

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

HOÀNG TRỌNG HANH

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ PROTEIN S100B VÀ NSE
HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO
GIAI ĐOẠN CẤP TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2015

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

HOÀNG TRỌNG HANH

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ PROTEIN S100B VÀ NSE
HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO
GIAI ĐOẠN CẤP TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ**

Chuyên ngành: NỘI TIM MẠCH

Mã số : 62.72.01.41

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

GS.TS. HOÀNG KHÁNH

TS. NGUYỄN CỬU LỢI

HUẾ - 2015

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận án này, tôi chân thành cảm ơn:

Ban Giám Đốc Đại Học Huế, Ban Giám Hiệu Trường Đại Học Y Dược Huế, Ban Giám Đốc Bệnh Viện Trung Ương Huế, Ban Giám đốc Bệnh viện Đại học Y Dược Huế đã tạo điều kiện cho tôi thực hiện nghiên cứu sinh tại Đại Học Huế.

Ban Sau Đại Học - Đại Học Huế, Phòng Đào tạo sau đại học, Trường Đại Học Y Dược Huế, Ban Chủ nhiệm Bộ môn Nội Trường Đại Học Y Dược Huế, Ban Chủ nhiệm khoa Hồi sức cấp cứu, khoa Nội Tim mạch, khoa Sinh hóa và khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh Viện Trung Ương Huế, đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi được thực hiện luận án này.

GS.TS. Cao Ngọc Thành, Hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Huế đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập nghiên cứu và thực hiện luận án.

GS.TS. Bùi Đức Phú, Giám đốc Bệnh viện Trung ương Huế đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập nghiên cứu và thực hiện luận án.

GS.TS. Trần Hữu Dàng, nguyên Phó Hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Huế đã luôn động viên giúp đỡ tôi trong quá trình học tập.

PGS.TS. Võ Tam, Phó Hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Huế đã luôn tạo mọi điều kiện để cho tôi thực hiện tốt luận án nghiên cứu sinh.

GS.TS. Hoàng Khánh, nguyên Trưởng phòng Đào tạo sau đại học, Trường Đại học Y Dược Huế, là người trực tiếp hướng dẫn và tận tình dìu dắt tôi trên con đường làm công tác khoa học.

TS. Nguyễn Cửu Lợi, Trưởng khoa Cấp cứu tim mạch can thiệp, Bệnh viện Trung ương Huế, là người trực tiếp hướng dẫn, tận tình chỉ bảo và dành nhiều công sức giúp tôi hoàn thành luận án này.

GS.TS. Huỳnh Văn Minh, nguyên Trưởng Bộ môn Nội, Phó Giám đốc Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế đã luôn quan tâm, giúp đỡ và tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi để hoàn thành công tác học tập và nghiên cứu.

PGS.TS. Trần Văn Huy, Trưởng Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế đã giúp đỡ và tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi để hoàn thành công tác học tập và nghiên cứu.

GS.TS. Nguyễn Hải Thủy, nguyên Phó Trưởng Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế, Trưởng khoa Nội, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế.

TS.BS Nguyễn Văn Hòa, người đã tận tình hướng dẫn và giúp đỡ trong việc hoàn thành số liệu luận án.

Quý Thầy, Cô giáo trong Bộ môn Nội Trường Đại Học Y Dược Huế, Quý đồng nghiệp đã tận tình động viên, giúp đỡ cho tôi để hoàn thành luận án.

Thư viện trường Đại học Y Dược Huế, đã giúp đỡ nhiều tài liệu và thông tin quý giá.

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

Một phần không nhỏ của thành công luận án là nhờ sự giúp đỡ, động viên của cha mẹ, vợ, anh chị em, các con, bạn bè, đồng nghiệp gần xa đã sẵn sàng tạo mọi điều kiện thuận lợi, dành cho tôi sự ủng hộ nhiệt tình trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu.

Xin gửi đến tất cả mọi người với lòng biết ơn vô hạn.

Huế, ngày.....tháng.....năm 2015

Hoàng Trọng Hanh

LỜI CAM ĐOAN

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

Tác giả Luận án

Hoàng Trọng Hanh

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Ký hiệu	Tiếng Việt	Tiếng Anh
ADC	Hệ số khuếch tán	<i>(Apparent Diffusion Coefficient)</i>
APUD	Tiền amin hấp thu và khử carboxyl	<i>(Amine precursor uptake and decarboxylation)</i>
ATP		<i>(Adenosine triphosphate)</i>
BNP	Peptid natri lợi niệu não	<i>(Brain natriuretic peptide)</i>
Cholesterol-HDL	Cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao	<i>(High – density lipoprotein cholesterol)</i>
Cholesterol-LDL	Cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp	<i>(Low – density lipoprotein cholesterol)</i>
CNCLVT	Chụp não cắt lớp vi tính	<i>(Brain computed Tomography)</i>
ĐM	Động mạch	
ĐTĐ	Đái tháo đường	
ECLIA	Phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang	<i>(Electrochemiluminescent Immunoassay)</i>
ELISA	Hấp phụ miễn dịch gắn enzym	<i>(Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)</i>
FPIA	Phương pháp miễn dịch huỳnh quang phân cực	<i>(Fluorescence Polarization Immunoassay)</i>
IL	Interleukin	<i>(Interleukin)</i>
IMA	Albumin biến đổi thiếu máu cục bộ	<i>(Ischemia-modified albumin)</i>
iNOS	Enzyme tổng hợp Oxyd nitric	<i>(Inducible Nitric Oxide Synthase)</i>
IRMA	Phương pháp đo lường miễn dịch phóng xạ	<i>(Immunoradiometric assay)</i>
MCP	Protein hóa ứng động tế bào đơn nhân	<i>(Monocyte chemoattractant protein)</i>
MMP9		<i>(Matrix metalloproteinase 9)</i>

MRI	Cộng hưởng từ	<i>(Magnetic Resonance Imaging)</i>
MTT	Thời gian vận chuyển trung bình	<i>(Mean Transit Time)</i>
NIHSS	Thang điểm đột quỵ não của Viện sức khỏe quốc gia Hoa kỳ	<i>(National Institutes of Health Stroke Scale)</i>
NMN	Nhồi máu não	
NSE	Enolase đặc hiệu tế bào thần kinh	<i>(Neuron-Specific Enolase)</i>
PCR	Phản ứng chuỗi khuếch đại gen	<i>(Polymerase Chain Reaction)</i>
PSA	Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt	<i>(Prostate Specific Antigen)</i>
RAGE	Thụ thể cho sản phẩm đường hóa bậc cao	<i>(Receptor for advanced glycation endproduct)</i>
TBMMN	Tai biến mạch máu não	
TCYTTG	Tổ chức Y tế Thế giới	
THA	Tăng huyết áp	
TNF	Yếu tố hoại tử u	<i>(Tumor necrosis factor)</i>
VCAM	Phân tử kết dính tế bào mạch máu	<i>(Vascular Cell Adhesion Molecule)</i>
VWF	Yếu tố Von Willebrand	<i>(Von Willebrand factor)</i>

MỤC LỤC

	<i>Trang</i>
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Tổng quan về nhồi máu não	4
1.2. Các chất chỉ điểm sinh học	11
1.3. Tình hình nghiên cứu về protein S100B, NSE trong và ngoài nước	29
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	35
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	35
2.2. Phương pháp nghiên cứu	36
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	60
3.1. Đặc điểm chung	60
3.2. Đặc điểm của protein S100B và NSE ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp và giá trị trong tiên lượng sống còn	65
3.3. Mối liên quan, tương quan giữa nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh với tuổi, huyết áp, một số kết quả cận lâm sàng, thang điểm	79
Chương 4. BÀN LUẬN	95
4.1. Đặc điểm chung	95
4.2. Đặc điểm của protein S100B và NSE ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp và giá trị trong tiên lượng sống còn	107
4.3. Mối liên quan, tương quan giữa nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh với tuổi, huyết áp, một số kết quả cận lâm sàng, thang điểm	122
KẾT LUẬN	134
KIẾN NGHỊ	136
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Trang

Bảng 1.1.	Những yếu tố điều hòa sự tiết của protein S100B ra ngoại bào ...	25
Bảng 1.2.	So sánh giữa Protein S100B và chụp cắt lớp vi tính sọ não	30
Bảng 1.3.	Một số nghiên cứu về protein S100B trong nhồi máu não	31
Bảng 2.1.	Phân độ tăng huyết áp	39
Bảng 2.2.	Thang điểm Glasgow	40
Bảng 2.3.	Thang điểm đột quy não của Viện Sức Khỏe quốc gia Hoa Kỳ ...	41
Bảng 2.4.	Thang điểm tàn tật của Barthel	44
Bảng 2.5.	Tỷ suất chênh	55
Bảng 2.6.	Cách tính χ^2	56
Bảng 2.7.	Đánh giá diện tích dưới đường cong ROC	57
Bảng 3.1.	Phân bố tỷ lệ nam, nữ giữa nhóm bệnh và nhóm chứng	60
Bảng 3.2.	Huyết áp theo nhóm tuổi trong nhóm bệnh khi nhập viện	61
Bảng 3.3.	Mức độ rối loạn ý thức qua thang điểm Glasgow khi nhập viện ...	62
Bảng 3.4.	Mức độ lâm sàng qua thang điểm NIHSS khi nhập viện	62
Bảng 3.5.	Mức độ tàn tật qua thang điểm Barthel	62
Bảng 3.6.	Đặc điểm tổng thể lipid và glucose máu trong nhóm bệnh	63
Bảng 3.7.	Thể tích ổ tổn thương trên CNCLVT ở nhóm bệnh	64
Bảng 3.8.	Phân bố NMN theo ĐM chi phối ở nhóm bệnh	64
Bảng 3.9.	Phân bố thể tích ổ tổn thương theo ĐM chi phối	65
Bảng 3.10.	Nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh nhóm bệnh và nhóm chứng	65
Bảng 3.11.	Tỷ lệ của protein S100B và NSE nhóm bệnh và nhóm chứng	66
Bảng 3.12.	Mức protein S100B và NSE nhóm bệnh theo giới	66
Bảng 3.13.	Mức protein S100B và NSE nhóm bệnh theo tuổi	67
Bảng 3.14.	Chẩn đoán NMN kết hợp protein S100B và NSE huyết thanh	68

Bảng 3.15. So sánh chẩn đoán NMN bằng protein S100B, NSE và CNCLVT lần đầu.....	69
Bảng 3.16. Tỷ lệ tử vong bệnh nhân nhồi máu não theo giới.....	69
Bảng 3.17. Mối liên quan giữa tỷ lệ tử vong tại bệnh viện sau 7 ngày và một số thông số	70
Bảng 3.18. Mối liên quan giữa tỷ lệ tử vong tại bệnh viện trong 28 ngày và một số thông số	70
Bảng 3.19. Điểm cắt của các yếu tố kết hợp với diễn biến tử vong tại bệnh viện sau 7 ngày, 28 ngày.....	72
Bảng 3.20. Các yếu tố kết hợp với diễn biến tử vong tại bệnh viện của NMN sau 7 ngày theo kết quả phân tích hồi qui logic nhị phân	76
Bảng 3.21. Các yếu tố kết hợp với diễn biến tử vong tại bệnh viện của NMN sau 28 ngày theo kết quả phân tích hồi qui logic nhị phân	77
Bảng 3.22. Kết hợp protein S100B và NSE trong tiên lượng tử vong tại bệnh viện của NMN trong 7 ngày theo kết quả phân tích hồi qui logic nhị phân.....	77
Bảng 3.23. Kết hợp protein S100B và NSE trong tiên lượng tử vong tại bệnh viện của NMN trong 28 ngày theo kết quả phân tích hồi qui logic nhị phân.....	78
Bảng 3.24. Mối liên quan giữa protein S100B, NSE và thang điểm Glasgow....	79
Bảng 3.25. Mối liên quan giữa protein S100B, NSE và thang điểm NIHSS.....	80
Bảng 3.26. Mối liên quan giữa protein S100B, NSE và thang điểm Barthel.....	81
Bảng 3.27. Mối liên quan giữa Protein S100B, NSE với thể tích tổn thương não	82
Bảng 3.28. Mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng với thể tích tổn thương não	83
Bảng 3.29. Sự tương quan giữa protein S100B huyết thanh với một số thông số lâm sàng.....	83

Bảng 3.30. Sự tương quan giữa NSE huyết thanh với một số thông số lâm sàng.....	86
Bảng 3.31. Sự tương quan giữa protein S100B huyết thanh với một số thông số xét nghiệm.....	88
Bảng 3.32. Sự tương quan giữa NSE huyết thanh với một số thông số xét nghiệm	91
Bảng 3.33. Mô hình hồi quy tuyến tính đa biến giữa thể tích tổn thương và các thông số	94

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

	<i>Trang</i>
Biểu đồ 3.1. Phân bố yếu tố nguy cơ của nhóm bệnh.....	61
Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ tử vong tại bệnh viện của nhóm bệnh	63
Biểu đồ 3.3. Chẩn đoán NMN bằng protein S100B huyết thanh	67
Biểu đồ 3.4. Chẩn đoán NMN bằng NSE huyết thanh	68
Biểu đồ 3.5. và Biểu đồ 3.6. Xác định nguy cơ tử vong tại bệnh viện bằng protein S100B và NSE trong 7 ngày	71
Biểu đồ 3.7. và Biểu đồ 3.8. Xác định nguy cơ tử vong bằng protein S100B và NSE trong 28 ngày	71
Biểu đồ 3.9. và Biểu đồ 3.10. Xác suất sống còn của bệnh nhân NMN theo protein S100B trong 7 ngày và 28 ngày	72
Biểu đồ 3.11. và Biểu đồ 3.12. Xác suất sống còn của bệnh nhân NMN theo NSE trong 7 ngày và 28 ngày	73
Biểu đồ 3.13. và Biểu đồ 3.14. Xác suất sống còn của nhóm bệnh theo thang điểm Glasgow trong 7 ngày và 28 ngày	73
Biểu đồ 3.15. và Biểu đồ 3.16. Xác suất sống còn của bệnh nhân NMN theo thang điểmNIHSS trong 7 ngày và 28 ngày	74
Biểu đồ 3.17. và Biểu đồ 3.18. Xác suất sống còn của bệnh nhân NMN theo thể tích tổn thương trong 7 ngày và 28 ngày	74
Biểu đồ 3.19. và Biểu đồ 3.20. Xác suất sống còn của bệnh nhân NMN theo độ tuổi trong 7 ngày và 28 ngày	75
Biểu đồ 3.21 và Biểu đồ 3.22. Xác suất sống còn của bệnh nhân NMN theo protein S100B và NSE trong 7 ngày và 28 ngày	75
Biểu đồ 3.23. Tương quan giữa Protein S100B và tuổi	84
Biểu đồ 3.24. Tương quan giữa Protein S100B và thang điểm Barthel	84
Biểu đồ 3.25. Tương quan giữa protein S100B và thang điểm NIHSS	85

Biểu đồ 3.26. Tương quan giữa protein S100B và thang điểm Glasgow	84
Biểu đồ 3.27. Tương quan giữa NSE và thang điểm Barthel	86
Biểu đồ 3.28. Tương quan giữa NSE và thang điểm NIHSS.....	87
Biểu đồ 3.29. Tương quan giữa NSE và thang điểm Glasgow.....	87
Biểu đồ 3.30. Tương quan giữa protein S100B và NSE huyết thanh.....	88
Biểu đồ 3.31. Tương quan giữa protein S100B huyết thanh và Ure	89
Biểu đồ 3.32. Tương quan giữa protein S100B huyết thanh và Glucose máu...	89
Biểu đồ 3.33. Tương quan giữa protein S100B huyết thanh và Bạch cầu.....	90
Biểu đồ 3.34. Tương quan giữa protein S100B huyết thanh và thể tích tổn thương.....	90
Biểu đồ 3.35. Tương quan giữa NSE huyết thanh và Ure	91
Biểu đồ 3.36. Tương quan giữa NSE huyết thanh và Creatinin	92
Biểu đồ 3.37. Tương quan giữa NSE huyết thanh và Cholesterol LDL.....	92
Biểu đồ 3.38. Tương quan giữa NSE huyết thanh và bạch cầu	93
Biểu đồ 3.39. Tương quan giữa NSE huyết thanh và thể tích tổn thương.....	93

DANH MỤC CÁC HÌNH

	<i>Trang</i>
Hình 1.1. Cấu trúc nhị trùng của protein S100B	16
Hình 1.2. Tác dụng điều hòa các quá trình diễn ra bên trong tế bào của S100B.....	17
Hình 1.3. Ảnh hưởng của S100B lên tế bào sao và tế bào vi thần kinh đệm	20
Hình 1.4. Cấu trúc của NSE.....	21
Hình 2.1. Máy CNCLVT HiSpeed Dual – GE.	45
Hình 2.2. Cách tính thể tích ổ nhồi máu não trên phim CNCLVT	48
Hình 2.3. Máy Cobas 6000	49

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Tính cấp thiết của đề tài

Nhồi máu não đã và đang là một vấn đề thời sự cấp thiết của y học đối với mọi nước, mọi dân tộc, ở người cao tuổi và cả người trẻ tuổi, không phân biệt nam hay nữ, ở nông thôn hay thành thị. Nhồi máu não thường chiếm 80-90% tỷ lệ tai biến mạch máu não ở các nước Âu Mỹ và các nước phát triển [67], [98], [146]. Ở Hoa Kỳ, theo thống kê năm 2009, tỷ lệ nhồi máu não chiếm 87% tai biến mạch máu não. Theo Donkor E. tại Ghana, tỷ lệ nhồi máu não chiếm 78,1% [49]. Ở Việt Nam, tỷ lệ nhồi máu não tại Thành phố Hồ Chí Minh là 59,58% và tại Huế là 60,58% [7].

Nhồi máu não có thể gây tử vong nhanh chóng, nhưng cũng có thể để lại di chứng gây tàn tật là gánh nặng cho gia đình bệnh nhân và xã hội [80]. Mặc dầu có nhiều tiên bộ đáng kể trên các phương tiện chẩn đoán, điều trị nội khoa hay ngoại khoa, nhưng tỷ lệ tử vong do nhồi máu não vẫn còn khá cao ở những nước phát triển và rất cao ở Việt Nam.

Trong những năm gần đây, có nhiều kỹ thuật để nghiên cứu, theo dõi nhồi máu não và dự đoán kết quả điều trị. Khám lâm sàng có nhiều hữu ích trong việc đánh giá chức năng thần kinh và hôn mê sau nhồi máu não nhưng ít giá trị trong đánh giá thể tích nhồi máu não. Những kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh như chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ giúp xác định vị trí, thể tích nhồi máu não và chỉ định điều trị thuốc tiêu sợi huyết và thuốc bảo vệ thần kinh để ngăn chặn phá hủy nhu mô não. Tuy nhiên, chẩn đoán hình ảnh tiên hành hằng ngày là điều không thực tế vì rất tốn kém và khó khăn trong việc di chuyển bệnh nhân nặng.

Vài kỹ thuật theo dõi đã được phát triển dựa trên việc đo lường nồng độ các chất chỉ điểm sinh học trong đó có protein S100B và enolase đặc hiệu tế bào thần kinh (NSE). Tuy nhiên, những chất này hầu hết được đo trong dịch não-tủy thông qua chọc dò ống sống, là một xét nghiệm có nguy cơ biến chứng cao, đặc

biệt ở những bệnh nhân đang điều trị với heparin. Từ đó kỹ thuật đo nồng độ chất chỉ điểm tổn thương não trong máu được nghiên cứu, cho phép thực hiện nhiều lần, góp phần theo dõi diễn tiến bệnh tốt hơn [24], [73].

Những nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cho thấy vai trò của protein S100B và NSE trong việc chẩn đoán sớm và tiên lượng nhồi máu não trong khi chưa thấy tổn thương trên chụp cắt lớp vi tính. Trong nhồi máu não các tế bào sao bị tổn thương sớm, phù não xuất hiện sớm và đầu tiên. Sự giảm áp lực oxy làm gián đoạn sự sản xuất ATP và dần dần dẫn đến sự mất K^+ , sự xâm nhập các ion Cl^- và Na^+ vào tế bào sao từ đó gây phù nề nhu mô thần kinh đệm. Phù não xuất hiện sớm vào khoảng 3 giờ sau khi nghẽn mạch và tiến tới tối đa trong 24 giờ, tồn tại và lan tỏa quá 72 giờ, làm hư hỏng tế bào sao, là tế bào làm nhiệm vụ trung gian chuyển hóa giữa mao mạch và tế bào thần kinh từ đó gây phóng thích protein S100 và NSE [3], [61], [62].

Tại Việt Nam chưa thấy có nghiên cứu nào về hai chất này, vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài **“Nghiên cứu nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp tại Bệnh viện Trung ương Huế”**.

2. Mục tiêu nghiên cứu

2.1. Khảo sát nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não trong giai đoạn cấp và giá trị của các chất này trong tiên lượng sống còn.

2.2. Xác định mối liên quan, tương quan giữa nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh với tuổi, huyết áp, một số kết quả cận lâm sàng và thang điểm Glasgow, thang điểm đột quỵ não của Viện Sức Khỏe Quốc gia Hoa Kỳ (NIHSS) và thang điểm tàn tật Barthel.

3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài

3.1. Ý nghĩa khoa học

3.1.1. Protein S100B và NSE là hai chất chỉ điểm sinh học quan trọng của tổn thương tế bào thần kinh trong nhồi máu não. Cả hai chất này đều đóng

vai trò theo dõi bệnh cũng đồng thời là các yếu tố tiên lượng. Việc xác định nồng độ của các chất này trong giai đoạn cấp của nhồi máu não giúp xác định chẩn đoán, tiên lượng, diễn tiến bệnh, đề ra chiến lược điều trị.

3.1.2. Xét nghiệm định lượng nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não là một xét nghiệm có độ chính xác cao. Kết quả xét nghiệm giúp ta có thể định hướng chẩn đoán ngay cả khi hình ảnh chụp cắt lớp vi tính não chưa cho thấy tổn thương đồng thời cũng giúp đánh giá mức độ nặng của bệnh trong giai đoạn cấp.

3.2. Ý nghĩa thực tiễn

3.2.1. Đề tài có ý nghĩa thực tiễn vì đóng góp thêm yếu tố chỉ điểm cho việc chẩn đoán và tiên lượng của nhồi máu não.

3.2.2. Sự gia tăng nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh dự báo cho diễn tiến nặng và nguy cơ tử vong của bệnh nhân nhồi máu não cấp.

3.2.3. Qua việc định lượng nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh, có thể xác định mối liên quan, tương quan giữa nồng độ các chất này với các yếu tố khác như tuổi, huyết áp, một số kết quả cận lâm sàng và mức độ nặng trên lâm sàng qua các thang điểm Glasgow, thang điểm đột quỵ não của Viện Sức Khỏe Quốc gia Hoa Kỳ (NIHSS) và thang điểm tàn tật Barthel.

4. Đóng góp luận án

Là luận án đầu tiên tại Việt Nam phối hợp nghiên cứu hai chất chỉ điểm sinh học này của tổn thương tế bào thần kinh trên bệnh nhân nhồi máu não.

Nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh tăng cao có ý nghĩa thống kê trong bệnh nhân nhồi máu não và là yếu tố tiên lượng của nhồi máu não trong giai đoạn cấp. Nguy cơ diễn tiến bệnh càng nặng khi nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh càng cao đặc biệt trong giai đoạn cấp. Đánh giá sớm nồng độ protein S100B và NSE sẽ giúp tiên lượng diễn tiến nặng của bệnh từ đó đề ra chiến lược điều trị thích hợp, giúp giảm thiểu tử vong.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TỔNG QUAN VỀ NHỒI MÁU NÃO

1.1.1. Định nghĩa và phân loại nhồi máu não

Nhồi máu não là một thể của tai biến mạch máu não (TBMMN). TBMMN là dấu hiệu phát triển nhanh chóng trên lâm sàng của một rối loạn khu trú chức năng của não, kéo dài trên 24 giờ và thường do nguyên nhân mạch máu [1].

Nhồi máu não là tình trạng tế bào não bị tổn thương và chết do tắc mạch, co mạch, lấp mạch máu đến nuôi một vùng não. Nhồi máu não có thể gây nên tổn thương não kéo dài và không hồi phục. Vị trí và mức độ tổn thương của não tùy thuộc vào vị trí mạch máu bị tắc nghẽn [111].

Trên lâm sàng, có ba loại nhồi máu não thường gặp là:

- Nhồi máu não lớn và toàn bộ bán cầu: nhồi máu não lớn thường xảy ra khi ổ nhồi máu não trên 75% diện tích của khu vực cấp máu của ĐM não giữa, ĐM não giữa và ĐM não trước hoặc toàn bộ ba khu vực ĐM phối hợp với nhau bao gồm ĐM não giữa, ĐM não trước và ĐM não sau [109]. Nhồi máu ĐM não giữa gây ra yếu liệt đối bên, bán manh đồng danh, mất cảm giác và tùy thuộc vào bán cầu bị nhồi máu mà có thể bị ảnh hưởng đến chức năng ngôn ngữ hoặc giảm nhận thức không gian [72].

- Nhồi máu não ổ khuyết: là nhồi máu kích thước nhỏ, với đường kính dưới 1,5 cm. Vị trí thường gặp ở vùng não được cấp máu bởi các nhánh xuyên cấp máu cho các vùng sâu của não [109].

- Nhồi máu não đường phân thùy hoặc nhồi máu não vùng giáp ranh là tổn thương não ở những vùng cấp máu của các nhánh tận của hệ ĐM não. Cơ chế của loại nhồi máu này thường do lưu lượng thấp [109].

Phân loại theo giai đoạn: [7]

- Nhồi máu não cấp : Tuần đầu sau khởi bệnh.
- Nhồi máu não bán cấp : Tuần thứ hai đến tuần thứ tư.
- Nhồi máu não mạn : Sau tuần thứ tư.

1.1.2. Nguyên nhân: Có ba nguyên nhân lớn:

- Nghẽn mạch (huyết khối): Do tổn thương thành mạch máu tại chỗ gây hẹp rồi tắc mạch. Phần lớn do xơ vữa ĐM [32], ngoài ra còn do viêm ĐM, viêm ĐM dạng hạt Wegener, Takayashu, giang mai, bóc tách ĐM cảnh, ĐM sống nên tự phát hoặc do chấn thương, u não chèn vào các mạch não, túi phình ĐM cảnh não to đè vào ĐM não giữa.

Các bệnh khác: Bệnh Moyamoya, loạn phát triển xơ cơ mạch.

Các bệnh máu: Đa hồng cầu...

- Co thắt mạch: Mạch máu co thắt gây cản trở lưu thông dòng máu. Hay gặp trong chảy máu dưới nhện, sau đau nửa đầu, sau sang chấn, sau sản giật...

- Lấp mạch: Cục tắc từ một mạch ở xa não (từ tim, bệnh tim: bệnh do cấu trúc tim như tim bẩm sinh, bệnh tim mắc phải, bệnh van tim như hẹp hai lá do thấp, sa van hai lá, sau nhồi máu cơ tim, loạn nhịp tim: rung nhĩ, hội chứng yếu nút xoang, viêm nội tâm mạc cấp do nhiễm khuẩn [42], từ một mạch lớn vùng cổ), bong ra theo đường tuần hoàn lên não đến chỗ lòng mạch nhỏ hơn sẽ nằm lại đó gây tắc mạch [108].

1.1.3. Sinh lý bệnh học của thiếu máu não cục bộ

Hai cơ chế cơ bản tham gia vào quá trình gây tai biến thiếu máu não là cơ chế nghẽn mạch (thường do huyết khối, cục tắc) và cơ chế huyết động học.

1.1.3.1. Cơ chế nghẽn mạch

- Cơ chế cục tắc huyết khối [14].

Quá trình tắc mạch xảy ra là cơ chế của tai biến thiếu máu não cấp. Các cục tắc có thể xuất phát từ tim ở bệnh nhân rung nhĩ hay nhồi máu cơ tim,

hoặc bất thường van tim, mặt khác cục tắc cũng có thể xuất phát từ những mảng xơ vữa của ĐM cảnh vùng cổ hoặc từ quai ĐM chủ.

Các cục tắc từ ĐM đến ĐM được hình thành từ những mảng xơ vữa có đặc điểm là do sự kết dính của tiểu cầu với fibrin.

Các cục tắc từ tim đến ĐM thường cấu tạo phần lớn là tiểu cầu hoặc fibrin độc lập. Đôi khi cục tắc có thể từ một mảnh u nhầy, mảnh canxi hoá, mỡ hoặc khí. Thông thường các cục tắc theo hướng dòng chảy tới các mạch ngoại vi ở xa, đường kính nhỏ hơn gây tắc như ĐM não giữa, hiếm hơn là ĐM não trước. Trong trường hợp tắc hoàn toàn ĐM cảnh trong đoạn ngoài sọ, cơ chế huyết khối tắc mạch có thể xảy ra mà cục tắc từ mảng xơ vữa ở ĐM cảnh ngoài hoặc ĐM cảnh chung qua ĐM mắt gây tắc ĐM não giữa.

Quá trình huyết khối xảy ra ở những mạch có đường kính lớn ở ngoài sọ hoặc trong sọ thường kết hợp với những bất thường của thành ĐM, nơi đó thúc đẩy hình thành những mảng xơ vữa trong thành ĐM làm hẹp đường kính lòng mạch. Kiểu tổn thương này thường ở chỗ phân chia ĐM cảnh cũng như gốc các nhánh lớn của ĐM não trong sọ và các ĐM đường kính 50-400 μ m. Đây chính là nguyên nhân gây huyết khối hoặc cục tắc xa tạo những tổn thương ổ khuyết [133].

- Cơ chế khác gây nghẽn mạch

Tổn thương tăng huyết áp kiểu thoái hoá mỡ-kính, có thể là nguyên nhân gây nhồi máu não ổ khuyết. Thường xảy ra ở các ĐM đường kính dưới 200 μ m. Các mảng xơ vữa ở vị trí phân chia ĐM trong não có thể tạo những vi cục tắc gây tắc các ĐM phía sau.

Một bất thường khác của ĐM cũng gây cục tắc đó là viêm ĐM hoặc phình ĐM làm hẹp lòng ĐM gây tắc ĐM.

Co thắt ĐM trong chảy máu màng não cũng có thể dẫn đến thiếu máu não. Con tăng huyết áp, cơn đau nửa đầu cũng có thể gây thiếu máu não [14].

1.1.3.2. Cơ chế huyết động học

- Giảm tưới máu cục bộ

Trong trường hợp hẹp tắc ĐM cảnh trong, đoạn ngoài sọ, gây giảm rõ rệt lưu lượng máu não vùng hạ lưu. Sự rối loạn huyết động này chỉ xảy ra khi hẹp trên 70% bề mặt có nghĩa đường kính lòng mạch còn lại dưới 2mm.

Trong một số trường hợp, nhất là ở người lớn tuổi hoặc người tăng huyết áp những chỗ uốn khúc ĐM cảnh có thể gây giảm lưu lượng máu đến não trong một số tư thế vận động nhất định của đầu và cổ. Sự giảm tưới máu cục bộ còn có thể xảy ra khi có rối loạn dòng chảy trong hoặc ngoài não. Trường hợp này gặp ở vùng quanh dị dạng mạch máu não hoặc u não, cũng như trong hẹp ĐM dưới đòn trước chỗ tách ra của ĐM đốt sống gây nên thiếu máu não từng cơn, gọi là “hội chứng đoạt máu” ĐM dưới đòn [14].

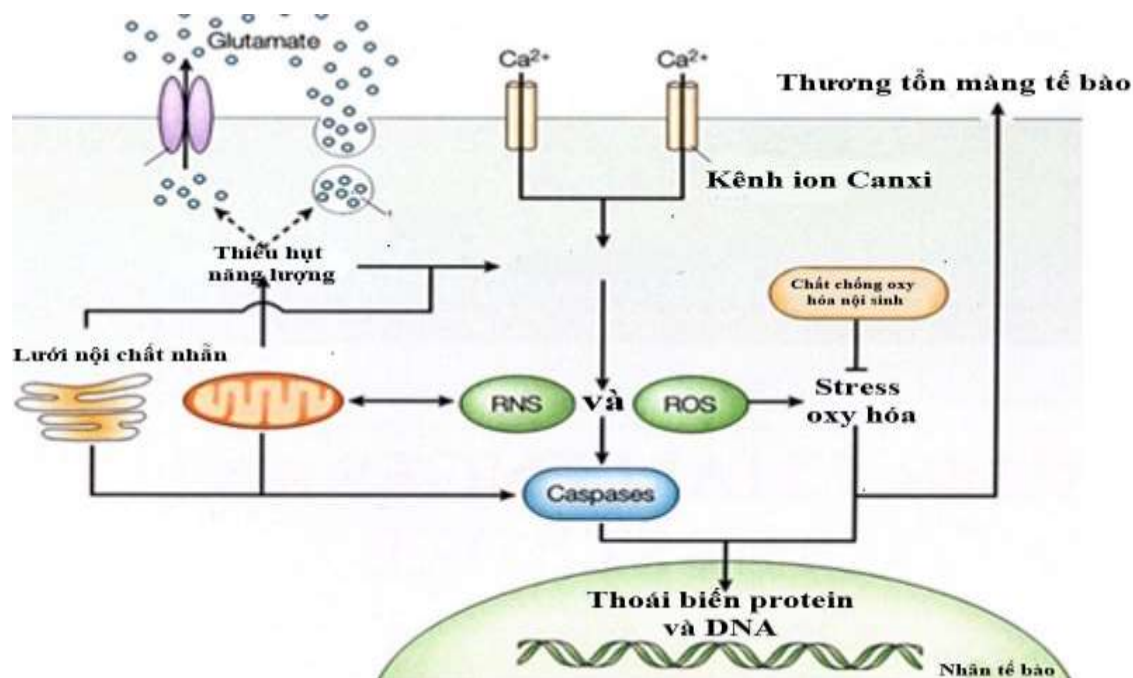
- Giảm tưới máu toàn bộ

Có những rối loạn của hệ thống tuần hoàn gây giảm huyết áp cấp tính hoặc suy tim nặng hay tình trạng tăng dung tích huyết cầu làm cho áp lực tưới máu não bị giảm, lúc đó lưu lượng máu não sẽ phụ thuộc vào mạng lưới tuần hoàn bàng hệ trong não. Hậu quả của giảm lưu lượng máu não phụ thuộc vào sự hình thành nhanh của dòng máu bù trừ cả về cường độ cũng như thời gian. Nếu giảm huyết áp nhẹ có thể chỉ gây thiếu máu não vùng giáp ranh, trong trường hợp giảm huyết áp nặng hoặc ngừng tuần hoàn có thể gây tổn thương nhu mô não trầm trọng [14].

