 \times$ Glucose + $0.183 \times$ white blood cells + $0.053 \times$ ADH1 on admission, $p < 0.05$.

+ Multivariable regression equation on resuscitation day: **Y(days of resuscitation)** = $43.615 - 0.870 \times$ Glasgow on admission– $0.074 \times$ serum ADH3– $0.207 \times$ natremia, $p < 0.05$.

+ Multivariable regression equation on Mortality: **Y (Mortality)** = -

$15.862 - 1.77 \times \text{Glasgow} + 1.975 \times \text{Marshall} - 0.149 \times \text{ADH1} + 0.153 \times \text{ADH3}$; Glasgow OR= 0.308, Marshall OR= 7.204; ADH1 OR=0.862, ADH3, OR=1.165; $p < 0.05$.

SUGGESTIONS

1. Quantitating the concentration of serum ADH in order to predict the severity and mortality, as well as duration of treatment in patients with closed head injury
2. Combining 3 clinical factors (the Glasgow scale), cranial CT scan (The Marshall scale), blood test (the concentration of serum ADH) in order to predict more precisely severity and mortality
3. Continuing clinical trials using ADH blockers to treat cerebral edema.

THE PUBLISHED ARTICLE RELATED TO THE STUDY

BY THE AUTHOR

1. Ngo Dung (2012), "Study on plasma cortisol levels and plasma glucose metabolism in patients with acute brain injury at Hue Central Hospital", *Practical Medicine*, 835 + 836, pp 15 – 19.
2. Ngo Dung, Nguyen Thi Nhan (2012), "Anterior pituitary dysfunction in traumatic brain injury", *Journal of Endocrine and Diabetes*, 8, pp.237-239.
3. Ngo Dung (2012), "Serum ADH levels, interleukin-6 and severity in brain injury", *Practical Medicine*, 835 + 836, pp. 156 – 158.
4. Ngo Dung (2014), "Hyponatremia in patients with traumatic brain injury", *Practical Medicine*, 939, pp.189 – 192.
5. Ngo Dung, Nguyen Thi Nhan, Hoang Khanh (2014), "Examination on serum ADH concentration in patients with traumatic brain injury", *Hue Journal of Medicine and Pharmacy*, 22 + 23, pp. 83 – 88.
6. Ngo Dung (2016), "Diabetes Inpissidus in Traumatic brain injury", *Practical Medicine*, 1015, pp.168 – 169.
7. Ngo Dung, Nguyen Thi Nhan, Hoang Khanh (2017), "Variations in concentration of Natremia and serum ADH in patients with severe traumatic head injury", *Vietnam Journal of Internal Medicine*, 04, pp. 267 – 273.