1.1.3.3. Cơ chế của chết tế bào do nhồi máu não

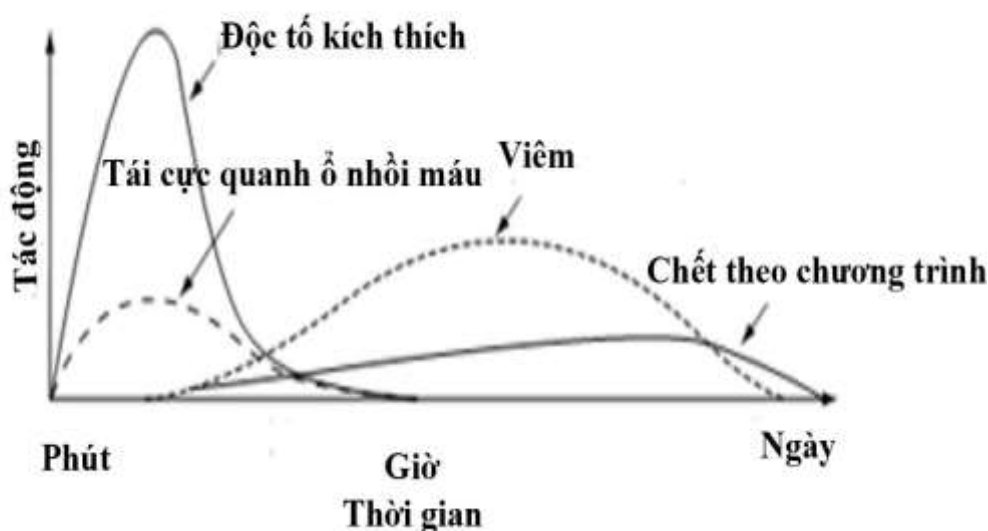
Nhồi máu não làm giảm lưu lượng máu và năng lượng cung cấp cho não, và kích hoạt ít nhất năm cơ chế quan trọng gây ra chết tế bào: kích thích gây độc tế bào và mất cân bằng ion, kích lực (stress) gây oxy-hóa/nitro-hóa, quá trình viêm, chết theo chương trình, và quá trình khử cực ở vùng cạnh nhồi máu [60], [76]. Có sự tương tác và phối hợp giữa nhiều cơ chế trong tổn

thương tế bào và chết tế bào. Khi quá trình nhồi máu não xảy ra, dẫn đến mất sự cung cấp nguồn năng lượng, từ đó dẫn đến sự suy giảm chức năng của ty thể, và hoạt hóa các phân tử oxy và ni-tơ phản ứng [125]. Những quá trình này tiến triển lan rộng qua nhiều giờ hoặc nhiều ngày, gián tiếp gây tổn thương các thần kinh, tế bào thần kinh đệm và mạch máu [108]. Những ảnh hưởng của các quá trình này lên sự tổn thương do nhồi máu được mô tả ở sơ đồ 1.1.



Sơ đồ 1.1. Những cơ chế chính trong sự chết tế bào do nhồi máu não [60]

Ở những khu vực giảm lưu lượng máu trầm trọng, tại vùng trung tâm của khu vực nhồi máu—sự chết tế bào do hoại tử và do kích thích gây độc tế bào xảy ra nhanh trong vòng vài phút và mô não sẽ bị tổn thương không hồi phục do không được cấp máu. Tuy nhiên, các tế bào ở các vùng ngoại vi được hỗ trợ bởi các tuần hoàn bàng hệ, cho nên số phận của các tế bào này được quyết định bởi các yếu tố bao gồm mức độ thiếu máu và thời gian tái tưới máu. Ở vùng ngoại biên, được gọi là “vùng nửa tối”, quá trình chết tế bào xảy ra tương đối chậm. Nếu tác động sớm vào các cơ chế bệnh sinh trên được xem là một trong những phương pháp điều trị chính [108].



Sơ đồ 1.2. Cơ chế chết tế bào thần kinh trong khu vực nửa tối [125]

Các tế bào sao bị tổn thương sớm, phù não xuất hiện sớm và đầu tiên:

Nghiên cứu siêu cấu trúc hậu quả của thiếu máu cục bộ cấp trên các mẫu thực nghiệm phát hiện các biến đổi quan trọng của lớp nội mô của các mao mạch, có sự ứ đọng glycogen trong tế bào sao và nhất là sự phồng lên của tế bào sao. Hiện tượng này tuy không đặc hiệu nhưng xuất hiện sớm. Chúng ta biết rằng sự giảm áp lực oxy làm gián đoạn sự sản xuất ATP và dần dần dẫn đến sự mất K^+ , sự xâm nhập các ion Cl^- và Na^+ vào tế bào sao từ đó gây phù nề mô thần kinh đệm. Phù não xuất hiện sớm vào khoảng 3 giờ sau khi nghẽn mạch và tiến tới tối đa trong 24 giờ, tồn tại và lan tỏa quá 72 giờ, làm hư hỏng tế bào sao, là tế bào làm nhiệm vụ trung gian chuyển hóa giữa mao mạch và tế bào thần kinh [3], [61], [62].

1.1.4. Vai trò của hình ảnh học trong chẩn đoán xác định nhồi máu não

1.1.4.1. Chụp cắt lớp vi tính trong chẩn đoán sớm nhồi máu não

Trong nhồi máu não, chụp CNCLVT giúp xác định khối lượng, vị trí ổ nhồi máu (trong 24 giờ có thể chưa rõ ổ nhồi máu do chưa có sự thay đổi tỷ trọng nhu mô não ở tại ổ nhồi máu ...).

- Các dấu hiệu giảm tỷ trọng sớm trên chụp CNCLVT bao gồm [30]:
 - + Mất lớp dải băng của thùy đảo.
 - + Mờ hình ảnh của nhân đậu.
 - + Mờ các rãnh của cuộn não.
 - + Các dấu hiệu tăng tỷ trọng của các động mạch não.
- Các dấu hiệu của phù não trên CNCLVT:
 - + Ép não thất không có chuyển dịch đường giữa.
 - + Có chuyển dịch đường giữa.
 - + Sự khác nhau hai bên ở sâu và lan tỏa các cuộn não.
 - Sự tăng đậm độ vừa phải [21].

1.1.4.2. Cộng hưởng từ trong chẩn đoán sớm nhồi máu não

Chỉ định cộng hưởng từ (CHT) khi chụp CNCLVT còn nghi ngờ hoặc không rõ. Nhồi máu não cấp phát hiện trên CHT tốt hơn CNCLVT. Khoảng 80% trường hợp nhồi máu não phát hiện trên cộng hưởng từ chụp trong vòng 24 giờ sau khởi phát. CHT giúp chẩn đoán xác định với các nhồi máu ổ khuyết hoặc các nhồi máu ở hố sau mà CNCLVT khó phát hiện. Dấu hiệu sớm nhất có thể thấy là dấu hiệu bất thường liên quan dòng chảy mạch máu. Bao gồm: mất tín hiệu dòng chảy và dòng chảy chậm với hình ảnh tăng tín hiệu trong lòng động mạch. Các dấu hiệu này có thể thấy ở giai đoạn rất sớm, chỉ vài phút sau khởi phát nhồi máu. Các dấu hiệu khác liên quan thay đổi hình thái, như sự phình lớn nhu mô não. Khoảng 1/3 trường hợp có tăng quang màng não cạnh vùng tổn thương trong khoảng từ ngày thứ nhất đến ngày thứ ba. Khảo sát CHT mạch máu có thể thấy trực tiếp sự tắc hẹp của các mạch máu não hoặc các bệnh lý mạch máu liên quan [17].

Cộng hưởng từ khuếch tán là kỹ thuật rất nhạy phát hiện tổn thương não ở giai đoạn nhồi máu rất sớm. Phù độc tế bào xảy ra trong vài phút sau khởi phát có thể tăng lượng nước trong não 3 – 5%. CHT khuếch tán giúp cải

thiện độ chính xác CHT lên 95%. CHT tưới máu có giảm tưới máu. Bất tương xứng hình ảnh giữa khuếch tán và tưới máu cho phép phân biệt các vùng mô não chết, vùng nửa tối của tổn thương nhồi máu. Các vùng bất thường trên cả hai kỹ thuật là tế bào đã chết. Vùng chỉ bất thường trên tưới máu, không bất thường trên khuếch tán là vùng tế bào thiếu tưới máu nhưng còn sống là vùng nửa tối [17].

1.1.4.3. Tiến triển và tiên lượng nhồi máu não

Tỷ lệ tử vong trong tháng đầu của NMN thấp nhưng NMN thường tái phát. Tỷ lệ tái phát là 53%. Khi bị tái phát thì tỷ lệ tử vong cao hơn nhiều so với NMN lần đầu [10]. Những bệnh nhân NMN nhẹ, điều trị tốt có thể hồi phục hoàn toàn. Nhưng đa số để lại di chứng thần kinh tâm thần, hay gặp là liệt nửa người, nói khó, mất viết, đọc, hội chứng ngoại tháp, tiểu não [10].

Các yếu tố tiên lượng nặng của NMN bao gồm tuổi trên 70, thể trạng chung kém, huyết áp tăng cao có những cơn tăng huyết áp ác tính, rối loạn ý thức, bội nhiễm phổi, nhiễm khuẩn tiết niệu, loét các điểm tỳ đè, độ nặng và rộng của NMN, NMN ở thân não, tiểu não hay lấp các động mạch lớn ở bán cầu, có các bệnh nội khoa mạn tính kết hợp: bệnh tim, phổi, thận, gan hoặc đái tháo đường, tiền sử NMN [6], [10].

Nghiên cứu của Nguyễn Đình Toàn cho thấy TNF α và PAI-1 [23] là các yếu tố tiên lượng nặng của bệnh nhân NMN cấp.

Kết quả của Vũ Anh Nhị nghiên cứu trên 316 bệnh nhân NMN cho thấy CNCLVT lệch đường giữa (OR = 118,89, p = 0,004), Glasgow \leq 8 (OR = 6,78, p < 0,001), biến chứng viêm phổi (OR = 5,06, p = 0,006) là các yếu tố tiên lượng độc lập đến nguy cơ tử vong [15].

1.2. CÁC CHẤT CHỈ ĐIỂM SINH HỌC

Chất chỉ điểm sinh học là một chất có đặc điểm là được đo lường và đánh giá một cách khách quan như là một yếu tố chỉ báo một tiến trình sinh lý

hay bệnh lý. Ví dụ như tăng lactat sau gắng sức, tăng glucose máu trong đái tháo đường, tăng men tim trong nhồi máu cơ tim... Trong kỷ nguyên của sinh học phân tử, các chất chỉ điểm sinh học được biết đến ngày càng nhiều và có thể được phân làm ba nhóm lớn [24]:

- Các chất chỉ điểm sinh học của một tiến trình bệnh lý và tương quan với các đánh giá lâm sàng.

- Các chất chỉ điểm sinh học đánh giá tác dụng của một thuốc điều trị.

- Các chất chỉ điểm trong các thử nghiệm lâm sàng.

Có rất nhiều cách để phân loại các chất chỉ điểm sinh học. Chúng có thể đơn giản là một sản phẩm chuyển hoá ví dụ như glucose, lipid. Đơn giản nhất là các peptid và protein như insulin, hemoglobin A và C, kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) và Protein phản ứng C (CRP). Các chất chỉ điểm sinh học phức tạp hơn là các tế bào như tiểu cầu hoặc các tế bào T và các tự kháng thể.

Một chất chỉ điểm sinh học có thể có nguồn gốc là một chất chỉ điểm gen hoặc là một protein hay là có nguồn gốc từ proteomic. Chúng cũng có thể là chất chỉ điểm DNA, chất chỉ điểm RNA hoặc là một sản phẩm của quá trình chuyển gen. Chất chỉ điểm sinh học có thể xuất phát từ tế bào hoặc thân tế bào hoặc cũng có thể là các tự kháng thể trong các bệnh tự miễn [24], [68].

1.2.1. Các chất chỉ điểm sinh học trong chẩn đoán sớm nhồi máu não

Hiện nay, việc chẩn đoán nhồi máu não là phối hợp lâm sàng và hình ảnh học. Tuy nhiên, do độ nhạy không cao của các phương pháp hình ảnh học đặc biệt trong những giờ đầu của nhồi máu não: CNCLVT thường chưa rõ tổn thương trong những giờ đầu, thậm chí trong ngày đầu sau khởi phát nhồi máu não. MRI sọ não thì có độ nhạy và độ đặc hiệu hơn CNCLVT trong chẩn đoán sớm nhồi máu não, tuy nhiên đây là phương pháp kỹ thuật cao, chỉ có ở các trung tâm chuyên sâu, không dễ thực hiện trong giai đoạn cấp của bệnh, thời gian chụp kéo dài và có nhiều chống chỉ định [137]. Do đó, một chất chỉ điểm

sinh học sẽ giúp chẩn đoán sớm, có giá trị và nhanh chóng nhồi máu não từ đó thiết lập điều trị kịp thời với các phương pháp đặc hiệu mà cửa sổ điều trị rất hẹp (dưới 4,5 giờ) [111].

Rất nhiều các chất chỉ điểm sinh học trong bệnh lý mạch máu não đã được nghiên cứu những năm gần đây, tuy nhiên chỉ một số ít có tác dụng thiết thực để chẩn đoán bệnh ở những giờ đầu sau khi xuất hiện triệu chứng, đây là khoảng thời gian quyết định hiệu quả điều trị, ảnh hưởng trực tiếp đến người bệnh. Hiện nay có rất nhiều chất chỉ điểm sinh học được coi là có giá trị trong chẩn đoán theo dõi, tiên lượng bệnh lý mạch máu não. Đối với từng chất chỉ điểm riêng biệt những mối tương quan có giá trị khác nhau, có thể rất lớn. Nhưng trong thực tế lâm sàng việc sử dụng lựa chọn chất chỉ điểm thích hợp rất cần thiết, rất hữu ích cho việc chẩn đoán, theo dõi điều trị và tiên lượng bệnh lý mạch máu não [137].

Mặc dù có nhiều chất chỉ điểm sinh học kết hợp với nhồi máu não nhưng không có một chất nào đặc trưng cho chẩn đoán nhồi máu não cấp. Do đó, nhiều nghiên cứu đã tiến hành phối hợp nhiều chất chỉ điểm sinh học để tăng độ tin cậy trong chẩn đoán. Một trong những nghiên cứu phối hợp đó là nghiên cứu của Lynch và cs về 26 chất chỉ điểm sinh học trên 44 bệnh nhân nhồi máu não. Kết quả nghiên cứu cho thấy có bốn chất protein S100B, vWF, MMP9, VCAM khi phối hợp với nhau cho chẩn đoán chính xác nhồi máu não với độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 90%. Cũng nhóm tác giả này nghiên cứu phối hợp năm chất chỉ điểm sinh học S100b, vWF, MMP9, yếu tố tăng trưởng thần kinh loại B, và MCP-1 cho thấy nhồi máu não được chẩn đoán chính xác với độ nhạy 92% và độ đặc hiệu 93%. Ở thời điểm lấy máu 6 đến 24 giờ sau khởi phát triệu chứng đầu tiên, với nồng độ S100B trên 0,065 ng/ml, nguy cơ NMN cao gấp 6,4 lần so với protein S100B không tăng [86].

Reynold M. và cs trong một nghiên cứu thuần tập 223 bệnh nhân nhồi máu não sử dụng tập hợp S100B, yếu tố tăng trưởng thần kinh loại B, vWF, MMP9 và protein hóa hướng động bạch cầu đơn nhân 1 và nhóm chứng 214 người cho thấy sự kết hợp này cho kết quả chẩn đoán nhồi máu não sớm trong vòng 12 giờ sau khi khởi phát bệnh với độ nhạy 91% và độ đặc hiệu 97% [113]. Một nghiên cứu khác phối hợp D-dimer, CRP, BNP, MMP-9 và S100B của Laskowitz D.T. được thực hiện trên bệnh nhân nghi ngờ nhồi máu não trong thời gian 6 giờ kể từ khi khởi phát triệu chứng. Kết quả cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của chẩn đoán không cao với tỷ lệ lần lượt là 81% và 70% [81].

Một bài báo tập hợp những nghiên cứu về các chất chỉ điểm sinh học trong chẩn đoán và trong tiên lượng của nhồi máu não xuất bản gần đây của Whiteley W. và cs, bao gồm 21 nghiên cứu đánh giá 58 chất chỉ điểm sinh học đơn độc và 7 nghiên cứu phối hợp nhiều chất chỉ điểm sinh học. Độ nhạy và độ đặc hiệu cao của chẩn đoán NMN được xác định trong phần lớn các chất chỉ điểm sinh học sử dụng đơn độc. Tuy nhiên, do có nhiều hạn chế trong thiết kế nghiên cứu nên chưa có chất chỉ điểm đặc hiệu nào được khuyến cáo sử dụng trong lâm sàng [137].

Những nghiên cứu gần đây cho thấy vai trò của protein S100B và NSE trong việc chẩn đoán sớm NMN. Trong NMN các tế bào sao bị tổn thương sớm, phù não xuất hiện sớm và đầu tiên. Sự giảm áp lực oxy làm gián đoạn sự sản xuất ATP và dần dần dẫn đến sự mất K^+ , sự xâm nhập các ion Cl^- và Na^+ vào tế bào sao từ đó gây phù nề mô thần kinh đệm. Phù não xuất hiện sớm vào khoảng 3 giờ sau khi nghẽn mạch và tiến tới tối đa trong 24 giờ, tồn tại và lan tỏa quá 72 giờ, làm hư hỏng tế bào sao, là tế bào làm nhiệm vụ trung gian chuyển hóa giữa mao mạch và tế bào thần kinh từ đó gây phóng thích protein S100B và NSE [62], [114], [115]. Chính vì vậy chúng tôi sử dụng hai chất này nghiên cứu ở bệnh nhân NMN giai đoạn cấp.

1.2.2. Đặc điểm của protein S100B

1.2.2.1. Giới thiệu chung về S100

Protein S100 được Moore mô tả lần đầu tiên vào năm 1965. Thuật ngữ “S100” được sử dụng để đặt tên cho những protein này vì chúng tan trong dung dịch bão hòa 100% amoniac sulphat tại pH trung tính. Protein S100 là một canxi acid gắn protein (trọng lượng phân tử 21 KDa) được tìm thấy ở trong tế bào thần kinh đệm và tế bào Schwann. Nó tồn tại ở những dạng khác nhau phụ thuộc vào đơn vị alpha và beta. Loại beta rất đặc hiệu cho tế bào não. Đơn vị beta-beta có mặt ở trong tế bào thần kinh đệm và tế bào sao, loại alpha-beta chỉ có trong tế bào thần kinh đệm nhưng không có trong tế bào sao, trong khi loại alpha-alpha có trong sợi cơ, tim và thận. Protein S100 được chuyển hoá ở thận và bài tiết ra nước tiểu, có thời gian bán hủy sinh học là khoảng 2 giờ.

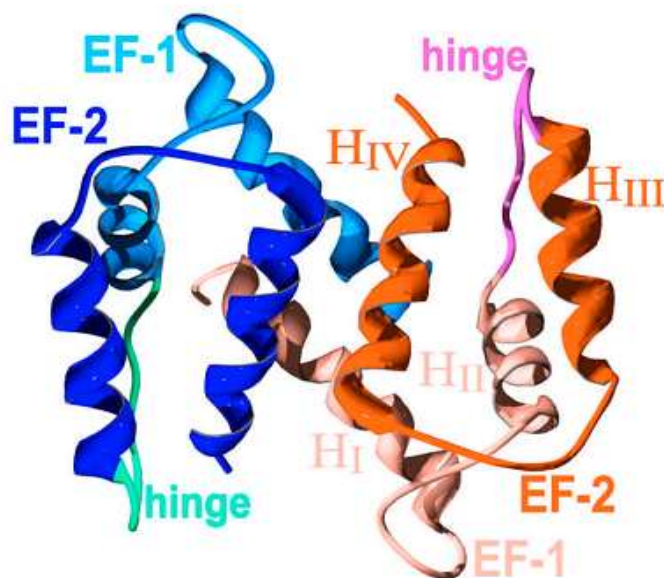
Nhiều bệnh lý của hệ thần kinh trung ương có thể được đánh giá nhờ vào các chất chỉ điểm sinh học. Trong những năm gần đây, người ta quan tâm nhiều hơn đến việc sử dụng những chất chỉ điểm sinh học về thần kinh như protein S100B trên lâm sàng trong việc chẩn đoán và tiên lượng. Protein S100B là một trong những thành viên của họ protein S100 [84]. Protein S100B là một peptid gắn canxi được sản xuất chủ yếu bởi các tế bào sao, đóng vai trò là các cận tiết đối với các tế bào thần kinh cũng như tế bào thần kinh đệm. Một khi có sự gia tăng nồng độ protein S100B trong máu có nghĩa là có thương tổn giải phẫu đồng thời nói lên mức độ nặng của nhiều bệnh lý ở hệ thần kinh trung ương [39], [126], [147].

Nồng độ protein S100B tăng lên ở dịch não-tủy, máu, nước tiểu, nước bọt, dịch ối [92]. Protein S100B được tìm thấy trong tế bào của hệ thống thần kinh trung ương, chủ yếu ở tế bào sao [28], [84]. Một nghiên cứu về hóa mô miễn dịch đã chỉ ra rằng, những tế bào sao là những tế bào chủ yếu chứa

protein S100B ở chất xám, còn ở khu vực chất trắng là tế bào thần kinh đệm ít gai. Nồng độ mRNA cũng như protein S100B được sử dụng để đánh giá sự hoạt hóa hoặc chết đi của các tế bào sao khi não bộ bị tổn thương. Sự tăng nồng độ protein S100B trong máu hoặc trong dịch não-tủy có liên quan tới nhiều bệnh lý của hệ thần kinh trung ương như chấn thương, thiếu máu, viêm và thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer [70], [84]. Hiện nay, protein S100B được xem như là chất chỉ điểm sinh học tốt nhất để đánh sự thương tổn của hệ thần kinh trung ương.

1.2.2.2. Cấu trúc của protein S100B

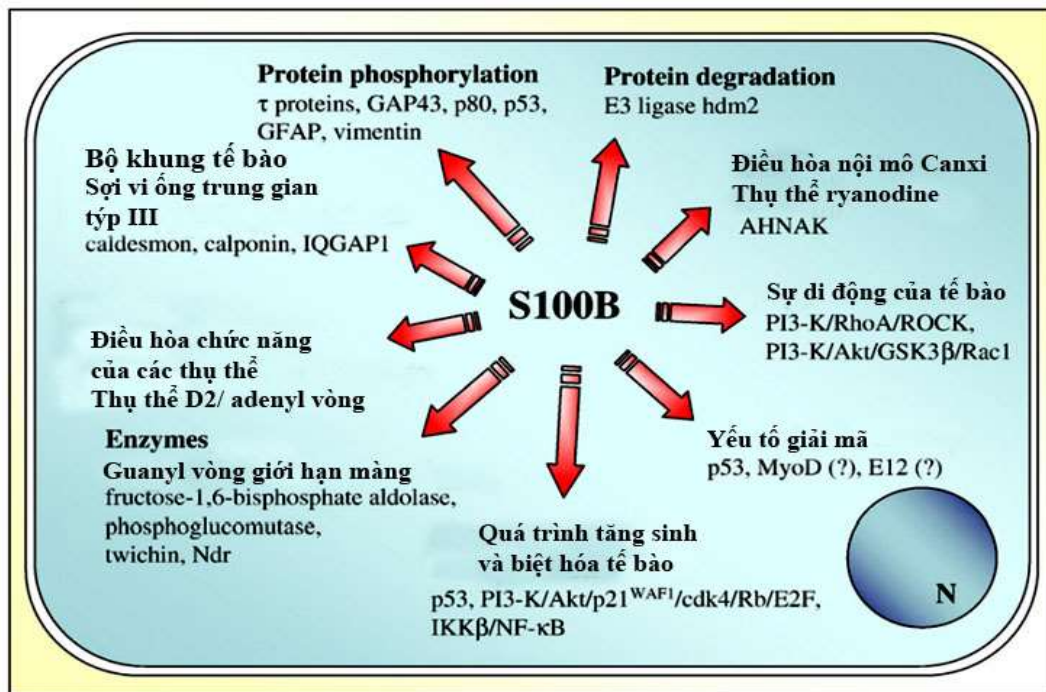
Các protein S100 là những protein nhỏ có tính acid được cấu thành từ hai tiểu đơn vị α và β có trọng lượng phân tử 10,4 và 10,5 kDa. Protein S100B hình thành từ hai tiểu đơn vị β [70], [144]. Những cấu trúc này tồn tại ở trạng thái gắn Ca^{2+} và không gắn Ca^{2+} , cũng như dạng kết hợp với các peptid của mô đích. Cấu trúc của protein S100B được cấu thành từ những liên kết nhị trùng mà mặt phẳng liên kết được tạo thành từ những gốc kỵ nước. Mỗi tiểu đơn vị của protein S100B được cấu thành từ hai chuỗi gắn Ca^{2+} kiểu xoắn – vòng – xoắn mà người ta thường gọi là EF – hand [48], [63], [147].



Hình 1.1. Cấu trúc nhị trùng của protein S100B [60]

1.2.2.3. Chức năng của protein S100B

Protein S100B tham gia vào rất nhiều các hoạt động của tế bào bao gồm dẫn truyền tín hiệu tế bào, quá trình biệt hóa, di chuyển, quá trình giải mã và chu trình tế bào. Nguyên nhân là do protein S100B tham gia điều hòa các hoạt động của protein đích thông qua Ca^{2+} (ngoài ra còn có Zn và Cu), từ đó dẫn truyền tín hiệu từ tín hiệu tế bào thứ hai. Do đó, muốn hiểu được chức năng của protein S100B thì phải xác định được những protein đích này. Trong suốt thập kỷ trước, một số lượng lớn những sự tương tác giữa protein S100B và protein đích đã được mô tả liên quan đến enzym, những yếu tố cấu thành của bộ khung tế bào cũng như những yếu tố giải mã [48],[63].



Hình 1.2. Tác dụng điều hòa các quá trình diễn ra bên trong tế bào của S100B[46]

Những bằng chứng đã chỉ ra rằng protein S100B tham gia điều hòa nhiều quá trình diễn ra ở nội bào và những tín hiệu ngoại bào. Trong tế bào, protein S100B hoạt động như một chất kích thích quá trình tăng sinh và di chuyển, ức chế quá trình chết tế bào và biệt hóa. Những tác dụng này của protein S100B quan trọng trong sự phát triển của não, sụn và tế bào cơ vân, sự hoạt hóa của những tế

bào sao khi não bị tổn thương và quá trình thoái hóa não cũng như tế bào vệ tinh trong quá trình tái tạo cơ, và sự tái cấu trúc cơ tim trong nhồi máu, cũng như cơ chế bệnh sinh của bệnh lý u thần kinh đệm cũng như u tế bào hắc tố.

Protein S100B được bài tiết ra từ nhiều loại tế bào khác nhau cũng như từ các tế bào bị tổn thương. Khi được bài tiết, nó sẽ tác động lên một số lượng lớn các loại tế bào khác nhau dưới dạng tự tiết, cận tiết và thậm chí là nội tiết.

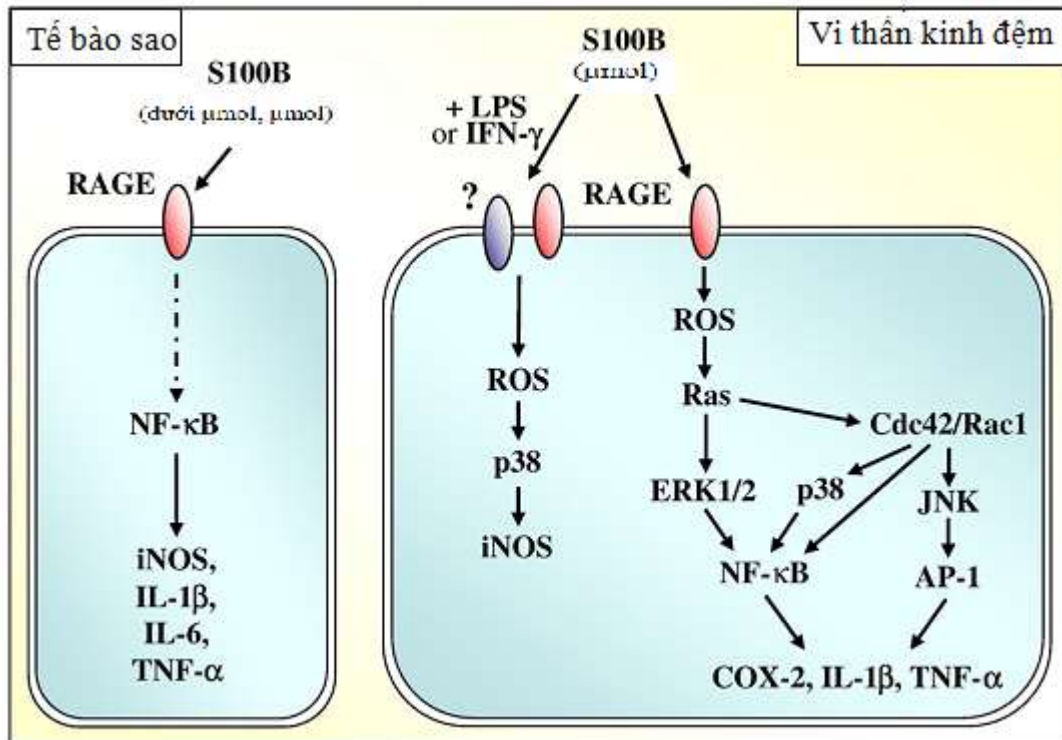
1.2.2.4. Ảnh hưởng của S100B lên các tế bào sao

Protein S100B có những tác động lên các tế bào sao dưới hình thức tự tiết. Những nghiên cứu trước đó đã chứng minh được protein S100B kích thích sự tăng sinh của dòng tế bào sao ở nồng độ thấp [106], [116], và làm tăng hoạt động của iNOS và nồng độ mRNA ở những tế bào sao vỏ não của chuột ở nồng độ cao hơn thông qua việc hoạt hóa NF- κ B (hình 1.3). Nồng độ cao của protein S100B làm tăng NO, từ đó sẽ làm diễn ra quá trình chết tế bào của những tế bào sao cũng như quá trình chết tế bào thần kinh được nuôi cấy [116]. Thêm vào đó, nồng độ cao của protein S100B sẽ làm tăng sự biểu hiện IL-1 β ở tế bào sao và làm tăng sự hoạt hóa những tế bào thần kinh đệm thông qua β -amyloid, và kích thích sự bài tiết của Interleukin-6 và yếu tố hoại tử u - α từ những tế bào sao ở nồng độ trên 25 nM (hình 1.3). Do đó, protein S100B có thể hoạt hóa những tế bào sao, tham gia vào quá trình chuyển đổi những tế bào sao từ những tế bào có chức năng dinh dưỡng thành những tế bào có thể tham gia vào những đáp ứng viêm của cơ thể. Tuy nhiên, chúng ta vẫn chưa rút ra được kết luận liệu quá trình chết tế bào sao do protein S100B gây ra có vai trò gì trong việc làm giảm số lượng của những tế bào sao hoạt hóa trong quá trình viêm của não. Protein S100B có thể đóng góp một vai trò trong việc làm giảm quá trình viêm. Những ảnh hưởng của protein S100B lên những tế bào sao cũng thông qua sự liên kết của RAGE. Mặc khác, với một nồng độ thấp (từ dưới nanomol đến nanomol) của protein S100B đã được chứng minh là có thể làm bất hoạt tác dụng của chất độc thần kinh trimethyltin lên những tế bào sao [48].

1.2.2.5. Những ảnh hưởng của protein S100B lên các tế bào vi thần kinh đệm

Ở nồng độ nanomol và dưới nanomol, protein S100B sẽ bất hoạt tác dụng của chất độc thần kinh trimethyltin lên các tế bào vi thần kinh đệm, cũng như các đại thực bào ở não bộ. Thụ thể chịu trách nhiệm cho những tác dụng này của protein S100B vẫn chưa được biết. Người ta cho rằng ở nồng độ sinh lý, protein S100B làm bất hoạt những tác dụng độc thần kinh lên những tế bào vi thần kinh đệm thông qua sự liên kết với RAGE. Protein S100B cũng có thể làm bất hoạt những tác dụng của những chất độc thần kinh ở những mô não ở trong giai đoạn đầu của tình trạng tổn thương não. Ngược lại, nếu ở nồng độ cao, protein S100B sẽ hoạt hóa tế bào vi thần kinh đệm, là tế bào tham gia vào đáp ứng viêm của não. Như vậy, protein S100B sẽ hợp lực với những nội độc tố của vi khuẩn, và IFN- γ để làm tăng hoạt động của iNOS và từ đó tăng sản xuất NO từ những tế bào vi thần kinh đệm (hình 1.3), điều này cho thấy sự tích lũy của protein này ở khoang ngoại bào có thể góp phần vào đáp ứng viêm của não ở những trường hợp bị tổn thương. Protein S100B làm tăng bài tiết của NO từ các tế bào vi thần kinh đệm không phụ thuộc vào hoạt động dẫn truyền tín hiệu của RAGE, nhưng lại phụ thuộc vào số lượng các phân tử RAGE trên bề mặt của tế bào vi thần kinh đệm. Từ đó có thể nói rằng, trong trường hợp não bị viêm, những phân tử RAGE ngoại bào sẽ bám vào bề mặt của tế bào vi thần kinh đệm để từ đó thu hút thêm các phân tử protein S100B đến, làm cho protein có khả năng hợp lực với nội độc tố vi khuẩn và INF – gamma, từ đó kích thích sự sản xuất của NO.

Điều đáng chú ý là yếu tố hoại tử u alpha cũng có thể kích thích sự bài tiết protein S100B từ những tế bào sao, làm gia tăng nồng độ protein S100B ngoại bào từ đó làm tăng sự hoạt hóa của protein S100B lên các tế bào vi thần kinh đệm.



Hình 1.3. Ảnh hưởng của S100B lên tế bào sao và tế bào vi thần kinh đệm [48]

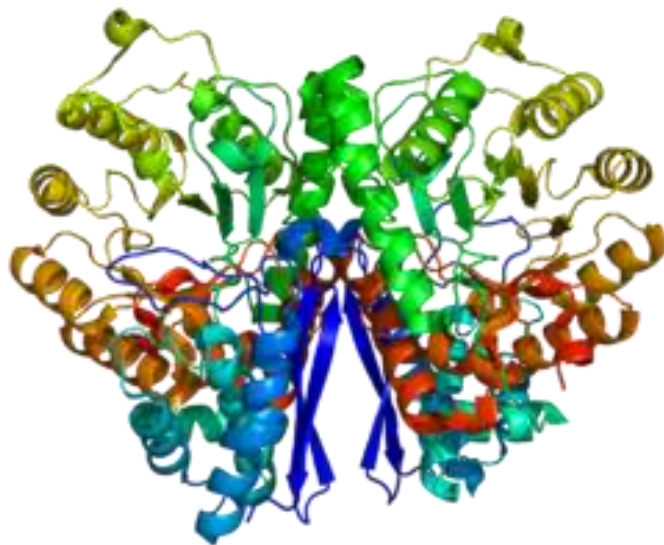
1.2.3. Đặc điểm enolase đặc hiệu của tế bào thần kinh (Neuron-specific enolase)

Trong suốt thập kỷ 1960, Moore và cộng sự đã bắt đầu nghiên cứu về những protein đặc hiệu não bộ hòa tan mới bằng những quy trình thí nghiệm rất cầu kỳ để chiết xuất chúng từ những mô não bộ và các mô ngoại vi khác nhau của bò. Trong quá trình phân đoạn những chiết xuất này sử dụng các kỹ thuật hóa sinh cố định, Moore đã chứng minh một cách thuyết phục sự tồn tại của một nhóm các protein tan trong acid chỉ xuất hiện trong chiết xuất của não bộ. Trong số những protein này, có hai protein được mô tả và được đặt tên là protein 14 – 3 – 2 và protein S100. Cả hai đều là acid và khi phân tích cho thấy protein 14 – 3 – 2 có nguồn gốc từ tế bào thần kinh và protein S100 có nguồn gốc từ tế bào thần kinh đệm. Sử dụng phương pháp xét nghiệm miễn dịch cố định bổ thể, người ta cũng đã chứng minh được rằng những protein này xuất hiện cùng thời điểm với sự trưởng thành của tế

bào thần kinh (14 – 3 – 2) và tế bào thần kinh đệm. Chúng xuất hiện chủ yếu trong các mô thần kinh và nồng độ của chúng có mối tương quan với quá trình biệt hóa, điều này gợi ý rằng cả hai loại protein này có liên quan đến chức năng biệt hóa của mỗi loại tế bào [88].

1.2.3.1 Cấu trúc enolase đặc hiệu của tế bào thần kinh

Việc chứng minh được các tế bào thần kinh có một dạng đặc biệt của enolase đã đặt ra câu hỏi vậy còn tế bào nào khác trên não bộ chứa chất đó nữa hay không. Một số các nhóm nghiên cứu khác đã chứng minh một cách nhanh chóng rằng dạng này của enolase tồn tại trên chiết xuất của não bộ động vật có vú. Cấu trúc của ba enolase não bộ này đã được mô tả một cách rõ ràng. Tất cả các enolase não bộ đều là các nhị trùng, cũng giống như các enolase khác đã được quan sát trước đó trên các tế bào gan, cơ và các enzym của nấm men. Việc phát triển một phương pháp miễn dịch phóng xạ đặc hiệu cho NSE đã được thực hiện bằng cách gắn protein với tritium và gần đây hơn là gắn với ^{125}I để tạo ra được một xét nghiệm với độ nhạy lên tới picogram. Các xét nghiệm miễn dịch enzym với độ nhạy cao cũng đã được phát triển.



Hình 1.4. Cấu trúc của NSE [88]

NSE là enzym enolase phân hủy đường (có trọng lượng phân tử khoảng 78 kD [106]) gồm có ba tiểu đơn vị khác nhau α , β và γ . Tiểu đơn vị α của

enolase có ở trong nhiều loại mô của động vật có vú trong khi đó tiểu đơn vị β được tìm thấy ở trong cơ tim và sợi cơ vân. Dạng đồng phân enolase α γ và γ γ mà được biết đến như là enolase đặc hiệu thần kinh hoặc γ -enolase có thể phát hiện đầu tiên ở tế bào nội tiết thần kinh và tế bào thần kinh ở nồng độ cao cũng như những u mà có nguồn gốc từ chúng [88].

1.2.3.2. Sự phân bố của NSE

Nồng độ cao lên tới 15 – 20mcg/mg protein hòa tan đối với NSE được tìm thấy trong nhu mô não của người. Con số này tương ứng với từ 1,5 đến 2% khối lượng tổng protein hòa tan trong não bộ. NSE nằm chủ yếu ở các tế bào thần kinh. Khi chú ý đến đặc điểm này, nồng độ của NSE xấp xỉ 2 – 4% hàm lượng protein hòa tan trong các tế bào thần kinh. Nồng độ các mô ngoại vi của NSE thấp hơn so với nồng độ trong não bộ. Một nhóm các mô nội tiết, bao gồm vỏ thượng thận, tuyến yên, tuyến tụy, và tuyến giáp, có nồng độ NSE thay đổi nằm giữa nồng độ ở tế bào thần kinh và ngoài thần kinh. Các dịch sinh học chẳng hạn như huyết thanh và dịch não tủy có nồng độ NSE thấp. Tiểu phân tử alpha cũng được quan sát thấy trong tiểu cầu. Nghiên cứu cho thấy có một nồng độ không đáng kể trong các tế bào hồng cầu. Tiểu phân tử delta cũng được phát hiện thấy ở một số dòng tế bào u thần kinh đệm.

Vị trí tế bào của các enolase não bộ đã được xác định bằng phương pháp hóa mô miễn dịch tế bào, chứng minh được rằng NSE hoặc tiểu phân tử delta là một chỉ điểm đặc hiệu cho cả các tế bào thần kinh ở ngoại vi lẫn trung ương và các tế bào thần kinh nội tiết. Trong mô thần kinh, NSE tồn tại ở tất cả các tế bào thần kinh và nằm ở phần bào tương của tế bào. Các tiểu phân enolase alpha và delta là những chỉ điểm đặc hiệu lần lượt cho các tế bào thần kinh đệm và tế bào thần kinh.

Có rất nhiều các tuyến nội tiết chứa nồng độ NSE nằm giữa nồng độ của các mô thần kinh và mô không thần kinh. Việc nhuộm hóa mô miễn dịch bây giờ đã chứng minh được rằng hàm lượng NSE hoặc tiểu phân delta của những mô này nằm chủ yếu trong các tế bào thần kinh nội tiết. Những tế bào này cũng

được gọi là các tế bào APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) để nhấn mạnh về tính tương đồng về mặt sinh lý với các tế bào thần kinh. Rõ ràng tất cả các tế bào thần kinh nội tiết dạng APUD được đánh giá đều chứa một nồng độ cao NSE. Quan sát này nhận được nhiều mối quan tâm giúp bổ sung thêm bằng chứng là tế bào này có mối liên hệ với các tế bào thần kinh cho thấy NSE có thể đóng vai trò là một chỉ điểm về chức năng có giá trị cho những tế bào chứa nó [88].

1.2.3.3. Các đặc điểm về quá trình phát triển và sinh học phân tử của enolase đặc hiệu tế bào thần kinh (Neuron – Specific Enolase)

Đặc trưng của kháng nguyên đặc hiệu tế bào liên quan đến chức năng đặc hiệu của tế bào chứa nó sẽ bộc lộ rõ ràng nếu như sự phát triển của các kháng nguyên này có liên quan đến quá trình biệt hóa của tế bào.

NSE đã được chứng minh là xuất hiện tương đối muộn trong quá trình biệt hóa thần kinh tương ứng với sự khởi đầu của quá trình tạo khớp thần kinh. Bằng chứng từ một số phòng thí nghiệm đã chứng minh được là các tế bào nguyên bào thần kinh có chứa tiểu phân tử alpha. Trong suốt quá trình tạo khớp thần kinh, đã có một sự hoán chuyển gen xảy ra dẫn đến sự mất tính phản ứng miễn dịch của tiểu phân tử alpha và xuất hiện tiểu phân tử delta. mRNA của NSE xuất hiện song song với sự xuất hiện của NSE trong quá trình phát triển. Như vậy, NSE không những là một chỉ điểm hữu ích cho các tế bào thần kinh mà còn đại diện cho một chỉ điểm của quá trình biệt hóa thần kinh. Dạng đồng phân enolase này của não bộ xuất hiện một phần trong quy trình làm phá vỡ tế bào. Sự chuyển đổi trong quá trình phát triển từ tiểu phân tử alpha thành tiểu phân tử delta giúp dự đoán hệ thần kinh đang phát triển hoặc các tế bào thần kinh vẫn còn biệt hóa một phần có thể tổng hợp cả hai tiểu phân.

Việc mô tả rõ hơn sự biến đổi trong quá trình phát triển của tế bào thần kinh được trông đợi là một lĩnh vực nghiên cứu tiềm năng, liên quan đến sự biểu hiện gen đặc hiệu tế bào thần kinh. Một số nhóm nghiên cứu đã chuẩn bị

được các đoạn môi cDNA cho NSE. Những nghiên cứu này cho thấy rằng kích thước của gen NSE là khoảng 2400 cặp cơ bản, trong đó có khoảng 1200 cặp sẽ được giải mã thành NSE [88].

1.2.4. Sự thay đổi của protein S100B và NSE

1.2.4.1. Sự thay đổi của S100B

Protein S100B tham gia vào nhiều hoạt động ngoại bào. Protein S100B có thể được tế bào sao, tế bào mỡ, và một số tế bào khác bài tiết ra ngoài tế bào. Sự bài tiết này sẽ tăng lên khi có kích thích thụ thể 5 – HT1A (thụ thể của serotonin), sự có mặt của acid lysophosphatidic, glutamat, các cytokin tiền viêm, yếu tố hoại tử u – α , và trong tình trạng kích lực. Những yếu tố kích thích khác làm bài tiết S100B từ tế bào sao bao gồm sự tăng nồng độ Ca^{2+} nội bào, những chất chống oxy-hóa tự nhiên, những α keton acid dạng nhánh, MPTP, và risperidon. Những bằng chứng gần đây cho thấy S100B được bài tiết từ tế bào sao bằng cách hoạt hóa thụ thể 3 glutamat.

Ở người bình thường, nồng độ protein S100B huyết thanh là: 0,045-0,105 ng/ml [115].

Trong nhiều bệnh lý, protein S100B có thể rò rỉ từ những tế bào bị tổn thương và tích tụ lại ở khoang ngoại bào, từ đó đi vào máu. Nồng độ S100B sẽ tăng lên ở những bệnh nhân mắc bệnh u tế bào hắc tố, trong giai đoạn cấp của tổn thương não, sau tập thể dục nặng, bệnh cơ tim giãn, thiếu máu cơ tim, các trường hợp chấn thương.

Sự bài tiết protein S100B từ tế bào Schwann qua sự hoạt hóa thụ thể bề mặt - RAGE, từ đó hoạt hóa Src tyrosine kinase, Src tyrosine kinase sẽ phosphoryl- hóa caveolin – 1, giúp RAGE được chứa vào những cái túi Rab11 (+), từ đó hòa màng với những túi chứa S100 nội sinh. Sự bài tiết S100 phụ thuộc vào sự có mặt và hoạt hóa của RAGE trên bề mặt tế bào, và S100 có thể tự kích thích sự bài tiết của chính nó thông qua việc gắn với các thụ thể RAGE. Tuy nhiên, S100B vẫn được bài tiết ở những tế bào mà không biểu hiện RAGE hoặc biểu hiện ở một mức độ rất thấp, ví dụ như những tế bào sau

khi hoàn thành quá trình phát triển và trong trường hợp không có quá trình bệnh lý nào diễn ra, trừ một số dạng tế bào ở phổi. Sự bài tiết S100B có thể giảm ở tế bào sao và tế bào Schwann khi nồng độ glucose cao, hoặc có sự ức chế Src kinase, và khi điều trị với liều cao glutamat [48].

Bảng 1.1. Những yếu tố điều hòa sự tiết của protein S100B ra ngoại bào [48]

Yếu tố làm tăng tiết	Yếu tố làm giảm tiết
Giai đoạn phát triển (tế bào sao)	Nồng độ glucose cao (tế bào sao)
Catecholamin (tế bào mỡ)	Sự ức chế Src kinase (tế bào sao)
5 – HT1A (tế bào sao)	Nồng độ glutamat cao (tế bào sao)
Acid lysophosphatidic	
Glutamat (tế bào sao)	
Yếu tố hoại tử u – alpha	
Kích lực chuyển hóa (tế bào sao)	
Nồng độ Ca^{2+} nội bào cao (tế bào sao)	
Những chất chống oxy-hóa tự nhiên (tế bào sao)	
Những keto acid dạng nhánh (tế bào sao)	
MPTP (tế bào sao)	
Risperidon (tế bào sao)	
U tế bào hắc tố	
Giai đoạn cấp của tổn thương não (tế bào sao)	
Tập thể dục cường độ cao (tế bào mỡ, tế bào cơ vân)	
Bệnh cơ tim giãn (tế bào sao, tế bào cơ tim)	
Thiếu máu cơ tim	
Chấn thương nói chung	

(tế bào mỡ, tế bào cơ)	
------------------------	--

1.2.4.2. Sự thay đổi của enolase đặc hiệu tế bào thần kinh

Ở người bình thường, nồng độ NSE huyết thanh là: 15,7–17,0 ng/ml [114].

Vị trí gắn của NSE trong các tế bào thần kinh và thần kinh nội tiết cho thấy kháng nguyên này có thể trở thành một công cụ lâm sàng hữu ích trong nhiều tình trạng bệnh lý khác nhau liên quan đến những loại tế bào đó. Cơ sở của những nghiên cứu này là đánh giá liệu một sự thoái hóa hoặc tân sinh những dạng tế bào này có thể biểu hiện ra bên ngoài bằng một sự tăng nồng độ NSE trong huyết thanh hoặc dịch não-tủy của bệnh nhân hay không. Phương pháp tiếp cận như thế này đã được chứng minh là hiệu quả ở những bệnh nhân bị đột quy não và chấn thương sọ não. Trong khi đó những thành công trong các nghiên cứu liên quan đến các bệnh lý thoái hóa thần kinh thì khó hơn nhiều do không chắc chắn về thời gian của quá trình thoái hóa tế bào thần kinh. Sự tăng nồng độ NSE trong dịch não tủy đã được quan sát thấy ở cả những bệnh nhân bị đột quy não và bệnh nhân bị chấn thương sọ não. Những nghiên cứu trong tương lai hy vọng sẽ chứng minh được sự tương quan giữa mức độ thương tổn thần kinh và nồng độ NSE [88].

Những nghiên cứu hiện tại cũng đã chứng minh được là các tế bào thần kinh nội tiết chuyển dạng hoặc ung thư cũng có một nồng độ NSE cao. Kháng nguyên này có thể đóng vai trò như một chất chỉ điểm sinh học của các khối u thần kinh nội tiết hoặc u tế bào thần kinh nội tiết. Sự tăng nồng độ của NSE trong huyết thanh có thể là hậu quả của một số các khối u tế bào thần kinh nội tiết do sự luân chuyển nhanh chóng các tế bào u chứa NSE. Các nỗ lực đầu tiên của các nhà nghiên cứu trong lĩnh vực này là ung thư phổi tế bào nhỏ. Các tế bào nhỏ nuôi cấy có một nồng độ NSE cao trong khi các tế bào phổi chuyển dạng khác có nồng độ thấp hơn nhiều. Các nghiên cứu trên các bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ đã chứng minh được là nồng độ NSE tăng lên một cách đáng kể ở những bệnh nhân này và sự tăng nồng độ NSE có mối tương quan mật thiết với tiến triển lâm sàng của bệnh.

Một dạng ung thư thần kinh nội tiết thứ hai đã được chứng minh là có tăng nồng độ NSE trong huyết thanh là ung thư biểu mô tế bào thần kinh ở trẻ em. Một số các nghiên cứu đã chứng minh được rằng sự tăng nồng độ NSE được quan sát thấy ở hầu hết tất các bệnh nhân giai đoạn IV và hầu hết những bệnh nhân ở các giai đoạn thấp hơn.

Trên lâm sàng, NSE đã được chứng minh là có tầm quan trọng đặc biệt trong một số lĩnh vực, bao gồm định dạng mô ung thư và là một công cụ chẩn đoán và phân giai đoạn của cả ung thư phôi tế bào nhỏ và ung thư nguyên bào thần kinh ở trẻ em. Việc xác định thông qua miễn dịch phóng xạ nồng độ của NSE nhanh chóng trở thành một công cụ thường quy trong việc chẩn đoán những bệnh nhân này. Những nghiên cứu xa hơn ở những bệnh nhân có bệnh lý thần kinh có thể sẽ chứng minh được nồng độ NSE trong dịch não-tủy có thể sẽ hữu ích trong việc đánh giá mức độ thương tổn thần kinh và thời gian của nó. Mặc dù các nghiên cứu sơ khai trong lĩnh vực bệnh lý thoái hóa thần kinh chưa thành công (có thể do vấn đề lấy mẫu), các nghiên cứu thí điểm trên những bệnh nhân đột quỵ não và chấn thương sọ não rất có triển vọng. Những phân tích kỹ hơn trong lĩnh vực này có thể chứng minh được là nồng độ NSE trong dịch não-tủy có thể rất hữu ích trong việc dự đoán được mức độ thương tổn não bộ ở những bệnh nhân này. Ứng dụng lâm sàng của việc định lượng NSE từ đó sẽ nhiều hơn và sẽ phát triển xa hơn.

NSE được xem như chất chỉ điểm lựa chọn đầu tiên để theo dõi ung thư phế quản tế bào nhỏ, sự tăng nồng độ NSE được tìm thấy khoảng 60-81% trường hợp ung thư phế quản tế bào nhỏ. Vì NSE không có mối tương quan đến vị trí di căn hoặc di căn ở não nhưng có mối tương quan chặt chẽ với các giai đoạn lâm sàng. NSE là hữu ích như một yếu tố tiên lượng đơn độc và chất chỉ điểm trong theo dõi điều trị, và quá trình ung thư phế quản tế bào nhỏ: độ nhạy 93%, giá trị tiên đoán dương tính 92%. U nguyên bào thần kinh: giá trị NSE huyết thanh trên 30 ng/mL được tìm thấy 62% ở trẻ em. Có mối

tương quan chặt giữa giá trị NSE và giai đoạn bệnh. Có sự tương quan nghịch với tỷ lệ sống sót. Những khối u khác: những bệnh ác tính không phải ở phổi có giá trị trên 25ng/mL với 22% các trường hợp. Những khối u não như u tế bào sao, u màng não, u sợi thần kinh, u thần kinh cũng có thể gây tăng NSE máu. Những u não tiên phát hoặc di căn não và u tế bào hắc tố ác tính và u TB ưa crôm có thể tăng NSE trong dịch não-tủy.

Tăng nồng độ NSE huyết thanh được tìm thấy ở bệnh nhân mắc bệnh phổi lành tính và bệnh não. Giá trị tăng chủ yếu ở dạng dung dịch được tìm thấy trong viêm não màng não, viêm não rải rác, thoái hóa não-tủy, nhồi máu não, máu tụ trong não, chảy máu dưới nhện, chấn thương đầu, tâm thần phân liệt, bệnh nhân ngưng tim [112].

Nghiên cứu của Stolz E. và cs cho thấy cả NSE lẫn Protein S100B đều tăng sau phẫu thuật thay van ĐM chủ [129].

1.3. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ PROTEIN S100B, NSE TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC

1.3.1. Các nghiên cứu ngoài nước

1.3.1.1. Các nghiên cứu về Protein S100B trong chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi nhồi máu não

Reynolds M.A. và cộng sự đã dùng năm chất chỉ điểm sinh học trong đó có protein S100B cho thấy độ nhạy lên đến 92% và độ đặc hiệu 93% trong chẩn đoán nhồi máu não 6 giờ đầu [113]. Üstündag M. và cs nghiên cứu vai trò của protein S100B huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp cho thấy protein S100B có mối liên quan giữa với mức độ trầm trọng, tỷ lệ tử vong và phân nhóm đột quy do nhồi máu não cấp [134]. Raf Brouns và cộng sự nghiên cứu chất chỉ điểm sinh học trong dịch não-tủy ở bệnh nhân nhồi máu não trong đó có protein S100B, đưa ra kết luận: protein S100B có mối liên quan với mức độ nặng và kết quả lâm sàng [36]. M.Shaaban Ali và cộng sự đã phát hiện ở 71-81% bệnh nhân bị NMN cấp có nồng độ S100 cao nhưng không

tăng ở người khoẻ mạnh [28]. Missler và cộng sự đã nhận thấy nồng độ S100B đạt đỉnh có liên quan với thể tích nhồi máu được đo qua CNCLVT ($r = 0,75$, $p < 0,001$) và kết quả lâm sàng được đánh giá theo thang điểm Glasgow ($r = 0,51$, $p < 0,001$) [93]. Buttener và cộng sự thấy những bệnh nhân tổn thương thần kinh nặng bị NMN lớn có phù não diện rộng và có nồng độ protein S100B cao hơn đáng kể [28]. Nghiên cứu của Foerch C. và cs cho thấy protein S100B cao hơn ở nhóm NMN nặng so với nhóm NMN không nặng. Nồng độ protein S100B cao ở bệnh nhân NMN sẽ tăng nguy cơ chuyển thành chảy máu não với điểm cắt 0,23 ng/ml với độ nhạy 46%, độ đặc hiệu 82%. Trị số trung bình nồng độ S100B ở nhóm tái lưu thông máu ($0,0222 \pm 0,0401$ ng/ml, $n = 7$) thấp hơn nhóm không tái lưu thông mạch máu ($0,4068 \pm 0,2844$ ng/ml, $n = 16$), ($p < 0,001$) [53], [54], [56]. Daniel T. Laskowitz và đồng nghiệp đã nghiên cứu 1.146 bệnh nhân có triệu chứng thần kinh bị nghi ngờ đột quỵ tại 17 trung tâm khác nhau, cho thấy các chất chỉ điểm matrix metalloproteinase 9, yếu tố lợi niệu não, D-dimer, và S100B này đã giúp có thêm thông tin chẩn đoán nhạy và có giá trị trong việc đánh giá sớm đột quỵ não ở các bệnh nhân [81].

Năm 2010, hãng Roche Diagnosis tiến hành nghiên cứu nhằm so sánh giá trị của Protein S100B với chụp CNCLVT trong chẩn đoán sớm tổn thương não. CNCLVT được tiến hành sau 6 giờ tổn thương não. Protein S100B được đánh giá trong vòng 3 giờ sau tổn thương rất nhỏ ở não (Glasgow 13-15 đ) và ít nhất có một triệu chứng. Giá trị bình thường tại điểm cắt là 0,105 ng/ml [115].

Bảng 1.2. So sánh giữa Protein S100B và chụp cắt lớp vi tính sọ não [115]

Protein S100B \ CNCLVT	CNCLVT dương tính	CNCLVT âm tính	Tổng
Protein S100B dương tính	83	670	753
Protein S100B âm tính	1	329	330
Tổng	84	999	1083

Kết quả so sánh giữa Protein S100B và CNCLVT cho thấy giá trị dự đoán âm tính là 99,7%, giá trị dự đoán dương tính là 11%, độ nhạy là 98,8%, và độ đặc hiệu là 32,9% (với khoảng tin cậy 95%: giá trị dự đoán âm tính 99,1 – 100%, giá trị dự đoán dương tính 8,8 – 13,3%, độ nhạy là 96,5 – 100%, độ đặc hiệu là 30 – 35,9%) [115].

Bảng 1.3. Một số nghiên cứu về protein S100B trong nhồi máu não

Tác giả	n	Nguyên nhân thiếu máu	Kết quả
Fagnart và cs (1988) [52]	48	Tai biến mạch máu não nói chung	Protein S100B tăng lên ở 43 trong số 48 bệnh nhân
Missler và cs (1997) [93]	44	Nhồi máu não cấp tính	Protein S100B tăng lên đạt đỉnh sau 2.5 ngày, có mối tương quan đến thể tích ổ nhồi máu và kết cục
Wunderlich và cs (1999) [142]	58	Nhồi máu não cấp tính	Protein S100B đạt đỉnh tối đa sau 2 – 3 ngày, có mối tương quan với thể tích ổ nhồi máu và kết cục lâm sàng, nhưng không có ý nghĩa với khiếm khuyết về tâm thần kinh trong thời gian 3 – 7 ngày sau đột quy não
Herrmann và cs (2000) [64]	32	Nhồi máu não ở động mạch não trước	Protein S100B có mối tương quan với thể tích ổ nhồi máu và các kết cục về thần kinh
Brouns R. và cs (2010) [36]	89	Nhồi máu não tối cấp	Protein S100B tương quan với thể tích tổn thương, thang điểm NIHSS lúc nhập viện, Rankin ba tháng sau nhồi máu.
Oryńska M.K. và cs (2010) [103]	71	Nhồi máu não	Protein S100B tương quan với thể tích tổn thương, thang điểm NIHSS, Barthel, Rankin thời điểm nhập viện, lúc ra viện, thời điểm một tháng và ba tháng sau đột quy.
Staykov D. và Gupta R. (2011) [128]	51	Nhồi máu não ở động mạch não giữa ác tính	Protein S100B trong khoảng thời gian từ 12 đến 24 giờ sau NMN rất có ích trong việc xác định bệnh nhân có nguy cơ phù não ác tính cao.

1.3.1.2. Nghiên cứu về NSE trong chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi nhồi máu não

Enzym enolase đặc hiệu tế bào thần kinh (Neuron-Specific Enolase) là một enzym được tìm thấy trong tế bào thần kinh, được coi là một chất chỉ điểm sinh học bao quát trong tổn thương thần kinh. Hoạt tính của enzym này tăng trong máu và dịch não – tủy của bệnh nhân tai biến mạch máu não và độ tăng tỷ lệ với diện tích ổ nhồi máu [33], [69], [141].

Nghiên cứu của Martens P. (1998) cho thấy trung vị nồng độ NSE ở nhóm bệnh là 21,2 ng/ml cao hơn so với nhóm chứng 15,2 ng/ml ($p < 0,001$) [90]. Nghiên cứu của Oryńska M.K. và cs cho thấy NSE ở nhóm bệnh nhân NMN cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($36,9 \pm 24,0$ so với $14,3 \pm 9,7$ ng/ml) [103].

Trong nhồi máu não có nhiều nghiên cứu cho thấy có mối tương quan thuận giữa nồng độ NSE với thể tích tổn thương, tiên lượng bệnh và kết quả điều trị [119]. Theo Lima J.E. và cs (2004), NSE trong máu chưa phải là chất chỉ điểm đủ độ nhạy để chẩn đoán tổn thương não. NSE trong dịch não-tủy mạnh hơn nhiều trong việc phát hiện các tổn thương này [85].

Năm 2004, Wu Y.C. và cs đã nghiên cứu mối tương quan giữa nồng độ NSE huyết thanh và kết quả chức năng lâu dài sau NMN cấp ở 38 bệnh nhân bị NMN cấp từ tháng 10 năm 1998 đến năm 2000 đã kết luận: nồng độ NSE huyết thanh sau NMN là chất chỉ điểm hữu ích để dự đoán thể tích ổ nhồi máu và kết quả lâm sàng [141].

Năm 2006, Edward C.Jauch và cộng sự nghiên cứu cho thấy có mối tương quan của S100, NSE với đặc điểm chẩn đoán hình ảnh và lâm sàng trong NMN cấp. S100 tăng trong vòng 24 giờ đầu sau đột quy não mặc dù chúng chưa đạt đỉnh cao cho tới vài ngày sau đột quy não. Các chất chỉ điểm sinh học hứa hẹn vai trò của chúng trong xử trí và tiên lượng đột quy não cấp [69].

Nghiên cứu của Bharosay A. và cs (2012) cũng cho thấy nồng độ NSE và mức độ nặng của đột quy não khi nhập viện tương quan thuận mức độ rất chặt chẽ ($r = 0,919$, $p < 0,001$) [33].

Nghiên cứu của Oh Seung-Hun và cs (2013) trên 81 bệnh nhân NMN cho thấy nồng độ NSE tương quan với thể tích tổn thương, thang điểm NIHSS lúc nhập viện và cả thời điểm 7 ngày sau NMN [101].

Nghiên cứu của Çakmak V.A. và cs (2014) trên 45 bệnh nhân nghi ngờ NMN, kết quả cho thấy với ngưỡng NSE > 18 ng/ml, độ nhạy trong chẩn đoán NMN là 61%, độ đặc hiệu 53%, giá trị chẩn đoán dương tính 62%, giá trị chẩn đoán âm tính 52% [38].

1.3.2. Các nghiên cứu trong nước về Protein S100B và NSE

Chưa có nghiên cứu nào trong nước đề cập về hai chất chỉ điểm sinh học này.

1.3.3. Phối hợp các chất chỉ điểm sinh học để chẩn đoán nhồi máu não giai đoạn cấp

Nghiên cứu chất chỉ điểm sinh học trong thiếu máu não có thể đưa ra những thông tin quan trọng để phát triển thêm hiểu biết về bệnh lý mạch máu não nhằm đưa ra những điều trị can thiệp thích hợp.

Việc lựa chọn những chất chỉ điểm sinh học có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, thích hợp trong chẩn đoán, dựa vào phương pháp dựng bảng tính toán đa giá trị dự đoán đã được khuyến cáo sử dụng một vài năm trước.

Theo Whiteley W., việc phối hợp 5 chất chỉ điểm sinh học NDKA, PARK7, UFD-1, 2 mảnh thụ thể NMDA [NR] và kháng thể NR2A/B có độ nhạy hơn 90% [137].

Kết quả nghiên cứu của Reynolds và cs cho thấy sự phối hợp của 5 chất chỉ điểm sinh học (bao gồm: MMP-9, BNGF, vWF, MCP-1 và protein S100B) độ nhạy trong việc dự báo NMN ở thời điểm 3 giờ là 87,5%, sau 6 giờ là 91,7%, sau 12 giờ là 89,3%, sau 24 giờ là 86,6%, sau 48 giờ là 86,2% [113].

Nghiên cứu của Lynch J.R. cho thấy khi phối hợp 4 chất chỉ điểm sinh học bao gồm vWM, S100B, VCAM và MMP-9 trong việc chẩn đoán sớm NMN, chảy máu não hoặc chấn thương sọ não đều có độ nhạy và độ đặc hiệu lớn hơn 90% [86].

Nghiên cứu của Çakmak V.A. và cs (2014) khi kết hợp protein S100B, NSE và albumin biến đổi thiếu máu cục bộ (IMA: Ischemic-Modified Albumin) trong chẩn đoán NMN giai đoạn cấp cho thấy: kết hợp 2 chỉ số protein S100B và NSE độ nhạy trong chẩn đoán NMN là 92%, độ đặc hiệu 47%, khi kết hợp IMA và protein S100B có kết quả tốt nhất với độ nhạy 97%, độ đặc hiệu 37% [38].

Tóm lại: cho đến nay có nhiều chất chỉ điểm sinh học đã được phát hiện và qua nhiều nghiên cứu cho thấy chúng đều có ý nghĩa trong chẩn đoán nhồi máu não giai đoạn cấp. Mặc dù chưa có một chất chỉ điểm sinh học nào đặc trưng cho chẩn đoán xác định nhồi máu não nhưng việc phối hợp nhiều chất chỉ điểm sinh học lại cho độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Điều này hứa hẹn trong một tương lai gần các chất chỉ điểm sinh học sẽ được ứng dụng vào chẩn đoán sớm nhồi máu não đặc biệt trong những trường hợp nhồi máu mà hình ảnh chụp não cắt lớp vi tính bình thường [69]. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã khẳng định vai trò của protein S100B và NSE trong chẩn đoán và tiên lượng nhồi máu não. Tuy nhiên, trong nước chưa có một nghiên cứu nào đề cập tới hai chất chỉ điểm này. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với mong muốn xác định nồng độ của protein S100B và NSE trên bệnh nhân nhồi máu não cấp, xác định mối liên quan, tương quan của hai chất chỉ điểm sinh học này với một số yếu tố, đặc biệt là các thang điểm lâm sàng và tiên lượng sống còn.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi từ 18 tuổi trở lên bao gồm hai nhóm: nhóm bệnh nhân nhồi máu não cấp (tuần đầu từ khi khởi bệnh) và nhóm chứng từ tháng 4 năm 2011 đến tháng 2 năm 2014.

2.1.1. Nhóm bệnh

Gồm 98 bệnh nhân mắc nhồi máu não lần đầu ở giai đoạn cấp.

Bệnh nhân đang điều trị nội trú tại các khoa: Hồi sức cấp cứu và Nội Tim mạch ở Bệnh viện Trung ương Huế.

2.1.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán nhồi máu não

- Lâm sàng: Dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng của Tổ Chức Y tế Thế giới (TCYTTG, 1989).

+ Có các triệu chứng thần kinh khu trú.

+ Triệu chứng đó xảy ra đột ngột.

+ Không bị chấn thương sọ não.

- Cận lâm sàng:

+ Kết quả chụp cắt lớp vi tính sọ não cho thấy hình ảnh nhồi máu não mới tương ứng với lâm sàng.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Không đồng ý tham gia vào nghiên cứu

- Bệnh lý kèm theo ảnh hưởng đến tăng nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh:

+ Các bệnh lý nhiễm khuẩn đi kèm.

+ Các bệnh lý về máu.

+ U tế bào hắc tố.

- + Bệnh cơ tim giãn, thiếu máu cơ tim.
- + Bệnh thận mạn.
- + Suy thận cấp
- + Chấn thương.
- + Ung thư phổi tế bào nhỏ.
- + Ung thư nguyên bào thần kinh.
- + U tế bào sao, u màng não, u sợi thần kinh.
- + Viêm não màng não, viêm não rải rác.
- + Máu tụ trong não, chảy máu dưới nhện.
- + Tâm thần phân liệt.
- + Bệnh nhân ngưng tim.
- + Phẫu thuật thay van ĐM chủ.

2.1.2. Nhóm chứng

Bao gồm 112 người chứng tương đồng về tuổi, giới, chủng tộc (người dân tộc Kinh) và cùng sống trong vùng dịch tễ (khu vực miền Trung) so với nhóm bệnh, đến khám sức khỏe tại khoa Khám Bệnh, Bệnh viện Trung ương Huế.

Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng:

- Không mắc các bệnh lý ảnh hưởng đến tăng nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh như trên.
- Tự nguyện tham gia vào chương trình nghiên cứu.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Dùng phương pháp nghiên cứu cắt ngang mô tả có so sánh với nhóm chứng và theo dõi.

2.2.2. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành tại khoa Hồi sức cấp cứu và khoa Nội Tim mạch, Bệnh viện Trung ương Huế.

2.2.3. Các bước tiến hành

2.2.3.1. Cách thức chọn mẫu

Các bệnh nhân vào viện sau khi có các triệu chứng thần kinh khu trú đột ngột, không bị chấn thương sọ não, trong thời gian 7 ngày kể từ khi xuất hiện các triệu chứng đầu tiên, được đưa vào chụp cắt lớp vi tính sọ não. Nếu kết quả chụp cho thấy hình ảnh nhồi máu não, chúng tôi đưa bệnh nhân vào nhóm nghiên cứu. Nếu kết quả chụp là chảy máu não hoặc các tổn thương não khác thì chúng tôi loại khỏi nghiên cứu. Nếu kết quả chụp chưa thấy có tổn thương, chúng tôi tiến hành chụp cắt lớp vi tính sọ não sau một ngày hoặc khi xuất hiện các triệu chứng nặng hơn trên lâm sàng.

- Cỡ mẫu: theo công thức tính cỡ mẫu ước lượng một tỷ lệ

$$N = Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

Z : với mức ý nghĩa $\alpha = 5\%$ thì $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$.

p : tỷ lệ của một nghiên cứu trước đó.

$p_{S100B} = 0,81$ (theo nghiên cứu của Shaaban Ali, tỷ lệ tăng protein S100B ở bệnh nhân NMN cấp là 81%) [28].

$p_{NSE} = 0,935$ (theo nghiên cứu của Oryńska M.K., tỷ lệ tăng NSE ở bệnh nhân NMN cấp là 93,5%) [103].

d : là độ chính xác mong muốn. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn $d = 0,08$.

Đưa vào công thức ta có:

$$N_{S100B} = 1,96^2 \cdot \frac{0,81(1-0,81)}{0,08^2} \approx 93$$

$$N_{NSE} = 1,96^2 \cdot \frac{0,935(1-0,935)}{0,08^2} \approx 37$$

Như vậy, cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi $N > 93$. Thực tế, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu 98 bệnh nhân.

2.2.3.2. Khám lâm sàng

- + Tuổi: tính theo năm. Phân thành 2 nhóm: ≤ 60 tuổi và > 60 tuổi.
- + Giới: nam, nữ.
- + Tiền sử mắc TBMMN, tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim, bệnh van tim.
- + Hút thuốc lá.

Định nghĩa hút thuốc lá theo Tổ chức khảo sát sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ được Trung tâm phòng và kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ chấp nhận [40].

+ Có hút thuốc lá: Là những người đã hút ít nhất 100 điếu thuốc, hiện tại còn đang hút thuốc lá.

+ Không hút thuốc lá: Là những người chưa bao giờ hút thuốc lá, hoặc đã từng hút ít hơn 100 điếu thuốc, hoặc trước đây có hút nhưng đã bỏ thuốc lá trên 5 năm.

+ Uống rượu: lượng rượu uống trong ngày tính bằng gam dựa theo công thức.

Số gam rượu = Số ml rượu x độ rượu x khối lượng riêng của rượu (0,8 gam/ml).

Uống dưới 10 g/ngày: không uống rượu.

Uống trên 10 g/ngày: có uống rượu [138].

- Đo huyết áp [12]:

Máy đo hiệu ALP K2 (đã được chuẩn hóa bằng huyết áp thủy ngân).

Nước sản xuất: Nhật Bản.

Cách đo (theo khuyến cáo của Hội Tim mạch Việt Nam)

Bệnh nhân không hút thuốc lá, không uống cà phê 30 phút trước khi đo. Nghỉ ngơi 5-10 phút trước khi đo. Nếu vừa hoạt động mạnh, xúc cảm mạnh, phải nghỉ ngơi 15-30 phút. Tư thế đo có thể nằm ngửa hoặc ngồi có tựa lưng.

Dùng máy đo huyết áp có chiều rộng của băng quấn đủ lớn bằng 2/3 chiều dài cánh tay, chiều dài túi hơi ít nhất phải quấn hết 2/3 chu vi cánh tay, băng được quấn trên nếp gấp khuỷu cánh tay là 2,5 cm. Khi đo bơm nhanh thêm 30 mmHg trên mức áp lực đủ làm mất mạch quay và xả hơi với tốc độ trung bình 2-3 mmHg/giây. Đo bằng phương pháp nghe.

Huyết áp tâm thu được chọn khi xuất hiện tiếng đập thứ nhất nghe được trong khi đo. Huyết áp tâm trương là áp lực khi các tiếng đập biến mất.

Phải đo hai lần trở lên cách nhau hai phút rồi lấy trung bình cộng mới chính xác. Nhưng nếu hai số đo được (nhất là huyết áp tâm thu) chênh nhau quá 5mmHg thì phải đo lại một đến hai lần nữa rồi mới lấy trung bình cộng. Phải đo hai tay, lấy bên nào huyết áp cao hơn.

Bảng 2.1. Phân độ tăng huyết áp [12]

Phân độ	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)
Huyết áp tối ưu	<120	<80
Huyết áp bình thường	120 – 129	80 – 84
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

Nếu huyết áp tâm thu và tâm trương nằm ở hai phân độ thì chọn phân độ cao hơn. Tăng huyết áp tâm thu đơn độc cũng nên được phân độ thành độ 1, 2 và 3 phụ thuộc vào giá trị của nó.

Huyết áp trung bình được tính theo công thức:

$$\text{Huyết áp trung bình} = \frac{\text{Huyết áp tâm thu} + \text{huyết áp tâm trương} \times 2}{3}$$

- Đánh giá tình trạng ý thức bằng thang điểm Glasgow [41]

Bảng 2.2. Thang điểm Glasgow

Khám	Biểu hiện chi tiết	Điểm
Đáp ứng mở 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
Đáp ứng Với 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 lời nói	1
Đáp ứng với 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 vỏ não khi kích thích đau	2
	- Không đáp ứng khi kích thích đau	1
	Cộng	15

Đánh giá kết quả [41], [51]:

Glasgow < 10 điểm : Rối loạn ý thức.

Glasgow \geq 10 điểm : Không rối loạn ý thức.

+ Điểm cắt thang điểm Glasgow trong tiên lượng sống còn ở hai thời điểm 7 ngày và 28 ngày: theo kết quả từ đường cong ROC giữa nhóm tử vong và nhóm sống còn tại hai thời điểm 7 ngày và 28 ngày.

- Đánh giá lâm sàng qua thang điểm đột quỵ não của Viện Sức Khỏe Quốc Gia Hoa Kỳ (National Institutes of Health Stroke Scale NIHSS) [71].

Bảng 2.3. Thang điểm đột quy não của Viện Sức Khỏe Quốc Gia Hoa Kỳ (NIHSS) [71]

Khám	Biểu hiện chi tiết	Điểm
1a. Ý thức:	Tỉnh thức (hoàn toàn tỉnh thức, đáp ứng ngay khi gọi, hợp tác tốt)	0
	U ám (ngủ gà, tỉnh khi gọi hoặc lay, đáp ứng chính xác)	1
	Sững sờ (chỉ thức tỉnh khi kích thích mạnh, đáp ứng kém chính xác)	2
	Hôn mê (không đáp ứng với kích thích)	3
1b. Hỏi thág và tuổi bệnh nhân (hai câu hỏi):	Trả lời chính xác cả hai câu	0
	Trả lời chính xác được một câu	1
	Không chính xác cả hai câu	2
1c. Yêu cầu mở/nhắm mắt + nắm chặt tay (hai yêu cầu):	Làm theo đúng cả hai yêu cầu	0
	Làm theo đúng chỉ một yêu cầu	1
	Không đúng theo cả hai yêu cầu	2
2. Nhìn phối hợp:	Bình thường	0
	Liệt vận nhãn một phần của một hay hai mắt	1
	Xoay mắt đầu sang một bên hoặc liệt vận nhãn (nghiệm pháp mắt - đầu)	2
3. Thị trường:	Bình thường	0
	Bán manh một phần	1
	Bán manh hoàn toàn	2
	Bán manh hai bên	3
4. Liệt mặt:	Không liệt	0
	Liệt nhẹ (chỉ mất cân đối khi cười và nói, vận động chủ động vẫn bình thường)	1
	Liệt một phần (liệt rõ rệt, nhưng vẫn còn cử động phần nào)	2
	Liệt hoàn toàn (hoàn toàn không có chút cử động nào của nửa mặt)	3

5. Vận động tay phải: (duỗi thẳng tay 90° nếu ngồi, hoặc 45° nếu nằm, trong 10 giây)	Không lệch (giữ được hơn 10 giây)	0
	Lệch (giữ được, nhưng lệch thấp xuống trước 10 giây)	1
	Không chống được trọng lực (lệch nhanh, nhưng có cố giữ lại)	2
	Roi tự do (tay roi hoàn toàn, cố nhưng không cưỡng lại được)	3
	Không hề cử động	4
Vận động tay trái:	Không lệch (giữ được hơn 10 giây)	0
	Lệch (giữ được, nhưng lệch thấp xuống trước 10 giây)	1
	Không chống được trọng lực (lệch nhanh, nhưng có cố giữ lại)	2
	Roi tự do (tay roi hoàn toàn, cố nhưng không cưỡng lại được)	3
	Không hề cử động	4
6. Vận động chân phải: (nằm ngửa, gối chân tạo góc 30° trong 5 giây)	Không lệch (giữ được 30 độ hơn 5 giây)	0
	Lệch (lệch xuống ở tư thế trung gian khi gần hết 5 giây)	1
	Không chống được trọng lực (roi xuống giường trước 5 giây)	2
	Roi tự do	3
	Không hề cử động	4
Vận động chân trái:	Không lệch (giữ được 30 độ hơn 5 giây)	0
	Lệch (lệch xuống ở tư thế trung gian khi gần hết 5 giây)	1
	Không chống được trọng lực (roi xuống giường trước 5 giây)	2
	Roi tự do	3
	Không hề cử động	4
7. Mất điều phối vận động (nghiệm pháp ngón trỏ - mũi và gót - gôi)	Không mất điều phối	0
	Có nhưng chỉ ở tay hoặc chỉ ở chân	1
	Có ở cả tay lẫn chân	2

8. Cảm giác:	Bình thường (không mất cảm giác)	0
	Giảm một phần	1
	Giảm nặng	2
9. Chứng lãng quên một bên: (neglect/agnosia)	Không có lãng quên nửa người	0
	Lãng quên một thứ: thị giác hoặc xúc giác hoặc thính giác	1
	Lãng quên ít nhất là hai thứ kể trên	2
10. Loạn vận ngôn:	Nói bình thường	0
	Nhẹ/trung bình (nói nhịu nói lắp vài từ, hiểu được nhưng có khó khăn)	1
	Nói lắp/nhịu không thể hiểu được (nhưng không loạn ngôn ngữ - dysphasia)	2
11. Ngôn ngữ:	Bình thường	0
	Mất ngôn ngữ nhẹ/trung bình	1
	Mất ngôn ngữ nặng (đầy đủ biểu hiện thỏ Broca hay Wernicke, hay biến thể)	2
	Chứng câm lạng hoặc mất ngôn ngữ toàn bộ	3
	Tổng điểm	42

Mức độ nặng trên lâm sàng chia thành năm mức độ:

0 điểm : không có nhồi máu não

1-4 điểm : Nhồi máu não nhẹ

5- 15 điểm : Nhồi máu trung bình

16-20 điểm : Nhồi máu não nặng

21-42 điểm : Nhồi máu não rất nặng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thang điểm NIHSS chia làm hai nhóm: 0 – 13 điểm và ≥ 14 điểm [57].

+ Điểm cắt thang điểm NIHSS trong tiên lượng sống còn ở hai thời điểm 7 ngày và 28 ngày: theo kết quả từ đường cong ROC giữa nhóm tử vong và nhóm sống còn tại hai thời điểm 7 ngày và 28 ngày.

❖ Nghiên cứu mức độ tàn tật lâm sàng bằng thang điểm Barthel

Bảng 2.4. Thang điểm tàn tật của Barthel [87]

Khả năng hoạt động	Hoàn toàn phụ thuộc	Cần trợ giúp	Không cần trợ giúp
Ăn (nếu thức ăn cần xay cắt nhỏ mới ăn được = cần trợ giúp)	0	5	10
Di chuyển từ xe lăn tới giường và ngược lại (bao gồm cả động tác ngồi trên giường)	0	5-10	15
Vệ sinh cá nhân (rửa mặt, chải đầu, cạo râu, đánh răng)	0	0	5
Ra vào nhà vệ sinh (cởi quần áo, lau chùi sạch, xối nước)	0	5	10
Tự tắm	0	0	5
Đi trên mặt bằng (không cho điểm nếu bệnh nhân không đi được) (*: Chỉ cho điểm khi không thể đi bộ, phải ngồi xe lăn)	0	10 *0	15 *5
Lên xuống cầu thang	0	5	10
Mặc quần áo (gồm cột chặt giày, gài chặt nút)	0	5	10
Kiểm soát đại tiện (không tự chủ: 5, tự chủ: 10)	5	5	10
Kiểm soát tiểu tiện (không tự chủ: 5, tự chủ: 10)	5	5	10
Tổng điểm	10		100

Các mức đánh giá thang điểm Barthel:

60-100 : Độc lập hoàn toàn trong sinh hoạt hằng ngày

40-59 : Phụ thuộc một phần trong sinh hoạt hằng ngày

Dưới 40 : Phụ thuộc hoàn toàn trong sinh hoạt hằng ngày

2.2.3.3. Đánh giá tử vong tại bệnh viện

Chúng tôi đánh giá tử vong bệnh nhân tại bệnh viện ở hai thời điểm: 7 ngày đầu và 28 ngày.

2.2.3.4. Chụp não cắt lớp vi tính

Máy chụp CNCLVT hiệu Hispeed Dual – GE (Anh Quốc), 2 ảnh/vòng quay, sản xuất 2009. Thực hiện tại khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Trung ương Huế.



Hình 2.1. Máy CNCLVT Hispeed Dual – GE.

Nguyên lý: Chụp X quang cắt lớp quy ước đã có từ hơn ba mươi năm nay, dựa trên nguyên tắc làm rõ các tạng ở một mặt phẳng định trước và xóa đi hình chiếu của các tạng khác trên quang ảnh đó. Dựa vào lý thuyết về tái

tạo ảnh cấu trúc của một vật thể ba chiều, Hounsfield thiết kế một máy chụp cắt lớp vi tính gồm một hệ thống phát xạ quang tuyến X và những đầu dò đặt đối diện với bóng X quang. Hệ thống này quay quanh một đường tròn của một mặt phẳng vuông góc với trục cơ thể.

Dựa vào hệ số suy giảm tuyến tính của chùm quang tuyến X, người ta tính ra tỷ trọng của cấu trúc theo đơn vị Hounsfield qua công thức:

$$N(H) = \frac{\mu(x) - \mu_{H_2O}}{\mu(H_2O)} \times K$$

N(H): Trị số tỷ trọng tính bằng đơn vị Hounsfield (HU) của cấu trúc X.

$\mu(x)$: Hệ số suy giảm tuyến tính trên quang tuyến X khi đi qua đơn vị thể tích X.

H_2O : Nước tinh khiết

K: Hệ số 1000 được Hounsfield đưa ra và đã được chấp thuận

- Độ hấp thụ tia X được đo trên chụp cắt lớp vi tính bằng đơn vị Hounsfield (Hu)

- Nhồi máu não: 20 - 30 HU

Hình ảnh chụp não cắt lớp vi tính trong nhồi máu não [30]:

- Vùng giảm tỷ trọng 20 - 30 đơn vị Hounsfield. Vùng giảm tỷ trọng có thể khu trú hoặc lan tỏa cả vỏ não theo sơ đồ cấp máu của các động mạch não.

Vùng giảm tỷ trọng thay đổi theo thời gian:

- Tuần 1: Vùng giảm đậm không rõ bờ hoặc đậm không đều.
- Tuần 2: Bờ vùng giảm tỷ trọng rõ dần hoặc đồng tỷ trọng.
- Sau một tháng: vùng giảm đậm thu nhỏ hơn, bờ rõ hơn nhưng mức độ giảm đậm tăng lên.

Chẩn đoán phân biệt giữa chảy máu não và nhồi máu não dựa vào chụp cắt lớp vi tính sọ não:

- Nhồi máu não: vùng giảm tỷ trọng sau 48 giờ.

- Chảy máu não: tăng tỷ trọng thuần nhất, phù xung quanh, chèn ép, máu trong não thất.

Những dấu hiệu sớm về nhồi máu não [30]:

+ Mất lớp dải băng của thùy đảo.

+ Mờ hình ảnh của nhân đậu.

+ Mờ các rãnh của cuộn não.

+ Các dấu hiệu tăng tỷ trọng của các động mạch não.

Chụp não cắt lớp vi tính xác định vị trí, kích thước, mức độ phù và hiệu ứng chón chỗ. Chụp não cắt lớp vi tính trong giai đoạn tối cấp (0 – 6 giờ) nhu mô bình thường trừ nhồi máu rộng thấy phù nề và giảm đậm. Trong giai đoạn cấp (tuần đầu) thấy phù nề và giảm đậm mờ không rõ và có hình thang (ĐM não giữa), hình tam giác đáy ngoài (nhánh ĐM não giữa), hình chữ nhật sát đường giữa (ĐM não trước) và hình dấu phẩy (nhồi máu nhánh sâu) [7], [50].

Thể tích (V) ổ tổn thương nhồi máu não được tính theo công thức [124]:

$$V = \frac{a.b.c}{2}$$

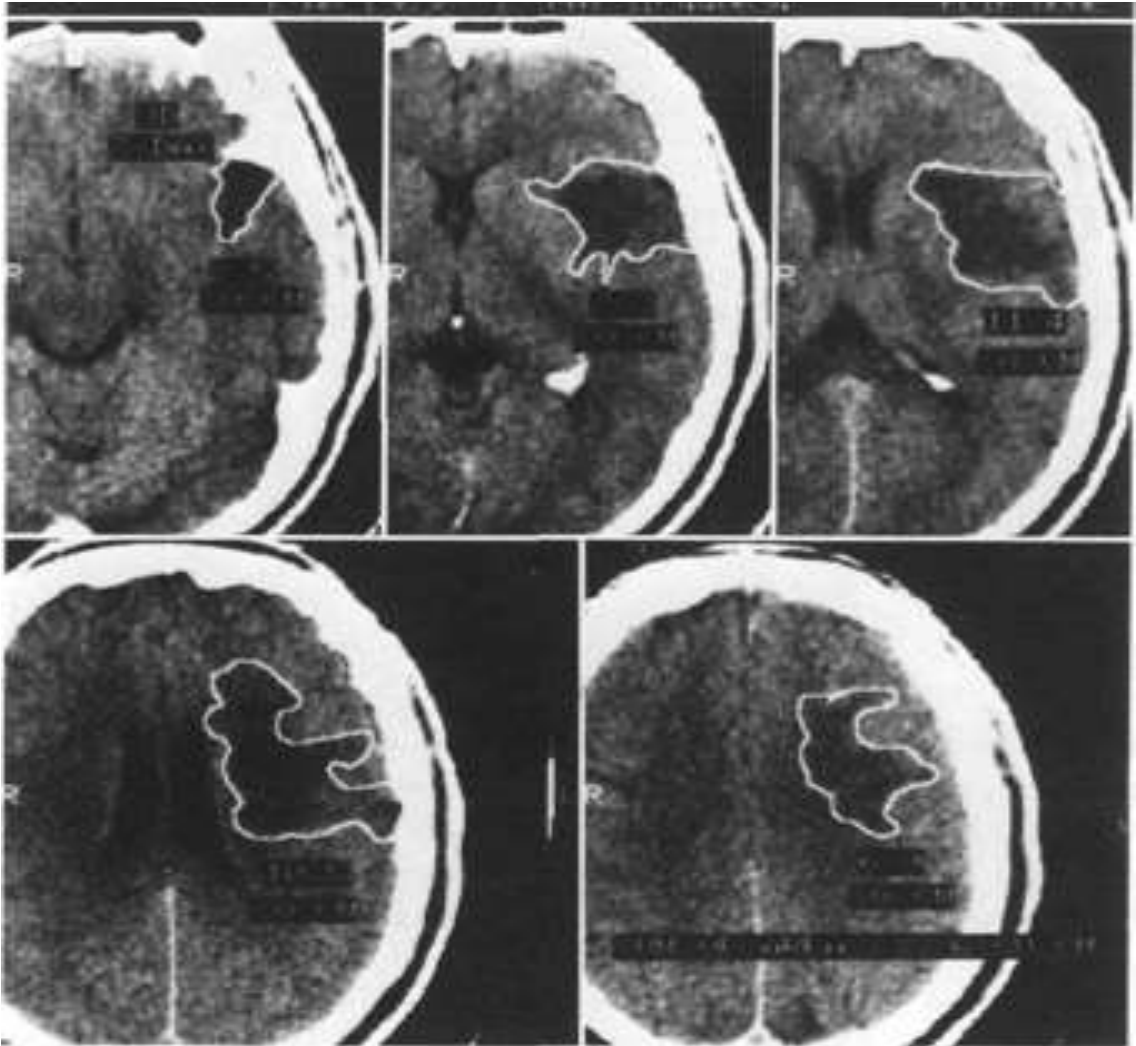
a, b: đường kính lớn nhất vuông góc với nhau của khối giảm tỷ trọng trên một lát cắt lớn nhất.

c: số lớp cắt liên tiếp nhau dày 10 mm hoặc 5 mm đối với hồ sau.

Đánh giá thể tích tổn thương chia làm hai nhóm: $\leq 30 \text{ cm}^3$ và $> 30 \text{ cm}^3$ [121].

+ Điểm cắt thể tích tổn thương trong tiên lượng sống còn ở hai thời điểm 7 ngày và 28 ngày: theo kết quả từ đường cong ROC giữa nhóm tử vong và nhóm sống còn tại hai thời điểm 7 ngày và 28 ngày.

Kết quả đọc CNCLVT do bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh đọc.



Hình 2.2. Cách tính thể tích ổ nhồi máu não trên phim CNCLVT [35]

2.2.3.5. Xét nghiệm protein S100B và NSE

- Định lượng protein S100B và NSE huyết thanh theo kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang trên máy hóa sinh miễn dịch tự động Cobas 6000 (Hoa Kỳ) tại Bệnh viện Trung ương Huế.

Lấy mẫu và chuẩn bị mẫu

Tất cả bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều được lấy mẫu máu làm xét nghiệm khi nhập viện.

Huyết thanh được lấy bằng cách sử dụng các ống chuẩn lấy mẫu hoặc các ống chứa gel tách.



Hình 2.3. Máy Cobas 6000

Mẫu huyết thanh chúng tôi bảo quản ở nhiệt độ -20°C . Nếu kết quả bệnh nhân NMN cấp, chúng tôi tiến hành rã đông và xét nghiệm protein S100B và NSE.

Ly tâm mẫu để loại bỏ kết tủa trước khi xét nghiệm.

Đảm bảo để các mẫu của bệnh nhân, mẫu chuẩn, và mẫu chứng ở nhiệt độ phòng ($20 - 25^{\circ}\text{C}$) trước khi đo.

Các mẫu, mẫu chuẩn, và các mẫu chứng trên các máy phân tích được định lượng trong vòng 2 giờ sau khi rã đông.

Tổng thời gian xét nghiệm: 18 phút.

Nguyên tắc xét nghiệm protein S100B và NSE: Xét nghiệm protein S100B và NSE có nguyên tắc tương tự nhau: nguyên tắc Sandwich.

- **Ủ lần 1:** 20mcL mẫu xét nghiệm, kháng thể đơn dòng đặc hiệu protein S100B được biotin-hóa, và một kháng thể đơn dòng đặc hiệu protein S100B được gắn nhãn với một phức bộ Ruthenium, được cho phản ứng với nhau để tạo thành một phức bộ sandwich.

- **Ủ lần 2:** Sau khi bổ sung vào các vi hạt được phủ với streptavidin, phức bộ này trở thành pha rắn thông qua sự tương tác giữa biotin và streptavidin.

- Hỗn hợp phản ứng được hút vào trong bộ đo ở đó các vi hạt được giữ lại bằng từ trường trên bề mặt của các điện cực. Những phần tử không bị giữ lại sẽ được loại ra bằng cách sử dụng Procell. Cho dòng điện chạy vào điện cực và sau đó kích ứng sự phát quang hóa học, và đo lại sự phát quang đó sử dụng một bộ phận quan (photomultiplier).

- Các kết quả được xác định thông qua một đường cong hiệu chuẩn (calibration curve) được vẽ ra bởi một bộ hiệu chuẩn hai điểm đặc hiệu theo từng dụng cụ và một đường cong tổng thể (master curve) được tạo ra thông qua mã vạch của chất thử [114], [115].

Các dung dịch chất thử

M – Các vi hạt được phủ với streptavidin (nắp trong suốt), 1 lọ, 6,5mL: các vi hạt được phủ Streptavidin 0,72 mg/mL; chất bảo quản.

R1 – Kháng thể kháng protein S100B~Biotin (nắp màu xám), 1 lọ, 9mL: kháng thể đơn dòng kháng protein S100B được biotin-hóa 1.0mg/L; dung dịch đệm phosphate 50mmol/L, pH 7,2; chất bảo quản.

R2 – Anti-S100-Ab~Ru (bpy) (nắp màu đen), 1 lọ, 9 mL: kháng thể đơn dòng kháng S100 (chuột) được gắn nhãn với phức bộ ruthenium 1,0mg/L; dung dịch đệm phosphat 50mmol/L, pH 7,2; chất bảo quản.

-Xác định điểm cắt

+ Điểm cắt tăng protein S100B, tăng NSE: theo kết quả của giá trị $\bar{X} + 2SD$ từ nhóm chứng.

+ Điểm cắt protein S100B, NSE trong chẩn đoán NMN: theo kết quả từ đường cong ROC giữa nhóm chứng và nhóm bệnh.

+ Điểm cắt protein S100B, NSE trong tiên lượng sống còn ở hai thời điểm 7 ngày và 28 ngày: theo kết quả từ đường cong ROC giữa nhóm tử vong và nhóm sống còn tại hai thời điểm 7 ngày và 28 ngày.

- Phối hợp protein S100B và NSE trong chẩn đoán và tiên lượng

Trong việc phối hợp protein S100B và NSE, chúng tôi sử dụng cả hai cách phân nhóm sau:

Cách 1:

+ Tăng protein S100B và NSE: bao gồm tất cả các trường hợp tăng protein S100B đồng thời cũng tăng NSE.

+ Không tăng protein S100B và/hoặc NSE: bao gồm tất cả các trường hợp protein S100B không tăng hoặc NSE không tăng hoặc cả hai chất đều không tăng.

Cách 2:

+ Tăng protein S100B và/hoặc NSE: bao gồm tất cả các trường hợp tăng protein S100B hoặc tăng NSE hoặc cả hai cùng tăng.

+ Không tăng protein S100B và NSE: bao gồm tất cả các trường hợp protein S100B và NSE đều không tăng.

2.2.3.6. Các xét nghiệm cận lâm sàng khác

Tất cả các xét nghiệm đều tiến hành lấy máu tĩnh mạch vào buổi sáng khi đói.

Cụ thể, chúng tôi lấy máu xét nghiệm ngay ngày đầu tiên bệnh nhân nhập viện.

- Công thức máu:

Công thức máu được thực hiện bằng máy đếm tự động Sysmex XS – 800i Kobe, Nhật tại Khoa Huyết học, Bệnh viện Trung Ương Huế.

Phương pháp đo: Máy sử dụng phương pháp đo trở kháng của dòng điện một chiều, đo trên một thể tích cố định với nồng độ pha loãng cho trước.

Giá trị bình thường:

+ Số lượng hồng cầu : 4 – 5,8 x 10¹²/L.

+ Hemoglobin : 120 – 165 g/L.

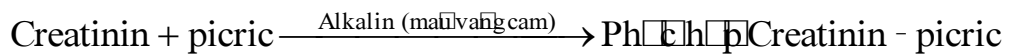
- + Hematocrit : 34 – 51%.
- + Số lượng tiểu cầu : 150 – 450 x 10⁹/L.
- + Số lượng bạch cầu : 4 – 10 x 10⁹/L.

- *Định lượng creatinin máu:*

+ Creatinin được định lượng theo phương pháp của Jaffé mà không khử protein.

Làm nghiệm pháp: Creatinin kết hợp với picrat trong hỗn hợp kiềm tạo thành phức hợp có màu vàng cam, sau đó phức hợp này được đo qua máy.

Phương trình phản ứng:



Thuốc thử:

1. Sodium hydroxi.
2. Standard c.f. a. s.
3. Precinorm *U

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

Nam: 44 - 106 μmol/L.

Nữ: 35,4 - 97,24 μmol/L.

- *Cholesterol toàn phần*

Cholesterol được xác định sau khi thủy phân và oxy-hoá bởi enzym. Chỉ thị màu quinoneimin được hình thành từ peroxid hydrogen và 4-aminoantipyrin hiện diện trong phenol và peroxidase.

Xếp loại:

Bình thường: < 5,2 mmol/L.

Tăng : ≥ 5,2 mmol/L [11].

- Triglycerid

Phương pháp: Xét nghiệm đo màu sử dụng glycerol-3-phosphat-oxidase (GPO).

Xếp loại:

Bình thường: < 2,3 mmol/L.

Tăng : $\geq 2,3$ mmol/L.

- Cholesterol-HDL

Xác định cholesterol-HDL được thực hiện bằng phương pháp kết tủa nhanh.

Cholesterol-HDL Immuno FS là một phương pháp đồng nhất để đo Cholesterol-HDL không cần từng bước quay ly tâm. Kháng thể kháng lipoprotein người được sử dụng để hình thành phức hợp kháng nguyên, kháng thể với LDL, VLDL và chylomicron trong khi chỉ cholesterol-HDL cần xác định một cách chọn lọc nhờ đo enzym cholesterol.

Xếp loại:

Giảm (nam giới) : dưới 1,0 mmol/L.

Giảm (nữ giới) : dưới 1,3 mmol/L [11].

- Cholesterol-LDL

Cholesterol-LDL được xác định dựa theo công thức:

$$[\text{Cholesterol - LDL}] = [\text{Cholesterol toàn phần}] - [\text{Cholesterol - HDL}] - \frac{[\text{Triglycerid}]}{3}$$

Xếp loại:

Bình thường: dưới 3,3 mmol/L.

Tăng: $\geq 3,3$ mmol/L [11].

- Định lượng glucose máu: Lấy máu tĩnh mạch và định lượng glucose máu lúc đói theo phương pháp GOD PAP (nghiệm pháp quang phổ enzym) với kit Glucose GOD FS (DiaSys). Đơn vị biểu thị: mmol/L.

Nguyên tắc: Định lượng glucose sau khi oxy-hóa bằng glucose oxidase (GOD). Chất chỉ điểm sắc ký là quinoneimin, được sản sinh từ 4-amino antipyrin và phenol bằng peroxid hydrogen dưới tác dụng dị hóa của peroxidase.

Xếp loại:

Bình thường: < 5,6 mmol/L.

Tăng : $\geq 5,6$ mmol/L.

2.2.4. Điều trị

Trong quá trình bệnh nhân nằm viện tại Khoa Hồi sức cấp cứu và Khoa Nội Tim Mạch, Bệnh viện Trung Ương Huế, chúng tôi điều trị cho bệnh nhân nhồi máu não theo khuyến cáo của hướng dẫn xử trí nhồi máu não ở người lớn như sau [26]:

2.2.4.1. Điều trị tổng hợp, toàn diện

- Điều chỉnh tăng huyết áp: Chỉ điều trị hạ huyết áp nếu huyết áp tăng quá cao và cho hạ từ từ không quá 15% trong 24 giờ đầu [26].

HATT trên 230 mmHg và HATTr trên 140mmHg: Dùng thuốc hạ huyết áp đường tĩnh mạch.

HATT 180-230 mmHg; HATTr 120-140: Dùng thuốc đường uống.

HATT dưới 180mmHg; HATTr dưới 105mmHg: Không điều trị.

- Chống phù não: Kê đầu cao 30⁰, hạn chế kích thích có hại như căng bàng quang, đau, sốt; bảo đảm hô hấp tốt, hút đàm rãi và chống nhiễm trùng phế quản; giữ thân nhiệt bình thường; dùng Mannitol chống phù não khi có các triệu chứng đe dọa lỵ não; lợi tiểu nhất là khi có suy tim.

- Lưu thông đường thở: ở bệnh nhân rối loạn hô hấp cần cho thở oxy, làm thông thoáng đường thở và cần thiết thì thông khí nhân tạo.

- Điều trị tăng glucose máu, duy trì glucose máu 80-140mg/dL.

- Điều trị hạ glucose máu.

- Dinh dưỡng đảm bảo tốt và vận động lý liệu sớm.

2.2.4.2. Chống ngưng tập tiểu cầu

- Thuốc chống ngưng tập tiểu cầu: aspirin

2.2.4.3. Các biện pháp bảo vệ tế bào não

- Các chất chẹn Ca⁺⁺ nên cho trong 12 giờ đầu sau tai biến nhất là nhóm nimodipin với liều 120mg/ngày.

- Cerebrolysin: Liều lượng dùng ống 10ml ngày 2 đến 3 ống tiêm tĩnh mạch trong thời gian từ 2 đến 4 tuần.

Ngoài ra có thể sử dụng Tanakan 40mg ngày 3 viên hay Nootropyl 400mg ngày 3 – 6 viên trong 2 – 4 tuần [8].

2.2.5. Phương pháp xử lý số liệu

Tất cả các dữ liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS (Statistical Package for Social Science) ấn bản 19.0.

- Các trị số được biểu thị bằng trị trung bình \pm độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$).

Bảng 2.5. Tỷ suất chênh (OR: Odd Ratio)

	Bệnh	Chứng
Phơi nhiễm	A	C
Không phơi nhiễm	B	D
Tổng	A+B	C+D

- Tỷ suất chênh (OR) $\approx AD/BC$.

- Xác định hệ số tương quan r theo phương trình tương quan tuyến tính:

$$r = \frac{\left[\sum X_i Y_i - \frac{(\sum X_i)(\sum Y_i)}{n} \right]}{\sqrt{\left[\sum (X_i)^2 - \frac{(\sum X_i)^2}{n} \right] \cdot \left[\sum (Y_i)^2 - \frac{(\sum Y_i)^2}{n} \right]}}$$

+ Phương trình tương quan tuyến tính: $Y_x = aX + b$.

+ Có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$, áp dụng cho $n > 20$.

+ Đánh giá hệ số tương quan r:

$|r| \geq 0,7$ tương quan rất chặt chẽ

$0,7 \geq |r| \geq 0,5$ tương quan khá chặt

$0,5 \geq |r| \geq 0,3$ tương quan mức độ vừa

$|r| < 0,3$ rất ít tương quan

$r > 0$: tương quan thuận

$r < 0$: tương quan nghịch [16].

- Phương pháp so sánh χ^2

Bước 1. Đặt giả thuyết H_0 .

Bước 2. Tính χ^2 bằng cách lập bảng.

Bảng 2.6. Cách tính χ^2

	Có bệnh	Không có bệnh	Tổng
Tiếp xúc	a	b	n_1
Không tiếp xúc	c	d	n_2
Tổng	m_1	m_2	N

Khi đó phép thử χ^2 sẽ được tính theo công thức sau:

$$\chi^2 = \frac{N \cdot (ad - bc)^2}{n_1 \cdot n_2 \cdot m_1 \cdot m_2}$$

- Trung vị

Tứ phân vị là các trị chia chuỗi thống kê ra làm bốn phần bằng nhau. T_2 là tứ phân vị thứ hai, chính là trung vị.

- Kiểm định Mann – Whitney U

Kiểm định Mann – Whitney U được dùng để kiểm định các giả thiết về hai mẫu độc lập không có phân phối chuẩn. Phương pháp phi tham số này không đòi hỏi các số liệu phải tuân theo luật phân phối chuẩn.

Cách tính U trong kiểm định Mann – Whitney:

$$U = n_1 n_2 + \frac{n_2 (n_2 + 1)}{2} - \sum_{i=n_1+1}^{n_2} R_i$$

Trong đó: n_1 : số đối tượng nhóm 1, n_2 : số đối tượng nhóm 2.

$\sum_{i=n_1+1}^{n_2} R_i$: tổng thứ hạng nhóm 2.

Kết quả: có sự khác biệt giữa hai mẫu độc lập nếu $p < 0,05$, không có sự khác biệt giữa hai mẫu độc lập nếu $p > 0,05$.

- Phân tích sống còn: dùng thuật toán Kaplan-Meier.

- Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến.

Mô hình hồi quy tuyến tính dùng để xem xét mối quan hệ tuyến tính giữa biến phụ thuộc y (biến kết cục) và các biến độc lập x (biến dự đoán).

Phương trình hồi quy tuyến tính đa biến có dạng:

$$y = \alpha + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \varepsilon_i$$

Trong đó: α là điểm cắt trên trục tung, β là hệ số hồi quy, ε là phần dư, y là biến phụ thuộc, x là biến độc lập.

- Phân tích hồi quy binary logistic:

Phân tích hồi quy binary logistic là một kỹ thuật thống kê để xem xét mối liên hệ giữa biến độc lập với biến phụ thuộc là biến nhị phân.

Phương trình hồi quy logistic đa biến:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \varepsilon$$

Trong đó: p là xác suất để một biến cố xảy ra. $1 - p$ là xác suất để biến cố không xảy ra, α là điểm cắt trên trục tung, β là hệ số hồi quy và ε là phần dư, x_i là các biến độc lập.

Đánh giá độ tin cậy của mô hình hồi quy binary logistics dựa vào trắc nghiệm Hosmer và Lemeshow và diện tích dưới đường cong ROC [79], [135]:

Bảng 2.7. Đánh giá diện tích dưới đường cong ROC

Diện tích dưới đường cong ROC	Đánh giá
0,5 – 0,6	Không có ý nghĩa
0,6 – 0,7	Yếu
0,7 – 0,8	Chấp nhận được
0,8 – 0,9	Tốt
> 0,9	Xuất sắc

- Xác định hệ số tương quan r theo phương trình tương quan tuyến tính.
- Độ nhạy và độ đặc hiệu

Độ nhạy là khả năng phát hiện đúng những người bị bệnh của một xét nghiệm. Độ nhạy được tính theo công thức sau:

$$\text{Độ nhạy} = \frac{\text{Số người bị bệnh đã phát hiện}}{\text{Tổng số người bị bệnh làm xét nghiệm}}$$

Độ đặc hiệu là khả năng phát hiện đúng những người không bị bệnh của một xét nghiệm. Độ đặc hiệu được tính theo công thức sau:

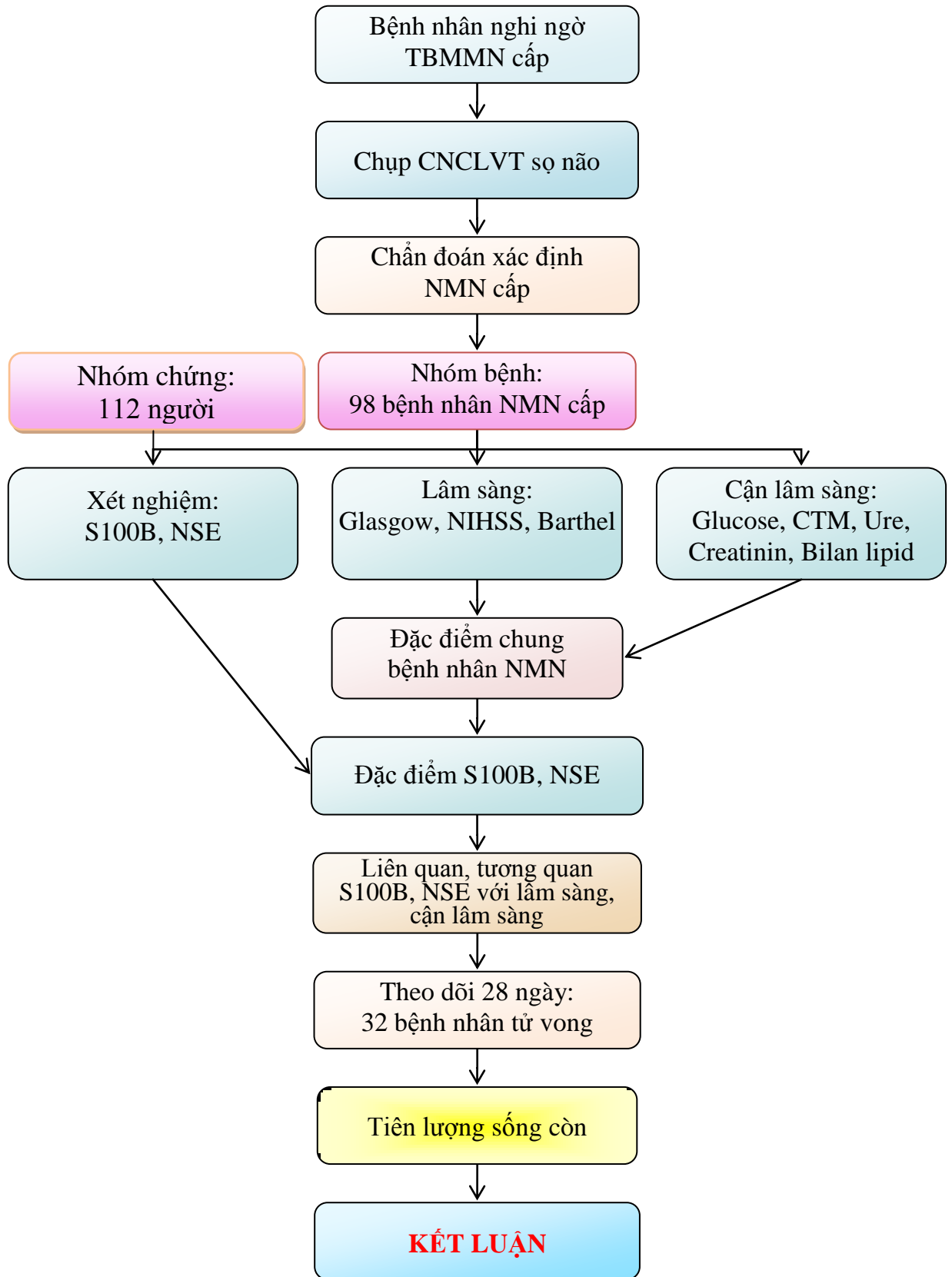
$$\text{Độ đặc hiệu} = \frac{\text{Số người lành có xét nghiệm âm tính}}{\text{Tổng số người lành làm xét nghiệm}}$$

2.2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Khoa học và Hội đồng Đạo đức của 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 có quyền rút ra khỏi nghiên cứu trong bất kỳ trường hợp nào.

Thông tin cá nhân cũng như thông tin về tình trạng sức khỏe của bệnh nhân được bảo mật hoàn toàn, chỉ có người nghiên cứu mới có thể tiếp cận.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 04 năm 2011 đến tháng 02 năm 2014 tại bệnh viện Trung ương Huế, nghiên cứu 98 bệnh nhân nhồi máu não cấp và 112 người chứng, chúng tôi có kết quả như sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG

3.1.1. Đặc điểm nhóm bệnh và chứng

Bảng 3.1. Phân bố tỷ lệ nam, nữ giữa nhóm bệnh và nhóm chứng

Nhóm nghiên cứu		Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p
		n	%	n	%	
Giới	Nam	56	57,1	64	57,1	> 0,05
	Nữ	42	42,9	48	42,9	> 0,05
	Tổng cộng	98	100,0	112	100,0	
Tuổi (năm)	≤ 60	30	30,6	42	37,5	> 0,05
	> 60	68	69,4	70	62,5	
	Nam	65,79±13,73		66,67±13,87		> 0,05
	Nữ	71,29±12,40		66,46±13,04		> 0,05
	Chung	68,14±13,39		66,58±13,46		> 0,05

Nhận xét: Số bệnh nhân nam mắc NMN là 56 trường hợp chiếm tỷ lệ 57,1%. Số bệnh nhân nữ mắc NMN là 42 trường hợp, chiếm tỷ lệ 42,9%. Không có sự khác biệt về giới giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ($p > 0,05$). Tuổi trung bình trong nhóm bệnh của nam, nữ và chung cả hai giới là $68,14 \pm 13,39$. Không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa tuổi nam, nữ và chung cả hai giới của nhóm bệnh và chứng.

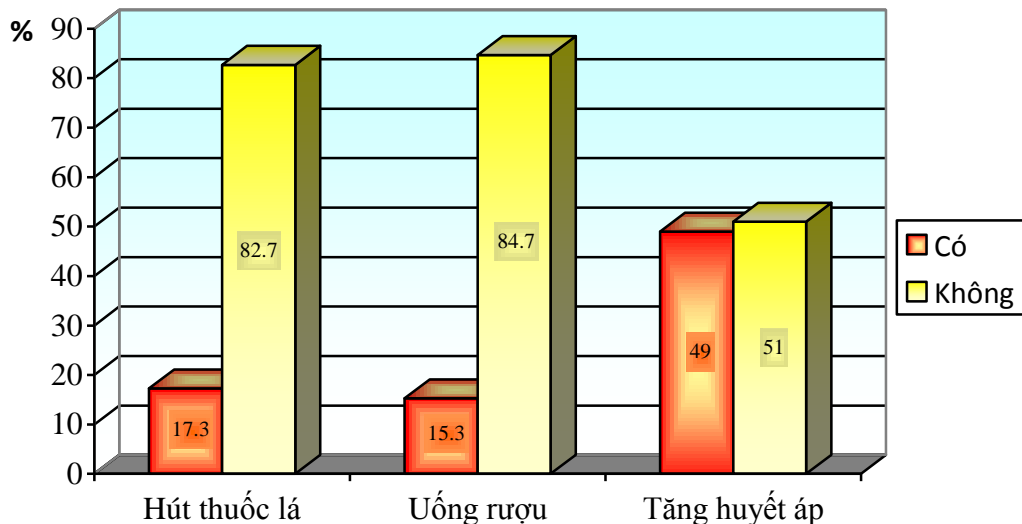
Ở nhóm bệnh, tuổi thấp nhất là 32 tuổi, tuổi cao nhất là 90 tuổi.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh khi nhập viện

Bảng 3.2. Huyết áp theo nhóm tuổi trong nhóm bệnh khi nhập viện

Nhóm tuổi (năm)		Huyết áp (mmHg)		p
		> 60 (n = 68)	≤ 60 (n = 30)	
HATT	Nam (n = 56)	146,03±21,87	140,45±29,36	> 0,05
	Nữ (n = 42)	144,12±19,56	133,75±32,04	> 0,05
	Chung (n = 98)	145,07±20,62	138,67±29,68	> 0,05
	p (nam, nữ)	> 0,05	> 0,05	
HATTr	Nam (n = 56)	85,29±14,61	83,64±15,29	> 0,05
	Nữ (n = 42)	82,65±10,53	78,75±17,27	> 0,05
	Chung (n = 98)	83,97±12,71	82,33±15,69	> 0,05
	p (nam, nữ)	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Huyết áp tâm thu và tâm trương của nam và nữ tăng dần theo tuổi. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa hai giới nam và nữ trong cùng một nhóm tuổi tương ứng.



Biểu đồ 3.1. Phân bố yếu tố nguy cơ của nhóm bệnh

Nhận xét: Tỷ lệ hút thuốc lá là 17,3%, uống rượu 15,3%, THA trong tiền sử 49,0%.

Bảng 3.3. Mức độ rối loạn ý thức qua thang điểm Glasgow khi nhập viện

Thang điểm Glasgow (điểm)	n	%
< 10	57	58,2
≥ 10	41	41,8
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	10,12 ± 2,73	

Nhận xét: Đa số bệnh nhân NMN có điểm Glasgow ở mức < 10, chiếm tỷ lệ 58,2% ở thời điểm nghiên cứu.

Bảng 3.4. Mức độ lâm sàng qua thang điểm NIHSS khi nhập viện

Thang điểm NIHSS (điểm)	n	%
1 – 4	4	4,1
5 – 15	24	24,5
16 – 20	12	12,2
21 – 42	58	59,2
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	20,79 ± 9,93	

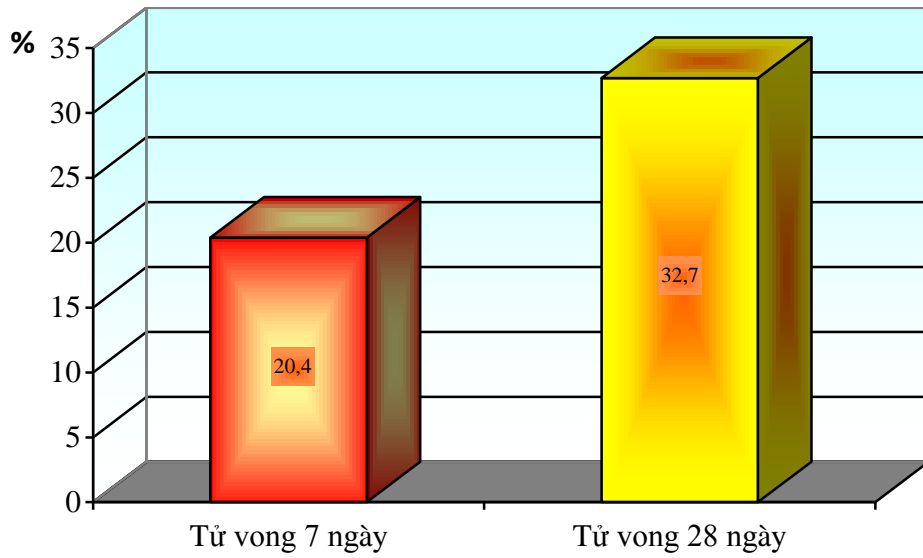
Nhận xét:

Thang điểm NIHSS ở mức độ rất nặng (21-42 điểm) khi vào viện chiếm tỷ lệ cao nhất (59,2%). Sự khác biệt thang điểm NIHSS theo các mức có ý nghĩa thống kê (với $p < 0,05$).

Bảng 3.5. Mức độ tàn tật qua thang điểm Barthel

Thang điểm Barthel (điểm)	n	%
60 – 100	45	45,9
40 – 59	46	46,9
< 40	7	7,2
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	56,63 ± 21,26	

Nhận xét: 7,1% bệnh nhân NMN có điểm Barthel dưới 40. 54,1% bệnh nhân NMN phụ thuộc trong sinh hoạt hằng ngày.



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ tử vong tại bệnh viện của nhóm bệnh

Nhận xét: Tỷ lệ tử vong trong 7 ngày là 20,4%, trong 28 ngày là 32,7%.

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng nhóm bệnh

Bảng 3.6. Đặc điểm tổng thể lipid và glucose máu trong nhóm bệnh

Thông số (mmol/L)		n	%
Cholesterol toàn phần	Tăng Cholesterol toàn phần	41	41,8
	$\bar{X} \pm SD$	5,18 ± 1,43	
Triglycerid	Tăng Triglycerid	48	49,0
	$\bar{X} \pm SD$	1,97 ± 1,19	
Cholesterol HDL	Giảm cholesterol HDL	24	24,5
	$\bar{X} \pm SD$	1,24 ± 0,35	
Cholesterol LDL	Tăng cholesterol LDL	31	31,6
	$\bar{X} \pm SD$	3,02 ± 1,26	
Glucose	Tăng Glucose	71	72,4
	$\bar{X} \pm SD$	6,48 ± 1,54	

Nhận xét: Tỷ lệ tăng Cholesterol toàn phần là 41,8%, tăng Triglycerid là 49,0%, giảm cholesterol HDL: 24,5%, tăng cholesterol LDL: 31,6%, tăng glucose: 72,4%.

Bảng 3.7. Thể tích ổ tổn thương trên CNCLVT ở nhóm bệnh

Thể tích tổn thương (cm³)	n	%
≤ 30	49	50,0
>30	49	50,0
Tổng cộng	98	100,0
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	98,09 ± 138,15	
Trung vị (95%CI)	31,01 (17,85 – 56,92)	

Nhận xét:

Có 49 bệnh nhân NMN có thể tích ổ tổn thương ≤ 30cm³ và 49 bệnh nhân > 30cm³ chiếm tỷ lệ 50,0%.

Bảng 3.8. Phân bố NMN theo ĐM chi phối ở nhóm bệnh

Vị trí	n	%
ĐM não giữa	76	77,6
Các ĐM khác	10	10,2
Nhiều ĐM chi phối	12	12,2
Tổng cộng	98	100

Nhận xét: Ở nhóm bệnh, tỷ lệ tổn thương vùng chi phối bởi động mạch não giữa chiếm 77,6%, các động mạch khác (động mạch não trước, động mạch não sau, động mạch đốt sống) chiếm tỷ lệ 10,2%, kết hợp nhiều động mạch chi phối chiếm tỷ lệ 12,2%.

Bảng 3.9. Phân bố thể tích ổ tổn thương theo ĐM chi phổi

ĐM chi phổi Thể tích (cm ³)	ĐM não giữa (1)	Các ĐM khác (2)	Nhiều ĐM chi phổi (3)	P		
				(1) &(2)	(2) &(3)	(1) &(3)
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	101,92 $\pm 139,03$	11,79 $\pm 11,00$	145,74 $\pm 164,49$			
Trung vị (95%CI)	39,83 (17,28-78,48)	9,05 (1,82-19,78)	110,21 (17,85-246,40)	<0,05	<0,01	>0,05

Nhận xét: So với thể tích tổn thương do các ĐM não trước, ĐM não sau, ĐM đốt sống chi phổi, thể tích tổn thương do ĐM não giữa chi phổi và ĐM não giữa kết hợp với các ĐM khác nhiều hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2. ĐẶC ĐIỂM CỦA PROTEIN S100B và NSE Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO GIAI ĐOẠN CẤP VÀ GIÁ TRỊ TRONG TIỀN LƯỢNG SỐNG CÒN

3.2.1. Nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh nhóm bệnh và nhóm chứng

Bảng 3.10. Nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh nhóm bệnh và nhóm chứng

Thông số	Nhóm bệnh (n=98)	Nhóm chứng (n=112)	p	$\bar{X} + 2SD$ nhóm chứng
Protein S100B (ng/ml)	$\bar{X} \pm SD$	1,450 \pm 2,588	0,059 \pm 0,026	0,111
	Trung vị (95%CI)	0,404 (0,263 – 0,689)	0,058 (0,049 – 0,066)	< 0,001
NSE (ng/ml)	$\bar{X} \pm SD$	37,44 \pm 33,39	14,93 \pm 3,41	21,75
	Trung vị (95%CI)	26,55 (22,49 – 33,02)	14,47 (13,75 – 15,20)	< 0,001

Nhận xét:

Trung vị của protein S100B và NSE ở nhóm bệnh cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Điểm cắt của người bình thường đối với protein S100B là 0,111 ng/ml, đối với NSE là 21,75 ng/ml.

3.2.2. Tỷ lệ của protein S100B và NSE huyết thanh nhóm bệnh và nhóm chứng

Bảng 3.11. Tỷ lệ của protein S100B và NSE nhóm bệnh và nhóm chứng

Nhóm nghiên cứu Thông số		Nhóm bệnh		Nhóm chứng	
		n	%	n	%
Protein S100B (ng/ml)	> 0,111	85	86,7	6	5,4
	≤ 0,111	13	13,3	106	94,6
	Tổng cộng	98	100,0	112	100,0
	p	<0,001			
NSE (ng/ml)	> 21,75	61	62,2	2	1,8
	≤ 21,75	37	37,8	110	98,2
	Tổng cộng	98	100,0	112	100,0
	p	<0,001			

Nhận xét: Điểm cắt protein S100B > 0,111 ng/ml, độ nhạy là 86,73%, độ đặc hiệu 94,64%. Điểm cắt NSE > 21,75 ng/ml, độ nhạy là 62,24%, độ đặc hiệu 98,21%.

3.2.3. Mức protein S100B và NSE nhóm bệnh theo giới và tuổi

Bảng 3.12. Mức protein S100B và NSE nhóm bệnh theo giới

Thông số		Giới		p		
		Nam (n=56)		Nữ (n = 42)		
		n	%	n	%	
Protein S100B (ng/ml)	Tăng (>0,111)	48	85,7	37	88,1	> 0,05
	Bình thường (≤0,111)	8	14,3	5	11,9	
	Trung vị (95%CI)	0,381 (0,260 – 0,690)		0,433 (0,205 – 1,390)		> 0,05
NSE (ng/ml)	Tăng (>21,75)	35	62,5	26	61,9	> 0,05
	Bình thường (≤ 21,75)	21	37,5	16	38,1	
	Trung vị (95%CI)	25,04 (20,80 – 34,84)		29,91 (20,14 – 38,51)		> 0,05

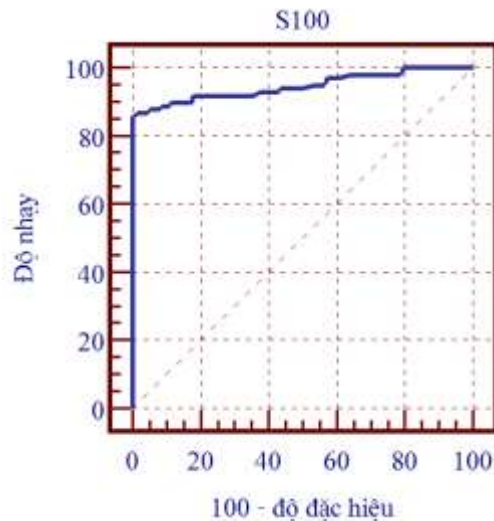
Nhận xét: Trong nhóm bệnh, tỷ lệ tăng protein S100B và NSE ở nam giới và nữ giới không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.13. Mức protein S100B và NSE nhóm bệnh theo tuổi

Thông số		Tuổi		p		
		> 60 (n = 68)	≤ 60 (n = 30)			
		n	%	n	%	
Protein S100B (ng/ml)	Tăng (>0,111)	60	88,2	25	83,3	> 0,05
	Bình thường (≤0,111)	8	11,8	5	16,7	
	Trung vị (95%CI)	0,674 (0,330 – 1,240)		0,224 (0,153 – 0,411)		< 0,01
NSE (ng/ml)	Tăng (>21,75)	40	58,8	21	70,0	> 0,05
	Bình thường (≤ 21,75)	28	41,2	9	30,0	
	Trung vị (95%CI)	24,44 (20,45 – 33,24)		30,78 (22,49 – 39,10)		> 0,05

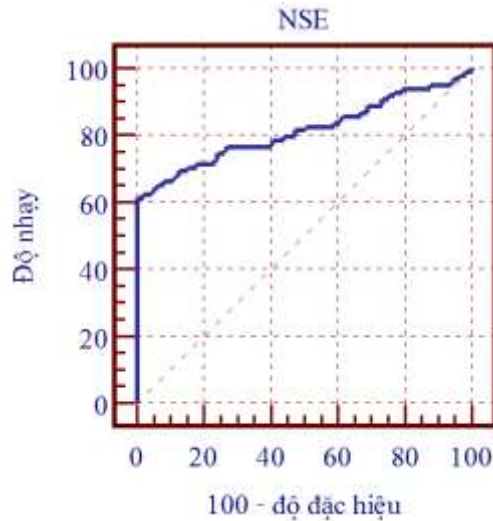
Nhận xét: Trung vị nồng độ protein S100B của nhóm > 60 tuổi lớn hơn nhóm ≤60 tuổi có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

3.2.4. Giá trị chẩn đoán NMN của protein S100B và NSE huyết thanh



Biểu đồ 3.3. Chẩn đoán NMN bằng protein S100B huyết thanh (nhóm bệnh và nhóm chứng)

Nhận xét: Với điểm cắt protein S100B > 0,115ng/ml có giá trị chẩn đoán cao nhất, độ nhạy 85,7 (95%CI: 77,2- 92,0), độ đặc hiệu 100,0 (95%CI: 96,7- 100,0), diện tích dưới đường cong ROC là 0,946 (95%CI: 0,912 – 0,980).



**Biểu đồ 3.4. Chẩn đoán NMN bằng NSE huyết thanh
(nhóm bệnh và nhóm chứng)**

Nhận xét: Với điểm cắt NSE > 22,3 ng/ml có giá trị chẩn đoán cao nhất, độ nhạy 61,2 (95%CI: 50,8- 70,9), độ đặc hiệu 100,0 (95%CI: 96,7-100,0), diện tích dưới đường cong ROC là 0,814 (95%CI: 0,751 – 0,877).

Bảng 3.14. Chẩn đoán NMN kết hợp protein S100B và NSE huyết thanh

Thông số	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng	
	n	%	n	%
Tăng protein S100B và NSE	57	58,2	1	0,9
Không tăng protein S100B và/hoặc NSE	41	41,8	111	99,1
p	<0,001			
Tăng protein S100B và/hoặc NSE	89	90,8	7	6,2
Không tăng protein S100B và NSE	9	9,2	105	93,8
p	<0,001			

Nhận xét: Khi tăng protein S100B và NSE, độ nhạy trong chẩn đoán NMN là 58,16%, độ đặc hiệu 99,11%. Khi tăng protein S100B và/hoặc NSE, độ nhạy trong chẩn đoán NMN là 90,82%, độ đặc hiệu 93,75%.

Bảng 3.15. So sánh chẩn đoán NMN bằng protein S100B, NSE và CNCLVT lần đầu

Kết quả CNCLVT lần đầu		Dương tính		Âm tính	
		n	%	n	%
Protein S100B (ng/ml)	Tăng (> 0,111)	77	85,6	8	100,0
	Bình thường (≤ 0,111)	13	14,4	0	0,0
NSE (ng/ml)	Tăng (>21,75)	55	61,1	6	75,0
	Bình thường (≤ 21,75)	35	38,9	2	25,0

Nhận xét: Ở những bệnh nhân có kết quả CNCLVT lần đầu âm tính, chúng tôi chụp kiểm tra lại sau đó. Nếu kết quả dương tính chúng tôi đưa vào nghiên cứu. Trong nhóm CNCLVT lần đầu âm tính, 100% bệnh nhân có tăng protein S100B và 75% có tăng NSE.

3.2.5. Đặc điểm tử vong tại bệnh viện ở bệnh nhân nhồi máu não

3.2.5.1. Tỷ lệ tử vong tại bệnh viện ở bệnh nhân nhồi máu não theo giới

Bảng 3.16. Tỷ lệ tử vong bệnh nhân nhồi máu não theo giới

Tử vong	Giới		Nữ		Chung		p
	Nam		n	%	n	%	
Tử vong trong 7 ngày	10	17,9	10	23,8	20	20,4	>0,05
Tử vong trong 28 ngày	17	30,4	15	35,7	32	32,7	>0,05

Nhận xét:

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tử vong theo giới ($p > 0,05$). Tỷ lệ tử vong chung trong 7 ngày là 20,4%, trong 28 ngày là 32,7%.

3.2.5.2. *Mối liên quan giữa tỷ lệ tử vong tại bệnh viện ở bệnh nhân nhồi máu não và một số thông số*

Bảng 3.17. *Mối liên quan giữa tỷ lệ tử vong tại bệnh viện trong 7 ngày và một số thông số*

Thông số	Tử vong (n = 20)	Sống (n = 78)	p
Protein S100B Trung vị (95%CI)	2,220 (0,869 – 3,340)	0,263 (0,176 – 0,429)	< 0,001
NSE Trung vị (95%CI)	39,26 (34,48 – 74,96)	22,46 (19,51 – 26,94)	< 0,001
Thang điểm Glasgow	7,95 ± 1,85	10,68 ± 19,80	< 0,001
Thang điểm NIHSS	29,20 ± 5,94	18,63 ± 9,62	< 0,001
Thang điểm Barthel	40,75 ± 19,62	60,71 ± 19,80	< 0,001

Nhận xét:

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm sống và nhóm tử vong về nồng độ protein S100B, NSE, thang điểm Glasgow, NIHSS, Barthel ($p < 0,001$).

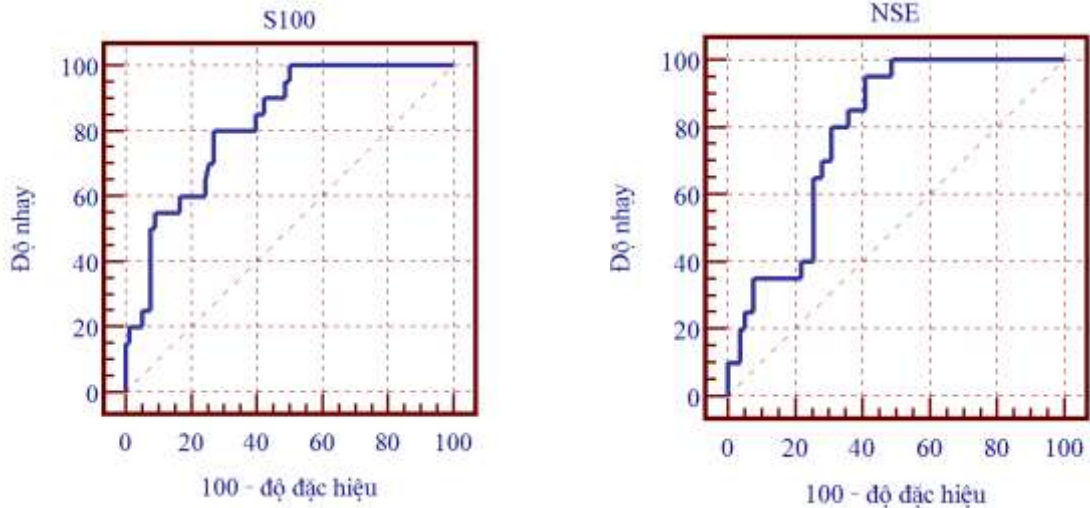
Bảng 3.18. *Mối liên quan giữa tỷ lệ tử vong tại bệnh viện trong 28 ngày và một số thông số*

Thông số	Tử vong (n = 32)	Sống (n = 66)	p
Protein S100B Trung vị (95%CI)	0,950 (0,408 – 2,790)	0,232 (0,176 – 0,442)	< 0,001
NSE Trung vị (95%CI)	38,80 (32,28 – 42,20)	20,99 (18,12 – 25,55)	< 0,001
Thang điểm Glasgow	8,09 ± 1,96	11,11 ± 2,51	< 0,001
Thang điểm NIHSS	28,78 ± 6,58	16,91 ± 8,94	< 0,001
Thang điểm Barthel	42,19 ± 16,06	63,64 ± 19,97	< 0,001

Nhận xét:

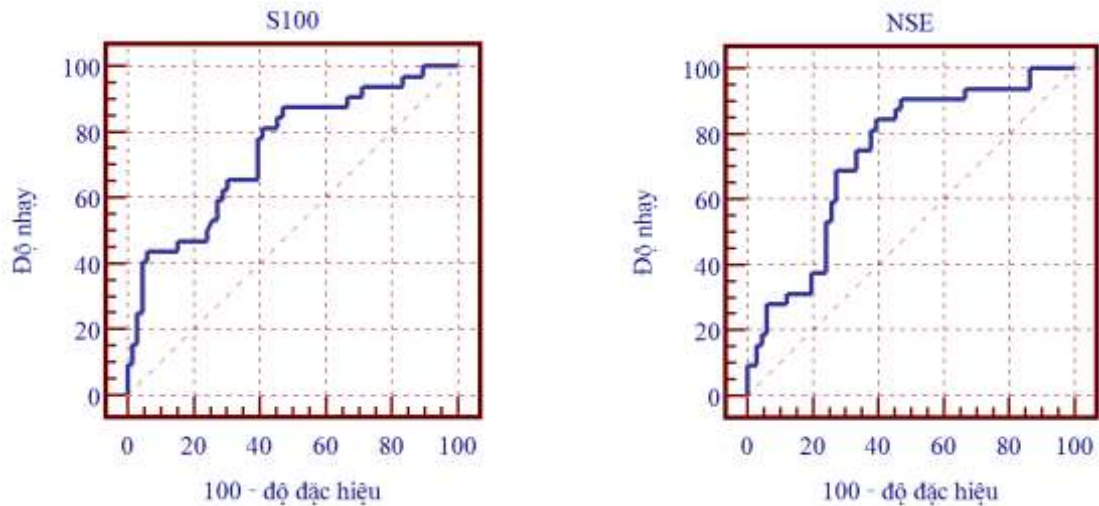
Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm sống và nhóm tử vong về nồng độ protein S100B, NSE, thang điểm Glasgow, NIHSS, Barthel ($p < 0,01$).

3.2.5.3. Giá trị của protein S100B và NSE trong tiên lượng nguy cơ tử vong



Biểu đồ 3.5. và Biểu đồ 3.6. Xác định nguy cơ tử vong tại bệnh viện bằng protein S100B và NSE trong 7 ngày

Nhận xét: Điểm cắt protein S100B > 0,749 ng/ml và NSE > 25,23 ng/ml có giá trị chẩn đoán cao nhất, độ nhạy 80,0 (95%CI: 56,3- 94,1) và 95,0 (95%CI: 75,1-99,2), độ đặc hiệu 73,1 (95%CI: 61,8 – 82,5) và 59,0 (95%CI: 47,3-70,0), diện tích dưới đường cong ROC là 0,823 (95%CI: 0,733 – 0,913) và 0,783 (95%CI: 0,690 – 0,875).



Biểu đồ 3.7. và Biểu đồ 3.8. Xác định nguy cơ tử vong bằng protein S100B và NSE trong 28 ngày

Nhận xét: Điểm cắt protein S100B > 0,245 ng/ml và NSE > 24,22 ng/ml có giá trị chẩn đoán cao nhất, độ nhạy 87,5 (95%CI: 71,0- 96,4) và 84,4 (95%CI: 67,2 – 94,7), độ đặc hiệu 53,0 (95%CI: 40,3 – 65,4) và 60,6 (95%CI: 47,8-72,4), diện tích dưới đường cong ROC là 0,744 (95%CI: 0,639 – 0,848) và 0,735 (95%CI: 0,632 – 0,837).

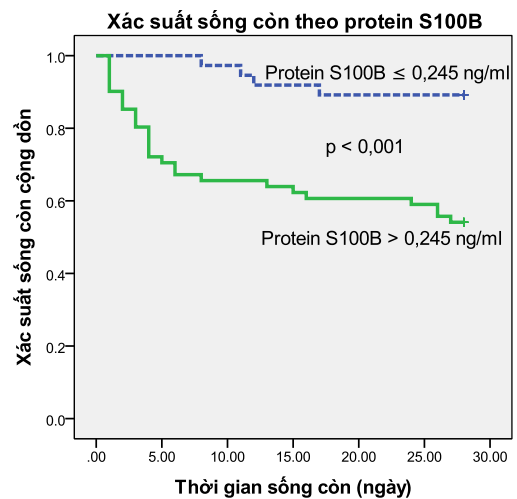
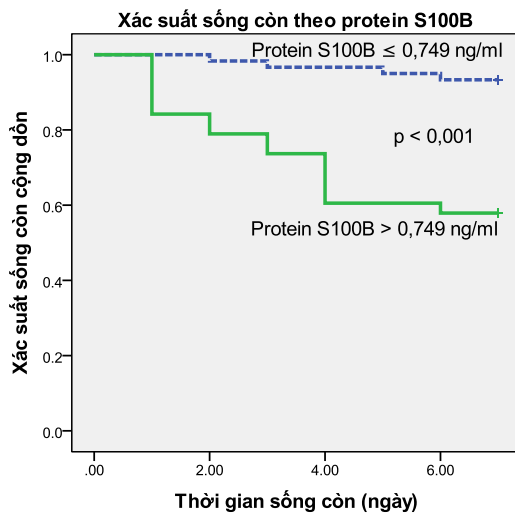
3.2.5.4. Điểm cắt của các yếu tố kết hợp với diễn biến tử vong tại bệnh viện sau 7 ngày, 28 ngày

Bảng 3.19. Điểm cắt của các yếu tố kết hợp với diễn biến tử vong tại bệnh viện trong 7 ngày và 28 ngày

Thời điểm \ Thông số	7 ngày	28 ngày
Thang điểm Glasgow	< 10	< 10
Thang điểm NIHSS	> 22	> 18
Thể tích tổn thương (cm ³)	> 110	> 96
Tuổi	> 81	> 74

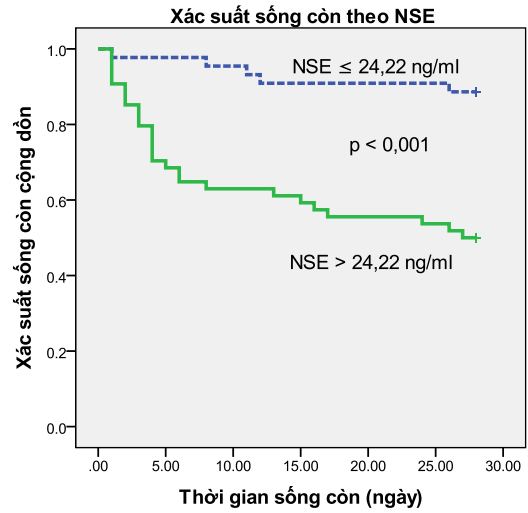
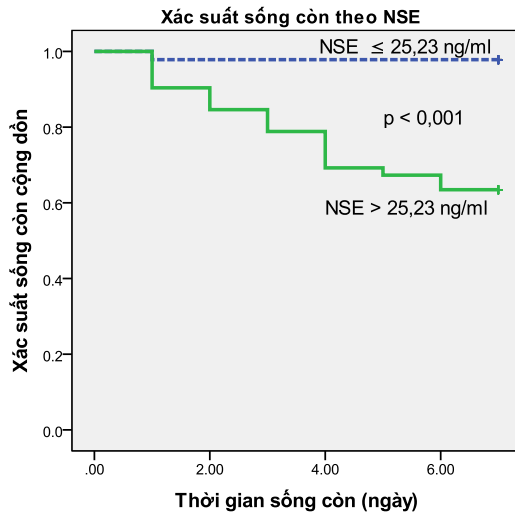
Nhận xét: Kết quả từ đường cong ROC, điểm cắt tử vong của thang điểm Glasgow ở thời điểm 7 ngày và 28 ngày là < 10, thang điểm NIHSS là > 22 và > 18, thể tích tổn thương là > 110 cm³ và > 96 cm³, tuổi > 81 và > 74.

3.2.5.5. Xác suất sống còn ở bệnh nhân nhồi máu não trong 7 ngày, 28 ngày và một số thông số



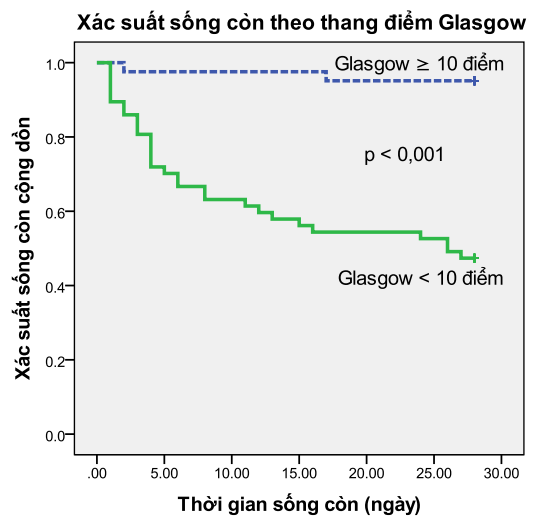
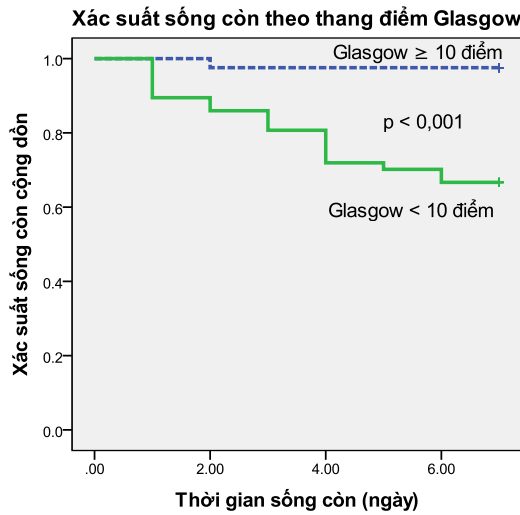
Biểu đồ 3.9. và Biểu đồ 3.10. Xác suất sống còn của bệnh nhân NMN theo protein S100B trong 7 ngày và 28 ngày

Nhận xét: Xác suất sống còn của bệnh nhân NMN ở nhóm không tăng protein S100B cao hơn nhóm tăng protein S100B có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.11. và Biểu đồ 3.12. Xác suất sống còn của bệnh nhân NMN theo NSE trong 7 ngày và 28 ngày

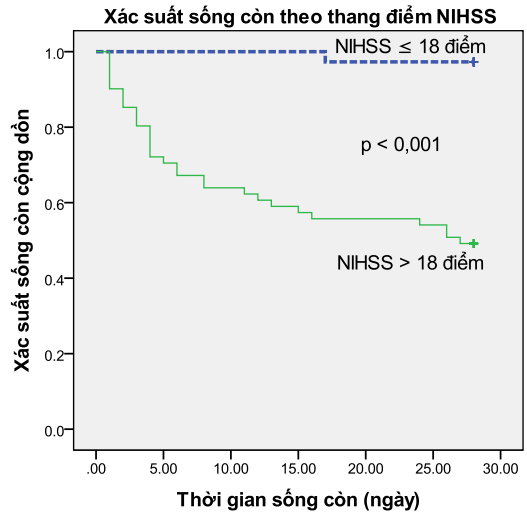
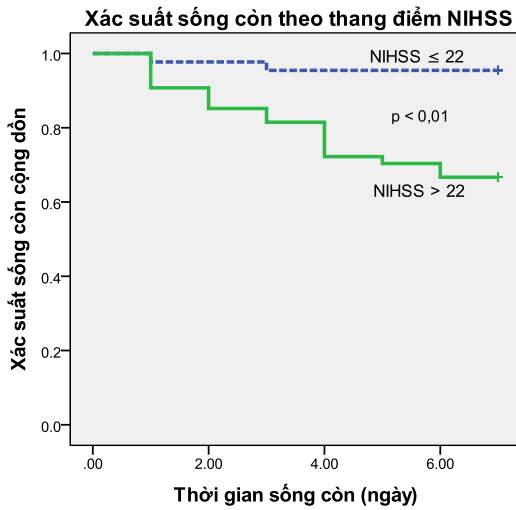
Nhận xét: Xác suất sống còn của bệnh nhân NMN ở nhóm không tăng NSE cao hơn nhóm tăng NSE có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.13. và Biểu đồ 3.14. Xác suất sống còn của nhóm bệnh theo thang điểm Glasgow trong 7 ngày và 28 ngày

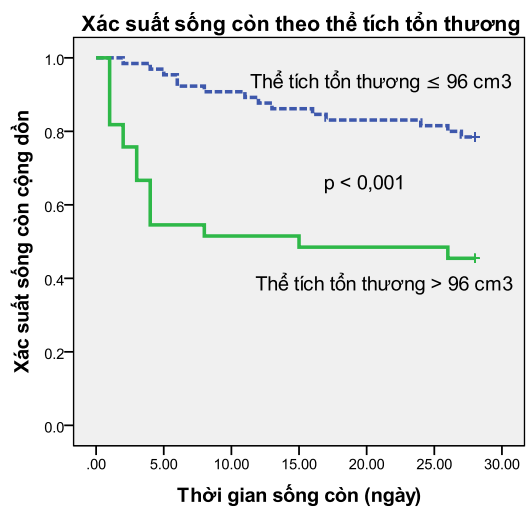
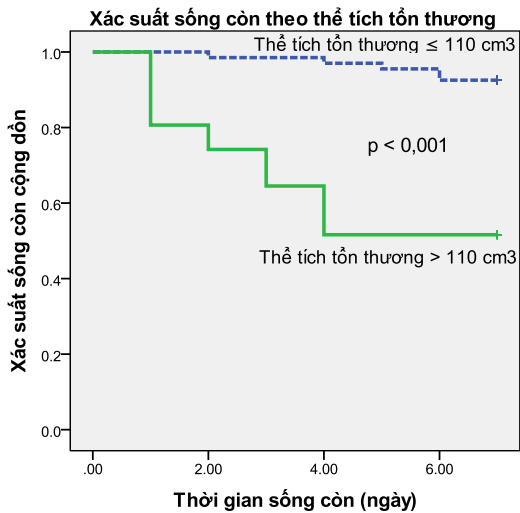
Nhận xét:

Xác suất sống còn của bệnh nhân NMN ở nhóm không giảm Glasgow cao hơn nhóm giảm Glasgow có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).



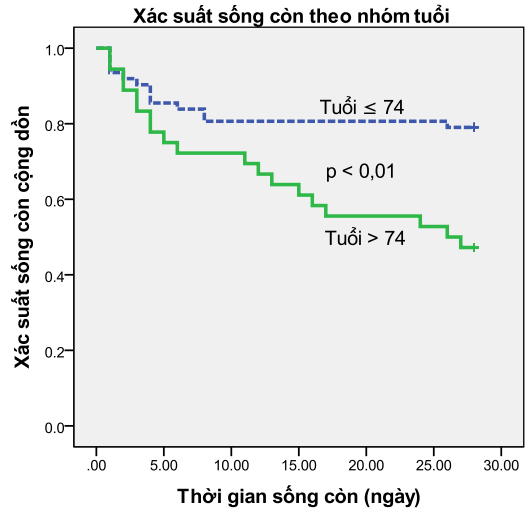
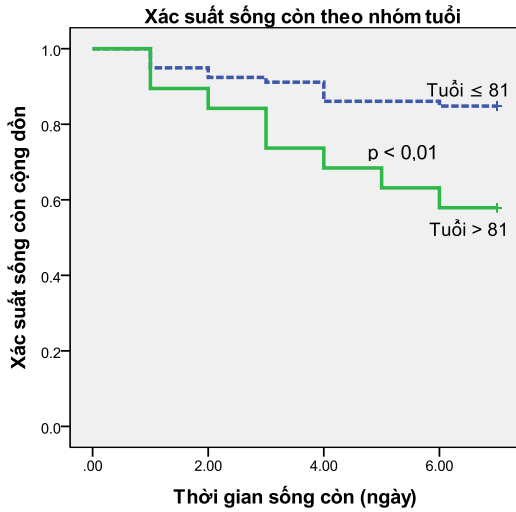
Biểu đồ 3.15. và Biểu đồ 3.16. Xác suất sống còn của bệnh nhân NMN theo thang điểm NIHSS trong 7 ngày và 28 ngày

Nhận xét: Xác suất sống còn của bệnh nhân NMN ở nhóm không tăng thang điểm NIHSS cao hơn nhóm tăng thang điểm NIHSS có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).



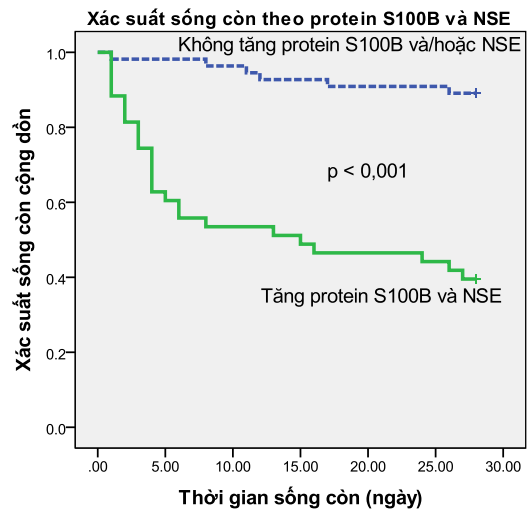
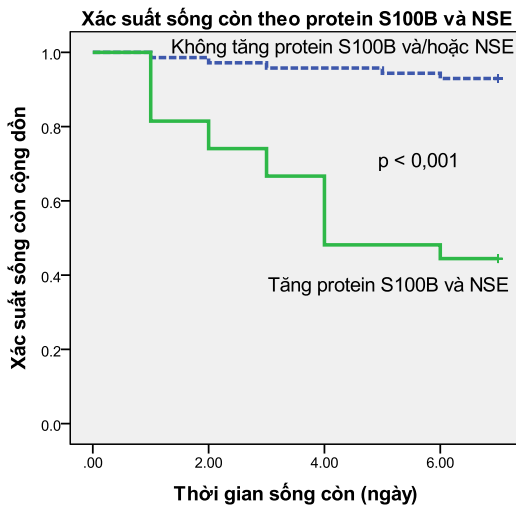
Biểu đồ 3.17. và Biểu đồ 3.18. Xác suất sống còn của bệnh nhân NMN theo thể tích tổn thương trong 7 ngày và 28 ngày

Nhận xét: Xác suất sống còn của bệnh nhân NMN ở nhóm thể tích tổn thương ít cao hơn nhóm có thể tích tổn thương nhiều hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.19. và Biểu đồ 3.20. Xác suất sống còn của bệnh nhân NMN theo độ tuổi trong 7 ngày và 28 ngày

Nhận xét: Xác suất sống còn của bệnh nhân NMN ở nhóm tuổi thấp cao hơn nhóm tuổi lớn hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).



Biểu đồ 3.21 và Biểu đồ 3.22. Xác suất sống còn của bệnh nhân NMN theo protein S100B và NSE trong 7 ngày và 28 ngày

Nhận xét: Xác suất sống còn của bệnh nhân NMN ở nhóm không tăng protein S100B và/hoặc NSE cao hơn nhóm tăng protein S100B và NSE có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.2.5.6. Các yếu tố kết hợp với diễn biến tử vong của NMN

Từ kết quả của phân tích Kaplan Meier, chúng tôi đưa các thông số protein S100B, NSE, thang điểm Glasgow, NIHSS, thể tích tổn thương và tuổi vào phân tích hồi quy logic nhị phân để xác định yếu tố nào thật sự có ý nghĩa trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NMN ở hai thời điểm: trong 7 ngày và trong 28 ngày.

Bảng 3.20. Các yếu tố kết hợp với diễn biến tử vong tại bệnh viện của NMN trong 7 ngày theo kết quả phân tích hồi qui logic nhị phân

Biến số độc lập	B	OR	95% CI của OR	p
Protein S100B > 0,749 (ng/ml)	1,073	2,924	0,561 – 15,231	> 0,05
NSE > 25,23 (ng/ml)	3,533	34,233	2,732 – 428,908	< 0,01
Thang điểm Glasgow < 10	0,329	1,389	0,111 – 17,316	> 0,05
Thang điểm NIHSS > 22	3,223	25,105	2,173 – 290,055	< 0,05
Thể tích tổn thương > 110 (cm ³)	2,696	14,828	2,302 – 95,514	< 0,01
Tuổi > 81	0,868	2,382	0,487 – 11,661	> 0,05
Hằng số	-8,961			

Đánh giá thống kê mô hình:
Kiểm định trắc nghiệm Hosmer và Lemeshow: $\chi^2 = 3,541$, df = 8, p = 0,896.

Nhận xét:

Kết quả đánh giá thống kê mô hình hồi qui logic nhị phân cho thấy NSE > 25,23 ng/ml, NIHSS > 22, thể tích tổn thương > 110 cm³ là những yếu tố độc lập có ý nghĩa thống kê trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NMN trong 7 ngày.

Bảng 3.21. Các yếu tố kết hợp với diễn biến tử vong tại bệnh viện của NMN trong 28 ngày theo kết quả phân tích hồi qui logic nhị phân

Biến số độc lập	B	OR	95% CI của OR	p
Protein S100B > 0,245(ng/ml)	0,188	1,207	0,239 – 6,088	> 0,05
NSE > 24,22 (ng/ml)	1,655	5,232	1,244 – 21,999	< 0,05
Thang điểm Glasgow < 10	1,756	5,790	0,583 – 57,499	> 0,05
Thang điểm NIHSS > 18	1,746	5,730	0,374 – 87,716	> 0,05
Thể tích tổn thương > 96 (cm ³)	0,634	1,885	0,554 – 6,411	> 0,05
Tuổi > 74	1,729	5,636	1,624 – 19,562	< 0,05
Hằng số	-5,586			

Đánh giá thống kê mô hình:
Kiểm định trắc nghiệm Hosmer và Lemeshow: $\chi^2 = 7,000$, df = 8, p = 0,537.

Nhận xét: Kết quả đánh giá thống kê mô hình hồi qui logic nhị phân cho thấy NSE > 24,22 ng/ml và tuổi > 74 là yếu tố độc lập có ý nghĩa thống kê trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NMN trong 28 ngày.

Bảng 3.22. Kết hợp protein S100B và NSE trong tiên lượng tử vong tại bệnh viện của NMN trong 7 ngày theo kết quả phân tích hồi qui logic nhị phân

Biến số độc lập	B	OR	95% CI của OR	p
Tăng protein S100B và NSE	-2,191	0,112	0,026 – 0,048	< 0,01
Thang điểm Glasgow < 10	0,693	1,999	0,179 – 22,340	> 0,05
Thang điểm NIHSS > 22	2,768	15,922	1,692 – 149.873	< 0,05
Thể tích tổn thương > 110 cm ³	1,974	7,201	1,644 – 31,538	< 0,01
Tuổi > 81	1,145	3,141	0,651 – 15,164	> 0,05
Hằng số	-4,072			

Đánh giá thống kê mô hình:
Kiểm định trắc nghiệm Hosmer và Lemeshow: $\chi^2 = 3,541$, df = 8, p = 0,896.

Nhận xét: Tăng protein S100B và NSE là yếu tố độc lập có ý nghĩa thống kê trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NMN sau 7 ngày.

Bảng 3.23. Kết hợp protein S100B và NSE trong tiên lượng tử vong tại bệnh viện của NMN trong 28 ngày theo kết quả phân tích hồi qui logic nhị phân

Biến số độc lập	B	OR	95% CI của OR	p
Tăng protein S100B và NSE	1,720	5,584	1,589 – 19,621	< 0,01
Thang điểm Glasgow < 10	1,251	3,496	0,372 – 32,839	> 0,05
Thang điểm NIHSS > 18	1,991	7,323	0,468 – 114,687	> 0,05
Thể tích tổn thương > 96 cm ³	0,540	1,716	0,514 – 5,733	> 0,05
Tuổi > 74	1,603	4,969	1,460 – 16,908	< 0,05
Hằng số	-5,065			
Đánh giá thống kê mô hình: Kiểm định trắc nghiệm Hosmer và Lemeshow: $\chi^2 = 7,000$, df = 8, p = 0,537.				

Nhận xét:

Kết quả đánh giá thống kê mô hình hồi qui logic nhị phân cho thấy tăng protein S100B và NSE là yếu tố độc lập có ý nghĩa thống kê trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NMN sau 28 ngày.

3.3. MỐI LIÊN QUAN, TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ PROTEIN S100B VÀ NSE HUYẾT THANH VỚI TUỔI, HUYẾT ÁP, MỘT SỐ KẾT QUẢ CẬN LÂM SÀNG, THANG ĐIỂM GLASGOW, NIHSS VÀ BARTHEL

3.3.1. Mối liên quan giữa protein S100B, NSE và thang điểm Glasgow

Bảng 3.24. Mối liên quan giữa protein S100B, NSE và thang điểm Glasgow

Thông số		Thang điểm Glasgow		< 10 (n = 57)		≥ 10 (n = 41)		OR 95%CI	p
		n	%	n	%				
Protein S100B (ng/ml)	> 0,111	54	94,7	31	75,6	5,81 (1,49 – 22,71)	< 0,05		
	≤ 0,111	3	5,3	10	24,4				
	Trung vị (95%CI)	0,764 (0,411 – 1,189)		0,180 (0,146 – 0,302)			< 0,001		
NSE (ng/ml)	> 21,75	41	71,9	20	48,8	2,69 (1,16 – 6,24)	< 0,05		
	≤ 21,75	16	28,1	21	51,2				
	Trung vị (95%CI)	33,68 (26,78 – 39,81)		21,18 (17,29 – 25,23)			< 0,01		
Protein S100B & NSE	Tăng protein S100B & NSE	40	70,2	17	41,5	3,32 (1,43 – 7,71)	< 0,01		
	Không tăng protein S100B và/hoặc NSE	17	29,8	24	58,5				

Nhận xét:

Có mối liên quan giữa tăng protein S100B, NSE và thang điểm Glasgow (OR= 5,81 và 2,69, 95%CI: 1,49 – 22,71 và 1,16 – 6,24, p < 0,05). Có mối liên quan giữa tăng đồng thời protein S100B và NSE và thang điểm Glasgow (OR= 3,32, 95%CI: 1,43 – 7,71, p < 0,01).

3.3.2. Mối liên quan giữa protein S100B, NSE và thang điểm NIHSS

Bảng 3.25. Mối liên quan giữa protein S100B, NSE và thang điểm NIHSS

Thang điểm NIHSS		< 14 (n = 27)		≥ 14 (n = 71)		OR 95%CI	p
		n	%	n	%		
Protein S100B (ng/ml)	> 0,111	19	70,4	66	93,0	5,56 (1,63 – 18,98)	< 0,01
	≤ 0,111	8	29,6	5	7,0		
	Trung vị (95%CI)	0,171 (0,115 – 0,218)		0,669 (0,384 – 1,060)			< 0,001
NSE (ng/ml)	> 21,75	9	33,3	52	73,2	5,47 (2,10 – 14,26)	< 0,01
	≤ 21,75	18	66,7	19	26,8		
	Trung vị (95%CI)	17,29 (12,96 – 22,62)		32,38 (25,42 – 39,62)			< 0,001
Protein S100B & NSE	Tăng protein S100B & NSE	7	25,9	50	70,4	6,80 (2,50 – 18,50)	< 0,001
	Không tăng protein S100B và/hoặc NSE	20	74,1	21	29,6		

Nhận xét:

Có mối liên quan giữa protein S100B, NSE và thang điểm NIHSS (OR= 5,56 và 5,47, 95%CI: 1,63 – 18,98 và 2,10 – 14,26, p < 0,01 và < 0,01).

Có mối liên quan giữa tăng đồng thời protein S100B và NSE với thang điểm NIHSS (OR= 6,80, 95%CI: 2,50 – 18,50, p < 0,001).

3.3.3. Mối liên quan giữa protein S100B, NSE và thang điểm Barthel

Bảng 3.26. Mối liên quan giữa protein S100B, NSE và thang điểm Barthel

Thông số		Thang điểm < 60 (n = 53)		≥ 60 (n = 45)		OR 95%CI	p
		n	%	n	%		
Protein S100B (ng/ml)	> 0,111	49	92,5	36	80,0	3,06 (0,87 – 10,73)	> 0,05
	≤ 0,111	4	7,5	9	20,0		
	Trung vị (95%CI)	0,749 0,403-1,150		0,205 0,159-0,379			< 0,01
NSE (ng/ml)	> 21,75	40	75,5	21	46,7	3,52 (1,49 – 8,29)	< 0,01
	≤ 21,75	13	24,5	24	53,3		
	Trung vị (95%CI)	33,68 25,42-39,81		20,45 16,25-26,88			< 0,01
Protein S100B & NSE	Tăng Protein S100B & NSE	38	71,7	19	42,2	3,47 (1,50 – 8,04)	< 0,01
	Không tăng Protein S100B và/hoặc NSE	15	28,3	26	57,8		

Nhận xét:

Có mối liên quan giữa NSE và thang điểm Barthel (OR= 3,52, 95%CI: 1,49 – 8,29, p < 0,01).

Có mối liên quan giữa tăng Protein S100B và NSE với thang điểm Barthel (OR= 3,47, 95%CI: 1,50 – 8,04, p < 0,01).

3.3.4. Mối liên quan giữa Protein S100B, NSE với thể tích tổn thương não

Bảng 3.27. Mối liên quan giữa Protein S100B, NSE với thể tích tổn thương não

V tổn thương (cm ³)		≤ 30cm ³ (n = 49)		> 30cm ³ (n = 49)		OR 95%CI	p
		n	%	n	%		
Protein S100B (ng/ml)	> 0,111	37	75,5	48	98,0	15,57 (1,94 – 125,18)	< 0,01
	≤ 0,111	12	24,5	1	2,0		
	Trung vị (95%CI)	0,176 (0,141 – 0,245)		1,140 (0,601 – 1,750)			< 0,001
NSE (ng/ml)	> 21,75	24	49,0	37	75,5	3,21 (1,36 – 7,58)	< 0,05
	≤ 21,75	25	51,0	12	24,5		
	Trung vị (95%CI)	20,80 (16,42 – 26,94)		38,51 (25,23 – 41,87)			< 0,001
Protein S100B & NSE	Tăng protein S100B & NSE	20	40,8	37	75,5	4,47 (1,88 – 10,62)	< 0,001
	Không tăng protein S100B và/hoặc NSE	29	59,2	12	24,5		

Nhận xét:

Có mối liên quan giữa tỷ lệ tăng Protein S100B, NSE và thể tích tổn thương (OR= 15,57 và 3,21, 95%CI: 1,94 – 125,18 và 1,36 – 7,58, p < 0,01 và < 0,05).

Có mối liên quan giữa tăng đồng thời Protein S100B và NSE với thể tích tổn thương (OR= 4,47, 95%CI: 1,88 – 10,62, p < 0,001).

3.3.5. Mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng với thể tích tổn thương não

Bảng 3.28. Mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng với thể tích tổn thương não

V tổn thương (cm³)	≤ 30cm³	> 30cm³	p
Thông số	(n = 49)	(n = 49)	
Thang điểm Glasgow	10,78 ± 2,75	9,47 ± 2,58	< 0,05
Thang điểm NIHSS	17,49 ± 10,48	24,08 ± 8,21	< 0,01
Thang điểm Barthel	63,27 ± 19,88	50,00 ± 20,69	< 0,01

Nhận xét: Có sự liên quan chặt chẽ giữa các thang điểm lâm sàng với thể tích tổn thương não ($p < 0,05$).

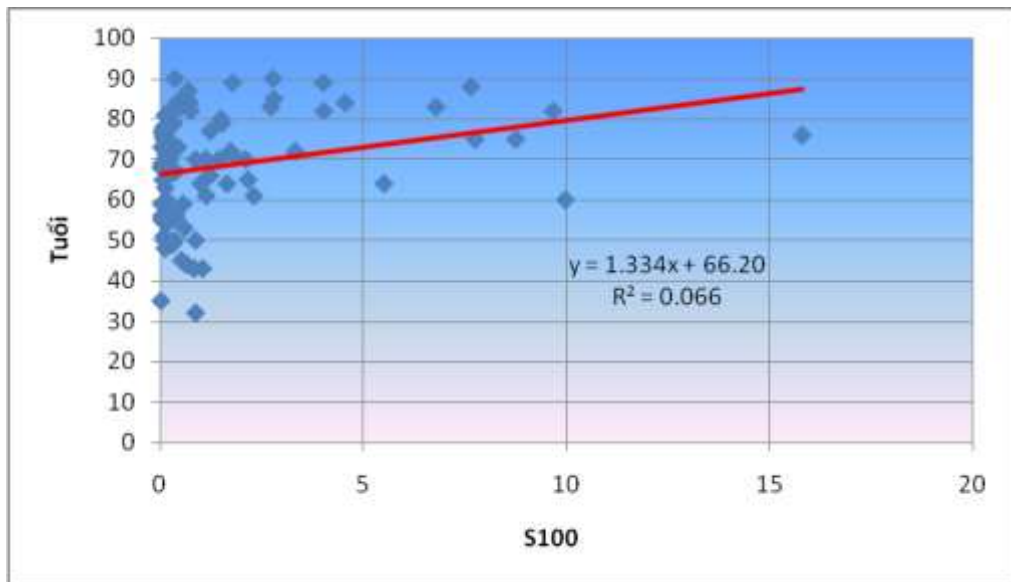
3.3.6. Sự tương quan giữa protein S100B huyết thanh với một số thông số lâm sàng

Bảng 3.29. Sự tương quan giữa protein S100B huyết thanh với một số thông số lâm sàng

Protein S100B (ng/ml)	r	p	Phương trình tương quan tuyến tính
Thông số			
Tuổi	0,258	< 0,05	$y = 1,334x + 66,20$
Thang điểm Glasgow	-0,202	< 0,05	$y = -0,213x + 10,43$
Thang điểm NIHSS	0,236	< 0,05	$y = 0,905x + 19,47$
Thang điểm Barthel	-0,227	< 0,05	$y = -1,867x + 59,33$
HATT	0,004	> 0,05	Không tương quan
HATTr	-0,012	> 0,05	Không tương quan

Nhận xét:

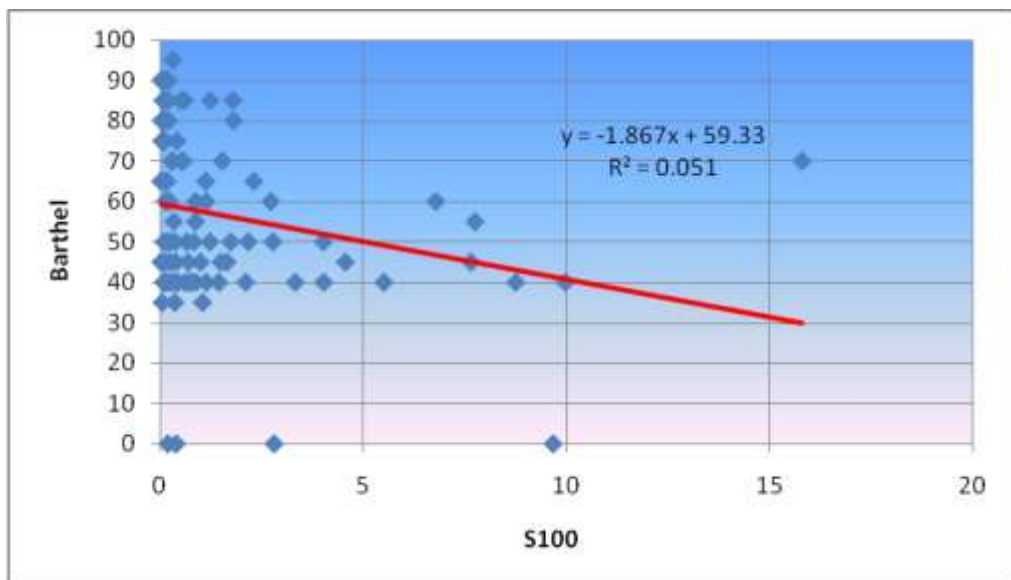
Protein S100B tương quan thuận mức độ thấp độ tuổi ($r = 0,258$, $p < 0,05$) và NIHSS ($r = 0,236$, $p < 0,05$), tương quan nghịch mức độ thấp với thang điểm Barthel ($r = -0,227$, $p < 0,05$) và Glasgow ($r = -0,202$, $p < 0,05$).



Biểu đồ 3.23. Tương quan giữa Protein S100B và tuổi

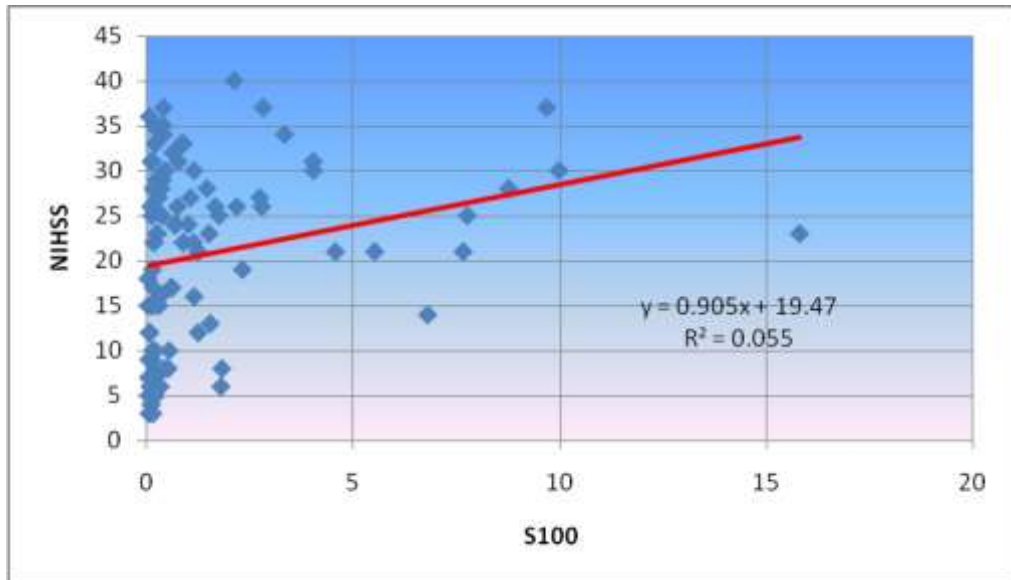
Nhận xét:

Có mối tương quan thuận giữa nồng độ Protein S100B với tuổi với $r = 0,258$, $p < 0,05$. Phương trình hồi quy tuyến tính $y = 1,334x + 66,20$.



Biểu đồ 3.24. Tương quan giữa Protein S100B và thang điểm Barthel

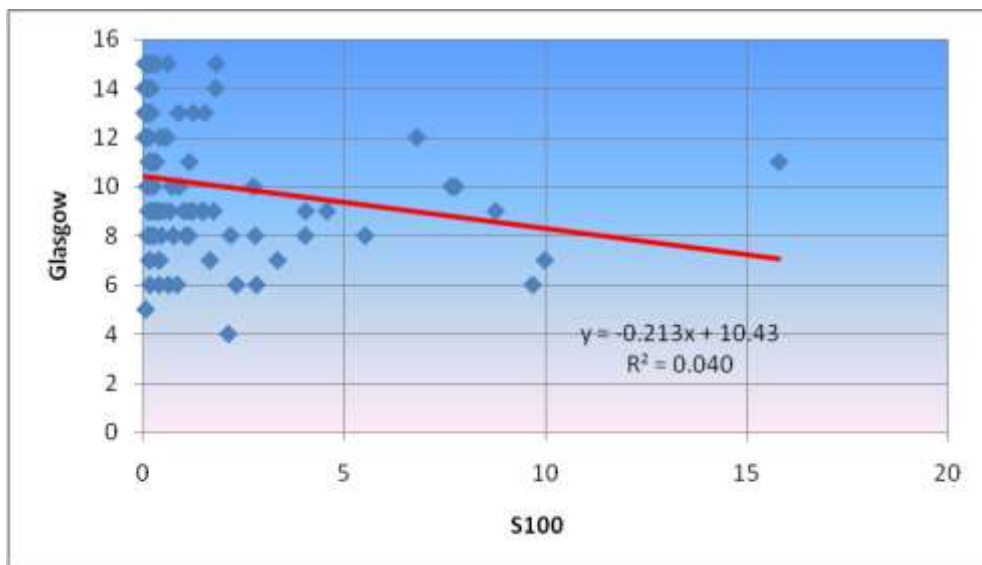
Nhận xét: Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ Protein S100B với thang điểm Barthel với $r = -0,227$, $p < 0,05$. Phương trình hồi quy tuyến tính $y = -1,867x + 59,33$.



Biểu đồ 3.25. Tương quan giữa protein S100B và thang điểm NIHSS

Nhận xét:

Có sự tương quan thuận giữa nồng độ protein S100B với thang điểm NIHSS ($r = 0,236$, $p < 0,05$). Phương trình hồi quy tuyến tính $y = 0,905x + 19,47$.



Biểu đồ 3.26. Tương quan giữa protein S100B và thang điểm Glasgow

Nhận xét:

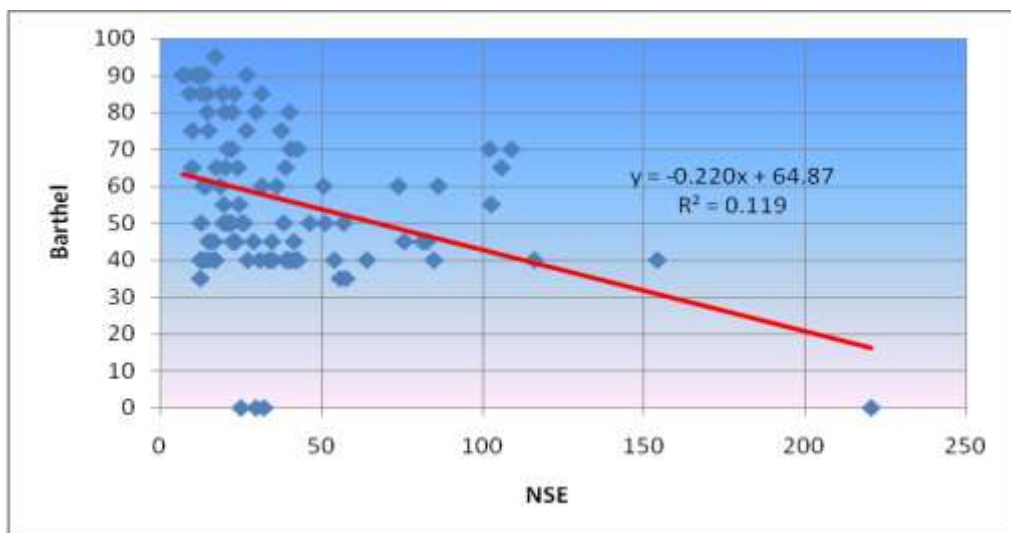
Có sự tương quan nghịch giữa nồng độ protein S100B với thang điểm Glasgow ($r = -0,202$, $p < 0,05$). Phương trình hồi quy: $y = -0,213x + 10,43$.

3.3.7. Sự tương quan giữa NSE huyết thanh với một số thông số lâm sàng

Bảng 3.30. Sự tương quan giữa NSE huyết thanh với một số thông số lâm sàng

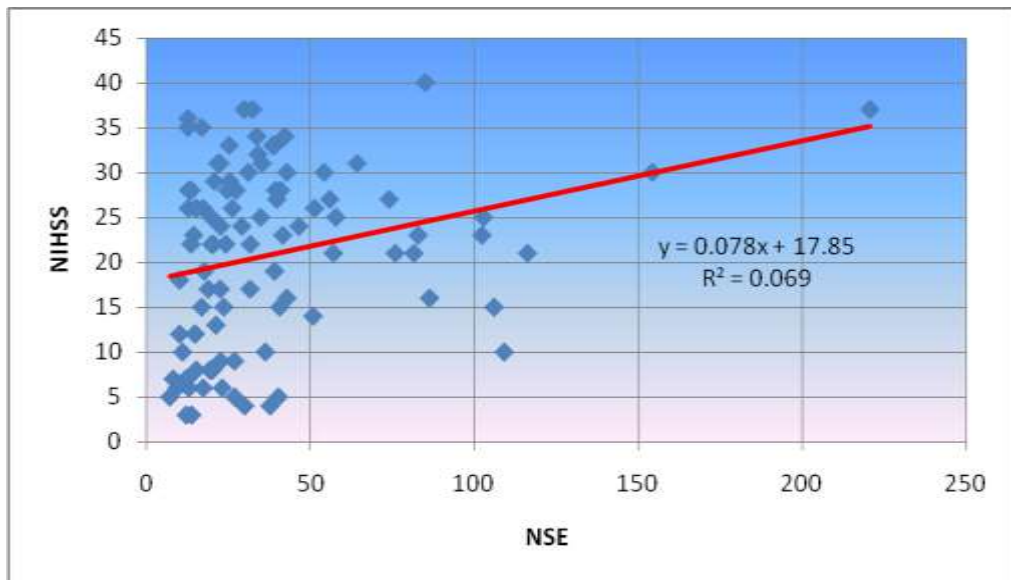
Thông số \ NSE (ng/ml)	r	p	Phương trình tương quan tuyến tính
Tuổi	0,008	> 0,05	Không tương quan
Thang điểm Glasgow	-0,276	< 0,01	$y = -0,022x + 10,96$
Thang điểm NIHSS	0,263	< 0,01	$y = 0,078x + 17,85$
Thang điểm Barthel	-0,346	< 0,001	$y = -0,220x + 64,87$
HATT	-0,026	> 0,05	Không tương quan
HATTr	-0,026	> 0,05	Không tương quan

Nhận xét: NSE tương quan nghịch mức độ vừa với thang điểm Barthel ($r = -0,346$, $p < 0,001$), tương quan thuận mức độ thấp với thang điểm NIHSS ($r = 0,263$, $p < 0,01$), tương quan nghịch mức độ thấp với thang điểm Glasgow ($r = -0,276$, $p < 0,01$).



Biểu đồ 3.27. Tương quan giữa NSE và thang điểm Barthel

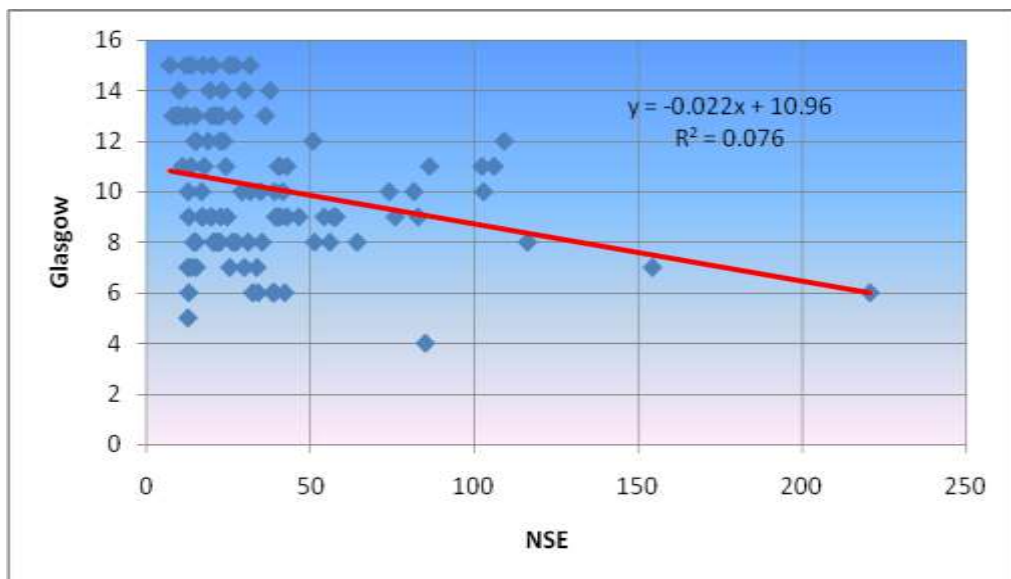
Nhận xét: NSE tương quan nghịch với thang điểm Barthel với $r = -0,346$, $p < 0,001$. Phương trình hồi quy tuyến tính $y = -0,220x + 64,87$.



Biểu đồ 3.28. Tương quan giữa NSE và thang điểm NIHSS

Nhận xét:

Có mối tương quan thuận giữa nồng độ NSE với thang điểm NIHSS với $r = 0,263$, $p < 0,01$. Phương trình hồi quy tuyến tính $y = 0,078x + 17,85$.



Biểu đồ 3.29. Tương quan giữa NSE và thang điểm Glasgow

Nhận xét:

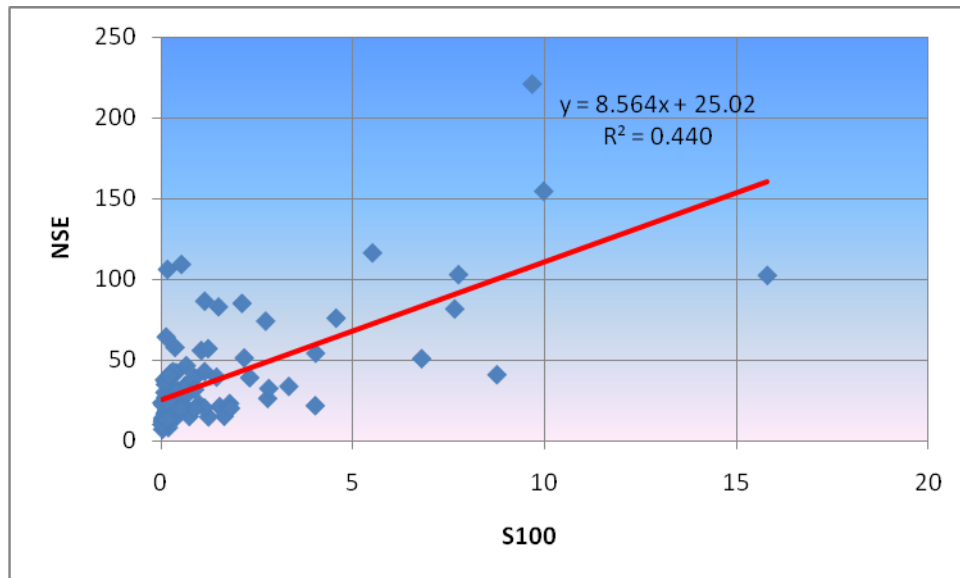
Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ NSE với thang điểm Glasgow với $r = -0,276$, $p < 0,01$. Phương trình hồi quy tuyến tính $y = -0,022x + 10,96$.

3.3.8. Sự tương quan giữa protein S100B huyết thanh với một số thông số xét nghiệm

Bảng 3.31. Sự tương quan giữa protein S100B huyết thanh với một số thông số xét nghiệm

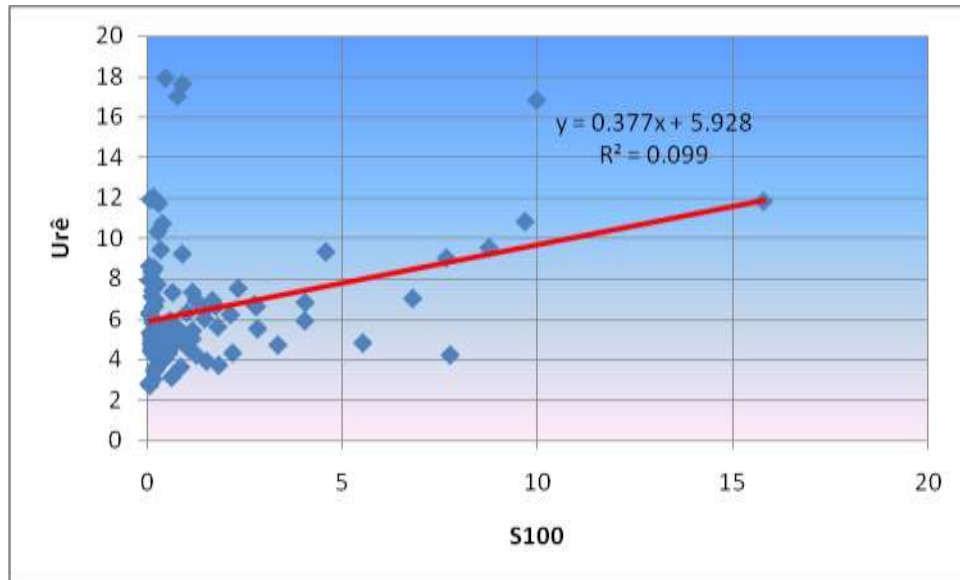
Protein S100B (ng/ml) Thông số	r	p	Phương trình tương quan tuyến tính
NSE	0,664	< 0,001	$y = 8,564x + 25,02$
Urê máu	0,315	< 0,01	$y = 0,377x + 5,928$
Glucose máu	0,247	< 0,05	$y = 0,323x + 9,828$
Thể tích tổn thương	0,395	< 0,001	$y = 21,10x + 67,49$

Nhận xét: Nồng độ protein S100B tương quan thuận mức độ chặt với nồng độ NSE huyết thanh ($r = 0,664$, $p < 0,001$), tương quan thuận mức độ thấp với nồng độ Ure máu ($r = 0,320$, $p < 0,01$) tương quan thuận mức độ thấp với glucose máu ($r = 0,247$, $p < 0,05$), tương quan thuận mức độ vừa với thể tích tổn thương ($r = 0,395$, $p < 0,001$).



Biểu đồ 3.30. Tương quan giữa protein S100B và NSE huyết thanh

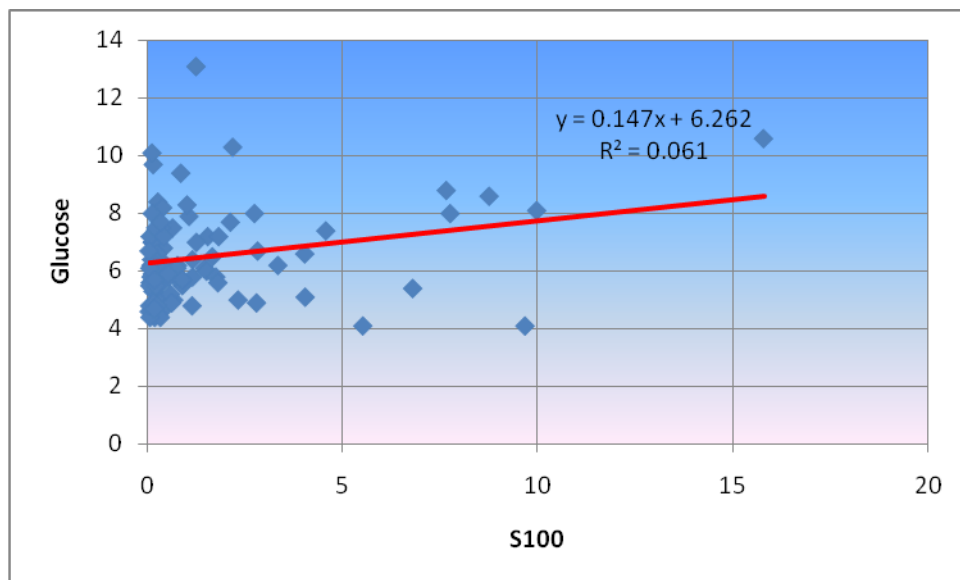
Nhận xét: Có mối tương quan thuận giữa nồng độ protein S100B với NSE với $r = 0,664$, $p < 0,001$. Phương trình hồi quy tuyến tính $y = 8,564x + 25,02$.



Biểu đồ 3.31. Tương quan giữa protein S100B huyết thanh và Ure

Nhận xét:

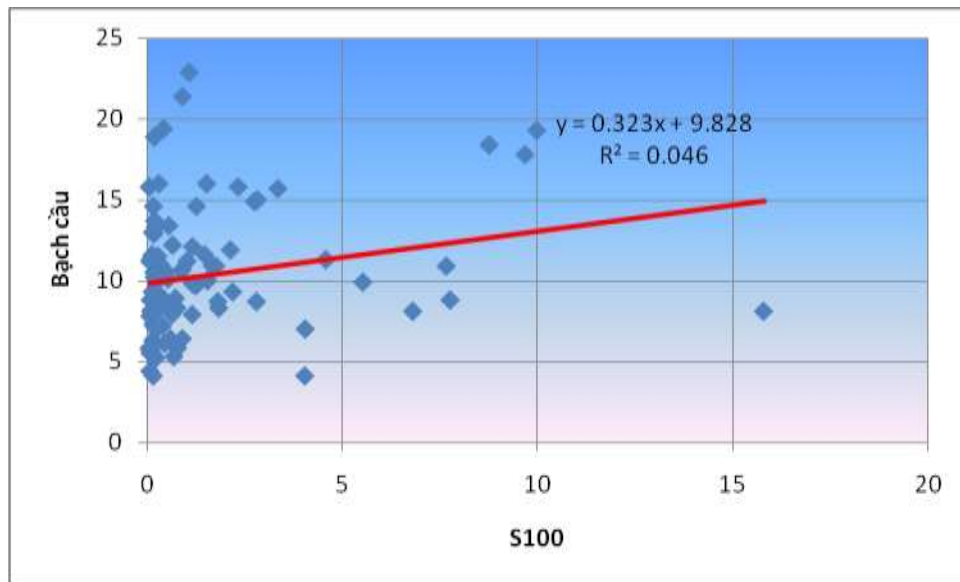
Có mối tương quan thuận giữa nồng độ protein S100B với ure máu với $r = 0,315$, $p < 0,01$. Phương trình hồi quy tuyến tính $y = 0,377x + 5,928$.



Biểu đồ 3.32. Tương quan giữa protein S100B huyết thanh và Glucose máu

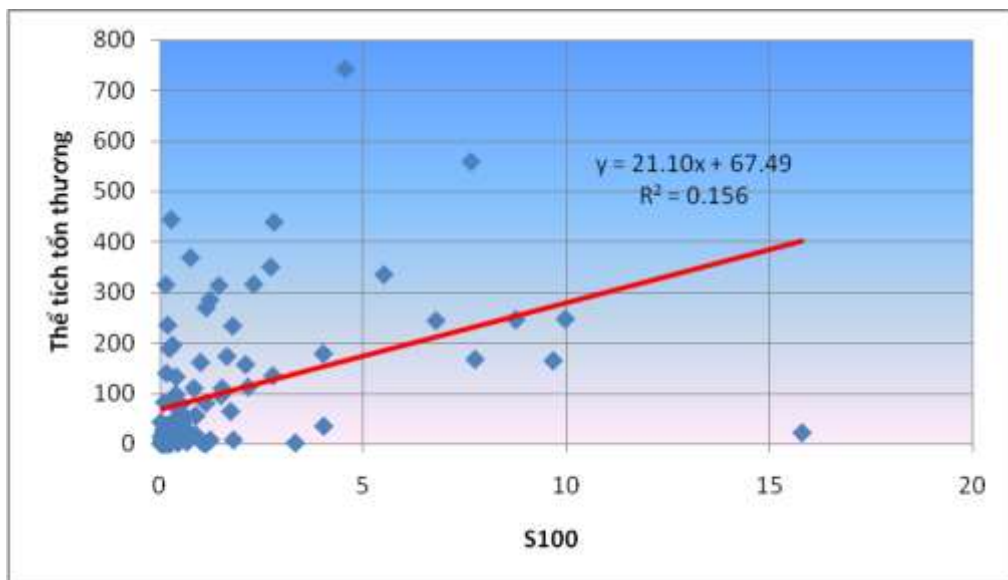
Nhận xét:

Có mối tương quan thuận giữa nồng độ protein S100B với glucose máu với $r = 0,247$, $p < 0,05$. Phương trình hồi quy tuyến tính $y = 0,147x + 6,262$.



Biểu đồ 3.33. Tương quan giữa protein S100B huyết thanh và Bạch cầu

Nhận xét: Có mối tương quan thuận giữa nồng độ protein S100B với bạch cầu với $r = 0,215$, $p < 0,05$. Phương trình hồi quy tuyến tính $y = 0,323x + 9,828$.



Biểu đồ 3.34. Tương quan giữa protein S100B huyết thanh và thể tích tổn thương

Nhận xét:

Có mối tương quan thuận giữa protein S100B với thể tích tổn thương với $r = 0,395$, $p < 0,001$. Phương trình hồi quy tuyến tính $y = 21,10x + 67,49$.

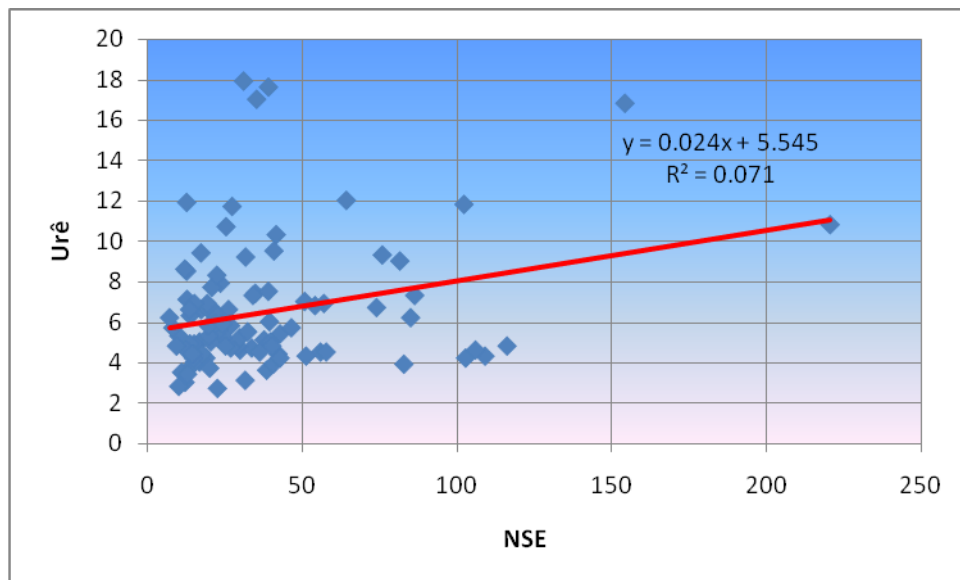
3.3.9. Sự tương quan giữa NSE huyết thanh với một số thông số xét nghiệm

Bảng 3.32. Sự tương quan giữa NSE huyết thanh với một số thông số xét nghiệm

Thông số \ NSE (ng/ml)	r	p	Phương trình tương quan tuyến tính
Urê máu	0,268	< 0,01	$y = 0,024x + 5,545$
Creatinin máu	0,383	< 0,001	$y = 0,349x + 80,55$
Cholesterol LDL	0,251	< 0,05	$y = 0,009x + 2,668$
Bạch cầu	0,351	< 0,001	$y = 0,040x + 8,764$
Thể tích tổn thương trên CNCLVT	0,344	< 0,01	$y = 1,424x + 44,75$

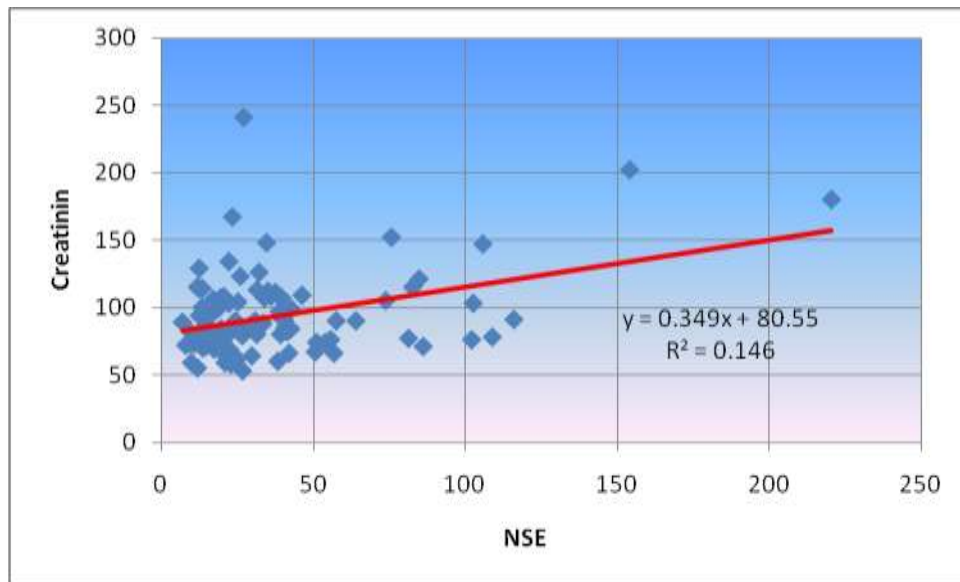
Nhận xét:

Nồng độ NSE tương quan thuận mức độ thấp với nồng độ Urê máu ($r = 0,274$, $p < 0,01$), tương quan thuận mức độ vừa với creatinin máu ($r = 0,383$, $p < 0,001$), tương quan thuận mức độ thấp với Cholesterol LDL ($r = 0,251$, $p < 0,05$), tương quan thuận mức độ vừa với bạch cầu ($r = 0,351$, $p < 0,001$).



Biểu đồ 3.35. Tương quan giữa NSE huyết thanh và Urê

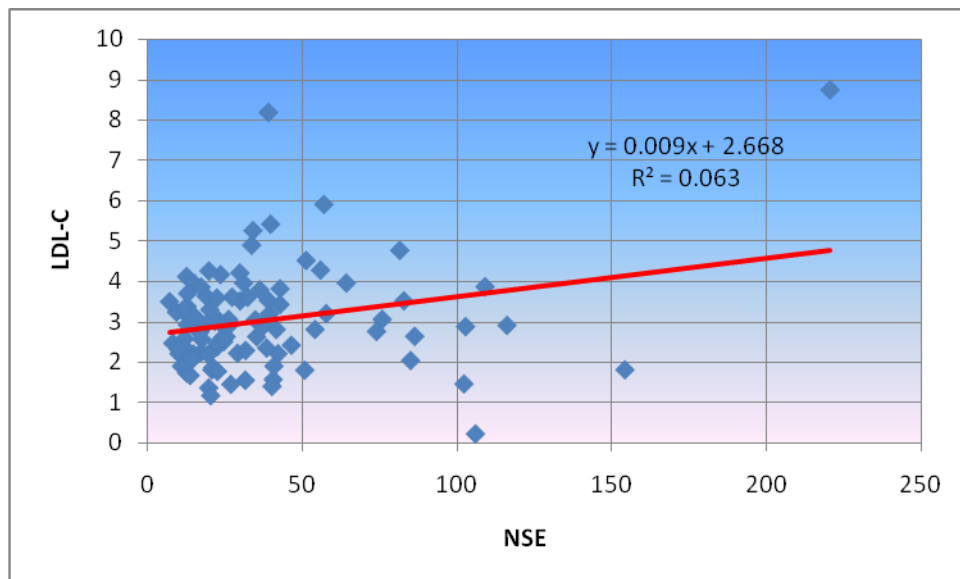
Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ thấp giữa nồng độ NSE và Urê ($r = 0,268$, $p < 0,01$). Phương trình hồi quy tuyến tính $y = 0,024x + 5,545$.



Biểu đồ 3.36. Tương quan giữa NSE huyết thanh và Creatinin

Nhận xét:

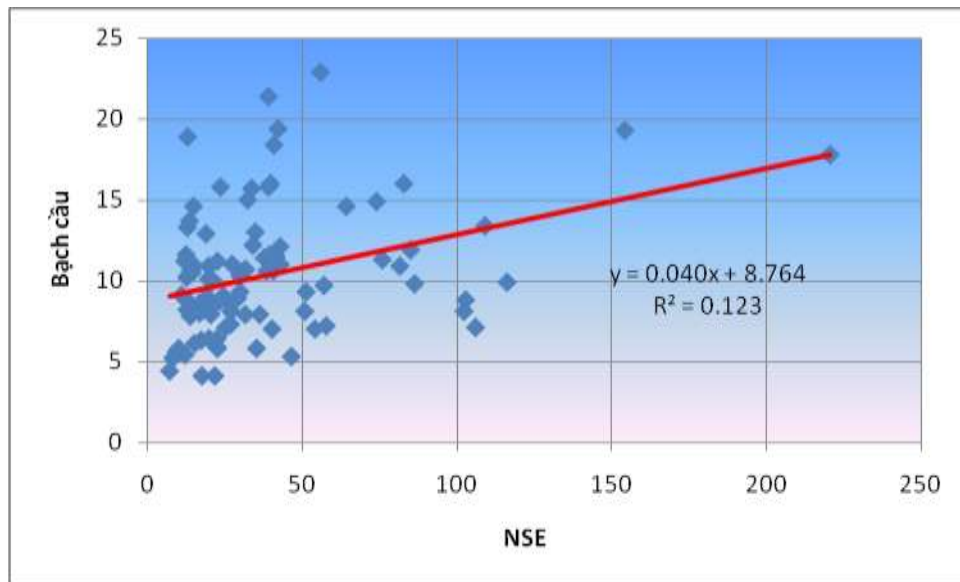
NSE có mối tương quan thuận mức độ vừa với creatinin máu ($r = 0,383$, $p < 0,001$). Phương trình hồi quy tuyến tính $y = 0,349x + 80,55$.



Biểu đồ 3.37. Tương quan giữa NSE huyết thanh và Cholesterol LDL

Nhận xét:

NSE tương quan thuận mức độ thấp với Cholesterol LDL ($r = 0,251$, $p < 0,05$). Phương trình hồi quy tuyến tính $y = 0,009x + 2,668$.

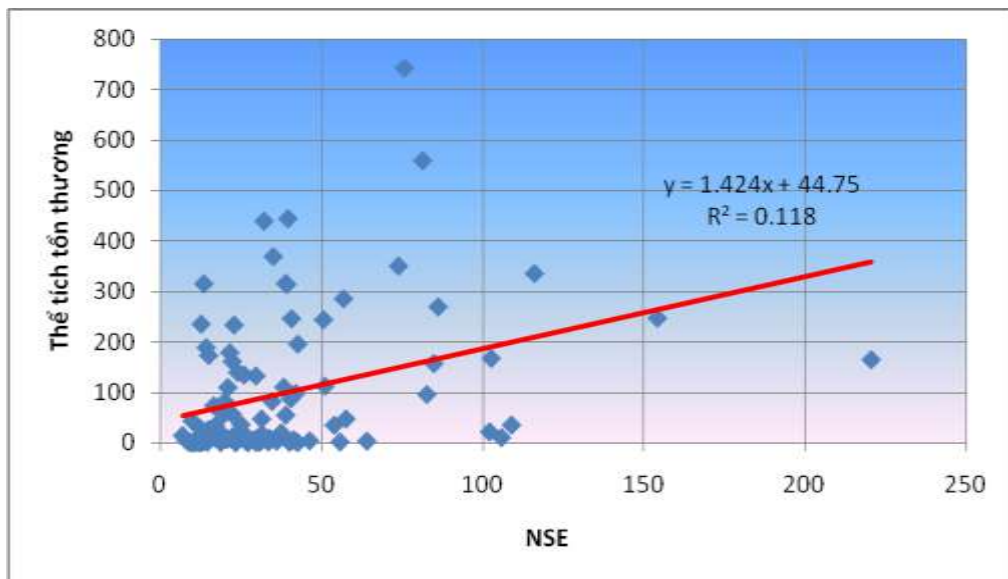


Biểu đồ 3.38. Tương quan giữa NSE huyết thanh và bạch cầu

Nhận xét:

NSE tương quan thuận mức độ vừa với bạch cầu ($r = 0,351$, $p < 0,001$).

Phương trình hồi quy tuyến tính $y = 0,040x + 8,764$.



Biểu đồ 3.39. Tương quan giữa NSE huyết thanh và thể tích tổn thương

Nhận xét:

NSE tương quan thuận mức độ vừa với thể tích tổn thương ($r = 0,344$, $p < 0,01$). Phương trình hồi quy tuyến tính $y = 1,424x + 44,75$.

3.3.10. Mô hình hồi quy tuyến tính đa biến giữa thể tích tổn thương và các thông số

Bảng 3.33. Mô hình hồi quy tuyến tính đa biến giữa thể tích tổn thương và các thông số

Chỉ số	B	T	p
Hằng số	172,434	3,071	
Protein S100B(ng/ml)	15,528	2,375	< 0,05
NSE(ng/ml)	0,378	0,731	> 0,05
Thang điểm Glasgow	-10,966	-2,276	< 0,05
Kết quả đánh giá mô hình hồi quy: Hệ số hồi quy: $r = 0,460$, $p < 0,001$			

Nhận xét:

Mô hình hồi quy có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên khả năng tiên lượng yếu ($r = 0,460$, $p < 0,001$). Nồng độ protein S100B và thang điểm Glasgow là yếu tố độc lập có ý nghĩa thống kê để dự đoán thể tích tổn thương ($p < 0,05$). NSE không có ý nghĩa thống kê để dự đoán thể tích tổn thương ($p > 0,05$).

Chương 4

BÀN LUẬN

Nghiên cứu 98 bệnh nhân tai biến mạch máu não và 112 người chứng mạnh khoẻ chưa lần nào mắc TBMMN tại thời điểm đang nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận kết quả như sau:

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG

4.1.1. Phân bố độ tuổi và giới giữa hai nhóm bệnh và chứng

Tuổi là một yếu tố nguy cơ quan trọng của NMN. Theo quy luật sinh học, tuổi đời ngày càng cao, cơ thể con người chuyển biến theo hướng lão hóa. Đối với sự lão hóa của hệ thần kinh, quan trọng nhất là rối loạn tuần hoàn não, từ thiếu năng tuần hoàn não đến TBMMN, từ rối loạn chức năng thần kinh và tâm lý đến các bệnh thoái hóa thần kinh. Tuy nhiên, thời gian gần đây các công trình nghiên cứu đã nhấn mạnh đến TBMMN ở người trẻ và khả năng điều trị có kết quả [9]. Nghiên cứu của Sridharan S.E. và cs cho thấy tỷ lệ mắc NMN trên 100.000 dân tăng dần theo độ tuổi. Trong khi tỷ lệ này ở nhóm ≤ 44 tuổi là 3,7, thì tỷ lệ này ở nhóm 45 – 54 là 65,4, nhóm 55 – 64 là 219,3, nhóm 55 – 74 là 521,5 và nhóm ≥ 75 tuổi là 627,9 [127].

Bảng 3.1 cho thấy tuổi trung bình trong nhóm bệnh của nam, nữ và chung cả hai giới lần lượt là: $65,79 \pm 13,73$; $71,29 \pm 12,40$; $68,14 \pm 13,39$; nhóm chứng của nam, nữ và chung cả hai giới lần lượt là: $66,67 \pm 13,87$; $66,46 \pm 13,04$; $66,58 \pm 13,46$. Không thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa tuổi nam, nữ và chung cả hai giới của hai nhóm bệnh và chứng, tương ứng.

Số bệnh nhân nam có 56 trường hợp chiếm tỷ lệ 57,1%. Số bệnh nhân nữ có 42 trường hợp, chiếm tỷ lệ 42,9%.

Tỷ lệ mắc bệnh ở nữ giới độ tuổi trên 60 là 81,0% lớn hơn tỷ lệ tương ứng ở nam giới là 60,7% có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Nghiên cứu của Nguyễn Đức Hoàng tại Huế cho thấy độ tuổi của bệnh nhân TBMMN là $62,35 \pm 13,02$ tuổi, nam giới chiếm tỷ lệ 60,19%, nữ giới chiếm tỷ lệ 39,81% [4]. Kết quả này tương tự như kết quả của chúng tôi.

Các nghiên cứu ngoài nước cũng cho kết quả tương tự như của chúng tôi: độ tuổi trên 65 tuổi và nam giới nhiều hơn nữ giới. Nghiên cứu của Foerch C. và cs trên 39 bệnh nhân nhồi máu ĐM não giữa cấp ở Đức năm 2005 cho thấy: độ tuổi trung bình ở bệnh nhân là $69,1 \pm 11,5$ tuổi, nữ giới chiếm tỷ lệ 35,9% [55]. Một nghiên cứu khác của Foerch C. năm 2007 trên 275 bệnh nhân NMN cho biết độ tuổi trung bình 69 ± 13 tuổi, nữ giới chiếm tỷ lệ 46% [56]. Nghiên cứu của Sun Y. cho thấy nam giới chiếm 53,7% [132].

Nghiên cứu của Brea D. trên 224 bệnh nhân NMN, cho thấy độ tuổi trung bình là $70,2 \pm 5,6$, nam giới chiếm tỷ lệ 69,6% [34]. Nghiên cứu của Kelganil G. và cs cho thấy độ tuổi trung bình của bệnh nhân NMN là $65,1 \pm 13,35$ tuổi [76]. Nghiên cứu của Weimar C. trên 1307 bệnh nhân NMN cấp cho thấy độ tuổi trung bình $68,2 \pm 12,5$ tuổi, nữ giới chiếm tỷ lệ 43,5% [136]. Kết quả của Moonis M. khi nghiên cứu 1618 bệnh nhân NMN cho biết độ tuổi trung bình $67,22 \pm 15,19$ [95]. Theo nghiên cứu của Yáñez R.M. trên 226 bệnh nhân NMN cấp, độ tuổi trung bình là $71,6 \pm 11,1$, 58% nam giới [143].

Tuy nhiên kết quả của Zaheer S. và cs trên 75 bệnh nhân NMN cấp ở Ấn Độ cho thấy độ tuổi trung bình $61,29 \pm 12,57$. Độ tuổi của nghiên cứu này thấp hơn độ tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Điều này phải chăng do sự khác biệt về mặt tập quán sinh hoạt. Đặc biệt người Ấn Độ rất thích ăn mặn, nhiều muối nên tỷ lệ THA cao ở người trẻ. Bên cạnh đó, tỷ lệ nam giới (62,7%) và nữ giới (37,3%) cũng tương tự như của chúng tôi [145].

Nghiên cứu của Dash D. và cs trên 440 bệnh nhân NMN tuổi từ 18 đến 45 cho thấy: tỷ lệ nam/nữ là 5/1, độ tuổi trung bình $38,9 \pm 7,1$. Đây là một nghiên cứu giới hạn độ tuổi rất trẻ. Do vậy, độ tuổi trung bình rất thấp [45].

4.1.2. Huyết áp theo nhóm tuổi trong nhóm bệnh

Huyết áp là một tham số rất dao động, nhưng có nhiều ý nghĩa trong đánh giá và tiên lượng. Huyết áp tăng cao thường gặp trong đột quy não thiếu máu cục bộ cấp tính. Trong một nghiên cứu quan sát, huyết áp tâm thu là trên 139 mm Hg ở 77% và trên 184 mm Hg ở 15% bệnh nhân khi đến tại khoa cấp cứu [59]. Huyết áp thường tăng cao hơn ở những bệnh nhân đột quy não cấp tính có tiền sử cao huyết áp hơn ở những người không tăng huyết áp trước đó. Huyết áp thường giảm một cách tự nhiên trong giai đoạn cấp tính của đột quy não thiếu máu cục bộ, bắt đầu trong vòng 90 phút sau khi khởi phát triệu chứng đột quy não. Tăng huyết áp dẫn đến bệnh não, biến chứng tim mạch, và suy thận. Tăng huyết áp ĐM trung bình trong đột quy não thiếu máu cục bộ cấp tính có thể giúp cải thiện tưới máu não mô thiếu máu cục bộ, nhưng có thể gây nên bất lợi bởi làm tăng phù nề và chuyển thành tình trạng chảy máu của các mô thiếu máu cục bộ. Hạ huyết áp ĐM là một thông số không tốt vì làm giảm tưới máu cho nhiều cơ quan, đặc biệt là não, làm trầm trọng thêm các tổn thương thiếu máu cục bộ [71].

Bảng 3.2 cho thấy HATT ở nam giới trên 60 tuổi là $146,03 \pm 21,87$ mmHg, nam giới ≤ 60 tuổi là $140,45 \pm 29,36$ mmHg không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). HATT ở nữ giới > 60 tuổi là $144,12 \pm 19,56$ mmHg, nữ giới ≤ 60 tuổi là $133,75 \pm 32,04$ mmHg không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

HATTr ở nam giới > 60 tuổi là $85,29 \pm 14,61$ mmHg, nam giới ≤ 60 tuổi là $83,64 \pm 15,29$ mmHg không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

HATTr ở nữ giới > 60 tuổi là $82,65 \pm 10,53$ mmHg, nữ giới ≤ 60 tuổi là $78,75 \pm 17,27$ mmHg không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

HATT ở nhóm bệnh là $143,11 \pm 23,79$ mmHg, HATTr ở nhóm bệnh là $83,47 \pm 13,63$ mmHg.

Các tác giả trong và ngoài nước cũng có kết quả tương tự như kết quả của chúng tôi.

Nghiên cứu của Brea D. trên 224 bệnh nhân NMN, HATT trung bình khi nhập viện là $149,0 \pm 22,1$ mmHg, HATTr trung bình là $79,2 \pm 14,6$ mmHg [34]. Nghiên cứu của Krongold M. trên 964 bệnh nhân NMN cấp, trị số trung bình HATT là $156,2 \pm 28,9$ mmHg, HATTr là $82,5 \pm 18,9$ mmHg [78]. Kết quả của Park S.Y. và cs trên 175 bệnh nhân NMN ở Hàn Quốc cho thấy, trị số trung bình HATT là 134 ± 19 mmHg, HATTr là 82 ± 12 mmHg [107]. Nghiên cứu của Beer và cs (2010) ở 57 bệnh nhân NMN cấp cho thấy trị số trung bình HATT là $142,1 \pm 19,3$ mmHg, HATTr là $80,2 \pm 11,2$ mmHg [31].

Bệnh nhân NMN thường có tình trạng THA phản ứng. Nghiên cứu của Cao Thúc Sinh trên các bệnh nhân NMN do THA cho thấy 11,4% bệnh nhân NMN do THA trong giai đoạn cấp có huyết áp trở về bình thường mà không cần dùng thuốc hạ huyết áp, xảy ra ở nhóm không có tiền sử THA nhiều hơn so với nhóm có tiền sử THA có ý nghĩa thống kê (25% so với 5,25%, $p < 0,001$) [20].

Điều trị giảm huyết áp rất quan trọng trong việc phòng ngừa đột quỵ não. Giảm trị số huyết áp 5,8 mmHg thì giảm tần suất đột quỵ não 42%. Duy trì huyết áp lý tưởng là $\leq 140/90$ mmHg bằng nhiều biện pháp khác nhau như giảm cân nếu có béo phì, nên ăn nhạt không quá 100mmol Na^+ /ngày (2,4g Na hay 6g NaCl/ngày), tránh dùng các thuốc gây THA, tập thể dục đều đặn 30 – 45 phút vào hầu hết các ngày trong tuần, bổ sung kali bằng ăn thêm hoa quả - rau tươi gần 90 mmol/ngày, duy trì đủ lượng canxi – magne và dùng thuốc hạ huyết áp đều đặn [7].

4.1.3. Phân bố một số yếu tố nguy cơ trong nhóm bệnh

“Yếu tố nguy cơ của đột quy não là những đặc điểm của một cá thể hoặc một nhóm cá thể, có liên quan tới khả năng mắc đột quy não cao hơn một cá thể hoặc một nhóm cá thể khác không có các đặc điểm đó” [1].

Đột quy não là một rối loạn có thể phòng ngừa. Mục tiêu là làm giảm nguy cơ đột quy não ở những người không có triệu chứng. Các yếu tố nguy cơ của đột quy thiếu máu não cục bộ bao gồm THA, hẹp ĐM cảnh, rung nhĩ và một số bệnh lý tim mạch khác, hút thuốc lá, ĐTĐ, rối loạn lipid máu, ít vận động, béo phì ... [99], [123].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu các yếu tố nguy cơ như hút thuốc lá, uống rượu, THA trong tiền sử, rối loạn lipid máu. Kết quả ở biểu đồ 3.1 cho thấy ở nhóm bệnh, tỷ lệ hút thuốc lá là 17,3%, tỷ lệ uống rượu là 15,3%, tỷ lệ THA phát hiện trước đó là 49,0%.

Các nghiên cứu trong và ngoài nước cũng có các kết quả tương tự như chúng tôi về các yếu tố nguy cơ của NMN.

Nguyễn Văn Chương và cs cho thấy tỷ lệ THA ở bệnh nhân đột quy não là 86,0%, 72,76% bệnh nhân có tiền sử có yếu tố nguy cơ, trong đó 23,87% bệnh nhân có hai nguy cơ trở lên [1]. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Khách trên 181 bệnh nhân NMN tại Bệnh viện đa khoa Củ Chi cho thấy: yếu tố nguy cơ thường gặp nhất là THA (71,8%), tăng lipid máu (21%), ĐTĐ (13,3%) [5]. Nghiên cứu của Nguyễn Đức Hoàng tại Huế cho thấy tỷ lệ THA là 83,33% [4]. Nghiên cứu của Trần Thượng Dũng cho thấy ở bệnh nhân NMN, tỷ lệ THA lên đến 69,2% [2].

Ở ngoài nước, nghiên cứu của Foerch C. và cs trên 39 bệnh nhân nhồi máu ĐM não giữa cấp ở Đức năm 2005 cho thấy: tỷ lệ tăng huyết áp là 71,8% [55]. Theo Üstündag M. và cs khi nghiên cứu trên 90 bệnh nhân NMN ở Thổ Nhĩ Kỳ, tỷ lệ THA là 58,9% [134]. Nghiên cứu của Oryńska M.K. và cs cho

thấy ở nhóm bệnh nhân NMN, 75% bệnh nhân THA, 48% tăng lipid máu, 25,3% mắc ĐTĐ [103]. Theo nghiên cứu của Brea D. (2009) trên 224 bệnh nhân NMN, 52,2% tiền sử THA, 17,3% ĐTĐ, 23,3% rối loạn lipid máu [34]. Nghiên cứu của Zaheer S. và cs trên 75 bệnh nhân NMN cấp ở Ấn Độ cho thấy tỷ lệ THA là 61,3%, ĐTĐ là 45,3%, rối loạn lipid máu là 30,67% [145]. Nghiên cứu của Dash D. và cs trên 440 bệnh nhân NMN tuổi từ 18 đến 45 cho thấy: tỷ lệ THA là 44,5%, ĐTĐ là 13,9%, rối loạn lipid máu là 26,1% [45]. Nghiên cứu của Marrone L.C. trên 256 bệnh nhân NMN cấp do tắc mạch có nguyên nhân từ tim cho thấy yếu tố nguy cơ thường gặp nhất là THA (61,7%), rối loạn lipid máu (43,7%) [89]. Kết quả của Moonis M. khi nghiên cứu 1618 bệnh nhân NMN cho thấy yếu tố nguy cơ thường gặp là THA 68,1%, rối loạn lipid máu là 23,7%, ĐTĐ là 16,0% [95]. Nghiên cứu của Pan Y. và cs (2014) trên 1128 bệnh nhân NMN, tỷ lệ THA là 59,13%, ĐTĐ là 17,38%, rối loạn lipid máu là 6,47% [104].

Hút thuốc lá gây tăng nguy cơ đột quỵ não gấp hai đến ba lần. Hút thuốc làm tăng tốc độ xơ vữa ĐM, và cũng gia tăng sự tập trung fibrinogen máu, làm tăng kết tập tiểu cầu, tăng hematocrit và độ nhớt máu. Ngừng hút thuốc làm giảm nguy cơ đột quỵ não trong vòng một đến ba năm, mặc dù nguy cơ tương đối không bao giờ trở lại như người không hút thuốc lá. Điều này có thể do xơ vữa ĐM còn sót lại. Giảm rủi ro trong năm đầu tiên có lẽ là do sự giảm hiệu ứng tăng đông của hút thuốc lá [6], [67].

Trong các yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân đột quỵ não, THA là một yếu tố gây nhiều tranh cãi. THA mạn tính là yếu tố nguy cơ chính của các bệnh lý tim mạch và có mối liên quan nhiều với đột quỵ não hơn là với nhồi máu cơ tim [97].

Đột quỵ não thường gây tình trạng THA phản ứng tức là tình trạng THA sinh lý do chính cơ thể người bệnh gây nên để tăng tưới máu cho vùng

nửa tối. Huyết áp tăng cao có thể được dung nạp ở mức 220/120 mmHg, trừ khi có bằng chứng tổn thương cơ quan đích đang tiếp diễn hoặc khi có chỉ định dùng thuốc hoạt hóa plasminogen mô. Một số trung tâm mở rộng quan điểm THA giúp bảo tồn vùng nửa tối tới mức đưa ra khuyến cáo gây tăng huyết áp cho bệnh nhân đột quỵ não. Mặc dù biện pháp xử trí này còn gây nhiều tranh cãi, song hầu hết các thầy thuốc đột quỵ não chỉ ít cũng đều cân nhắc nâng huyết áp của bệnh nhân nếu thấy có bằng chứng giảm huyết áp rõ rệt trên lâm sàng kết hợp với tình trạng tiến triển tồi đi của các triệu chứng thần kinh trung ương [19].

4.1.4. Đặc điểm bilan lipid và glucose máu trong nhóm bệnh

Rối loạn lipid máu là một yếu tố nguy cơ của NMN. Khi tăng Cholesterol-LDL 10% thì nguy cơ mắc bệnh lý tim mạch tăng lên 20% thông qua xơ vữa ĐM. Việc giảm Cholesterol-HDL cũng làm tăng các nguy cơ bệnh lý tim mạch. Nguy cơ tử vong do bệnh lý tim mạch tăng nhẹ khi cholesterol toàn phần máu từ 1,4 đến 2 g/l, tăng gấp ba lần khi cholesterol toàn phần 3 g/l. Một nghiên cứu khác cho thấy cứ tăng 1 mmol/l cholesterol toàn phần thì tăng nguy cơ NMN 25%. Mức độ HDL thấp, kết hợp triglycerid cao và THA sẽ làm gia tăng gấp đôi nguy cơ đột quỵ não[6]. Một nghiên cứu tiến hành trên 302430 người không có bệnh lý tim mạch vào lúc khởi đầu, cho thấy nguy cơ bệnh NMN ở người tăng triglycerid là 1,02 mmol/L, tăng non-HDL cholesterol là 1,12 mmol/L [59].

Bảng 3.6 cho thấy trong nhóm bệnh NMN, tỷ lệ tăng cholesterol toàn phần là 41,8%, tỷ lệ tăng triglycerid là 49,0%, tỷ lệ giảm Cholesterol-HDL là 24,5%, tỷ lệ tăng Cholesterol-LDL là 31,6%. Trị số trung bình cholesterol toàn phần là $5,18 \pm 1,43$ mmol/L, triglycerid là $1,97 \pm 1,19$ mmol/L, Cholesterol-HDL là $1,24 \pm 0,35$ mmol/L, Cholesterol-LDL là $3,02 \pm 1,26$ mmol/L, glucose máu là $6,48 \pm 1,54$ mmol/L.

Rối loạn lipid máu và ĐTĐ là hai yếu tố nguy cơ của NMN [125]. Nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước cũng có nhận định như trên.

Nghiên cứu của Trần Thượng Dũng cho thấy: trị số trung bình của Cholesterol toàn phần ở bệnh nhân NMN trong nghiên cứu là $5,7 \pm 1,45$ mmol/L, Cholesterol-LDL là $3,5 \pm 1,27$ mmol/L, Triglycerid là $1,9 \pm 1,13$ mmol/L, Cholesterol-HDL là $1,3 \pm 0,33$ mmol/L, trị số glucose máu khi nhập viện là $7,5 \pm 4,24$ mmol/L. [2]. Kết quả của Nguyễn Việt Quang (2008) trên 37 bệnh nhân NMN cho thấy nồng độ glucose máu khi nhập viện là: $6,73 \pm 2,50$ (mmol/L) [18]. Theo Phan Việt Nga, Nguyễn Thị Thanh Nhân (2012) trên 86 bệnh nhân NMN có hội chứng chuyển hóa cho thấy: glucose máu trên 6,1 mmol/l là yếu tố tiên lượng tử vong (OR = 4,4, $p < 0,05$) [13].

Nghiên cứu của Foerch C. và cs trên 39 bệnh nhân nhồi máu ĐM não giữa cấp ở Đức cho thấy: tỷ lệ đái tháo đường là 20,5%, tỷ lệ tăng cholesterol là 28,2% [55]. Theo Üstündag M. và cs khi nghiên cứu trên 90 bệnh nhân NMN ở Thổ Nhĩ Kỳ, tỷ lệ ĐTĐ là 33,3% [134]. Nghiên cứu của Laskowitz D.T. trên 293 bệnh nhân NMN cho thấy tỷ lệ ĐTĐ là 30%, THA là 76% [81]. Nghiên cứu của Pandey A. trên 90 bệnh nhân NMN cấp cho thấy tỷ lệ tăng glucose máu (> 6 mmol/l) là 55/90 (61,1%) [105]. Theo Moshayedi H. và cs, trên bệnh nhân NMN, nồng độ triglycerid trung bình là $217,0 \pm 90,23$ mg/dl, LDL là $221,28 \pm 70,09$ mg/dl, $48,83 \pm 12,01$ mg/dl [96]. Kết quả của Park S.Y. và cs trên 175 bệnh nhân NMN ở Hàn Quốc cho thấy, trị số trung bình glucose máu là 138 ± 55 mg/dl, Cholesterol-LDL là 115 ± 37 mg/dl [106]. Kết quả của Saeed S. và cs trên 205 bệnh nhân NMN độ tuổi từ 15 đến 60 tuổi ở Na Uy cho thấy trị số trung bình cholesterol toàn phần là 213 ± 46 mg/dl, Cholesterol-HDL là 54 ± 19 mg/dl, Cholesterol-LDL là 143 ± 42 mg/dl, triglycerid là 142 ± 89 mg/dl, glucose máu đói là 103 ± 25 mg/dl

[118]. Nghiên cứu của Beer và cs ở 57 bệnh nhân NMN cấp cho thấy trị số trung bình glucose máu là $6,3 \pm 1,6$ mmol/L [31].

Tăng lipid máu có một mối quan hệ phức tạp với đột quỵ não và nguy cơ của tăng lipid máu không được xác định một cách cụ thể, rõ ràng như trong bệnh tim thiếu máu cục bộ. Điều này một phần là do đột quỵ não có nguyên nhân đa dạng hơn so với bệnh tim thiếu máu cục bộ. Vì có những nguyên nhân khác đối với đột quỵ não ngoài xơ vữa ĐM, nên cần có nhiều nghiên cứu hơn để xác định tác động của tăng lipid máu trên nguy cơ đột quỵ não. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng việc điều trị tăng lipid máu ở bệnh nhân không có tiền sử đột quỵ não làm giảm nguy cơ đột quỵ não [67].

Xét nghiệm glucose máu trong NMN cấp có ý nghĩa hết sức quan trọng. Ở bệnh nhân NMN cấp thường có tăng glucose máu phản ứng. Kết quả của chúng tôi ở bảng 3.6 cho thấy tỷ lệ tăng glucose máu là 72,4%. Hạ glucose máu nên được điều trị ngay bằng glucose; khiếm khuyết thần kinh rất có thể sẽ được giải quyết. Nếu triệu chứng vẫn còn tồn tại sau điều trị bằng glucose, thuốc làm tan huyết khối có thể được xem xét sử dụng. Hạ glucose máu giả đột quỵ não gặp ở 1,7% các trường hợp. Mặt khác, hạ glucose máu ngẫu nhiên có thể đi kèm với một cơn đột quỵ não và không nên loại trừ các bệnh nhân vẫn còn triệu chứng khiếm khuyết thần kinh mặc dù chỉnh glucose máu. Trong khi đó, tăng glucose máu có mối liên quan với tăng nguy cơ chảy máu và kết quả điều trị không tốt sau này [71]. Phân hủy glucose trong môi trường thiếu oxy sản sinh ra acid lactic làm cho nồng độ pH giảm nhanh gây toan hóa vùng bị NMN. Toan hóa nặng sẽ gây phá vỡ hàng rào máu não, làm giảm khả năng sản xuất ATP của tế bào bị thương và làm mất đi sự toàn vẹn về tính thấm thấu của màng tế bào, tạo điều kiện cho chất độc xâm nhập vào tế bào, làm chết tế bào. Vì vậy điều trị NMN cấp không được cho glucose sẽ làm cho tế bào não chết nhanh hơn [9], [67]. Bên cạnh đó, nếu điều trị insulin

giúp hạ nồng độ glucose xuống mức chấp nhận được, về mặt lý thuyết nó sẽ được cho phép để điều trị với t-PA. Tuy nhiên, phương pháp này vẫn chưa được nghiên cứu, và không được khuyến cáo trong thực hành [37].

ĐTĐ làm tăng nguy cơ đột quy não, nhưng việc kiểm soát tốt hơn bệnh ĐTĐ lại không có mối liên quan với việc giảm nguy cơ đột quy não. Tuy nhiên, điều đó không làm giảm tầm quan trọng của việc kiểm soát ĐTĐ tối ưu giúp ích cho bệnh nhân trong việc hạn chế những biến chứng khác [67].

4.1.5. Đặc điểm hình ảnh chụp não cắt lớp vi tính ở bệnh nhân NMN

Mặc dù có nhiều tiến bộ công nghệ trong các kỹ thuật và quy trình đánh giá hình ảnh bệnh nhân TBMMN nói chung và NMN nói riêng, CNCLVT hiện nay vẫn đang là một tiêu chuẩn trong việc phân loại đột quy não cấp. Ưu điểm của CNCLVT là tiện lợi, chính xác, nhanh chóng [30]. Chỉ định chẩn đoán hình ảnh não kịp thời rất quan trọng để đánh giá và chẩn đoán các bệnh nhân nghi ngờ đột quy thiếu máu não. Kết quả chụp não, bao gồm kích thước, vị trí, và phân phối mạch máu của nhồi máu, sự hiện diện của chảy máu kèm theo, mức độ nghiêm trọng của đột quy não thiếu máu não cục bộ và có hay không sự hiện diện của tắc mạch máu lớn, ảnh hưởng đến quyết định điều trị trước mắt và lâu dài [71].

4.1.5.1. Thể tích ổ tổn thương trên CNCLVT ở nhóm bệnh

Kết quả ở bảng 3.7 cho thấy có 49 bệnh nhân NMN có thể tích ổ tổn thương $\leq 30\text{cm}^3$ và 49 bệnh nhân $> 30\text{cm}^3$ chiếm tỷ lệ 50,0%. Thể tích tổn thương trung bình là $98,09 \pm 138,15 \text{ cm}^3$.

Theo nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới, thể tích tổn thương nhỏ hơn kết quả của chúng tôi, có lẽ trong nghiên cứu của chúng tôi do bệnh nặng điều trị ở Hồi sức cấp cứu nên có thể tích tổn thương lớn.

Herrmann M. và cs (2000), nghiên cứu trên 32 bệnh nhân NMN hệ tuần hoàn trước cho thấy thể tích tổn thương trung bình là $34,2 \pm 72,2 \text{ cm}^3$ [64].

Nghiên cứu của Zaheer S. và cs trên 75 bệnh nhân NMN cấp ở Ấn Độ cho thấy thể tích tổn thương trung bình là $53,88 \pm 42,92 \text{ cm}^3$ [145]. Nghiên cứu của Brott T. và cs cho thấy ở bệnh nhân NMN, ở thời điểm < 48 giờ là 40% dương tính trên CNCLVT, thể tích tổn thương trung bình là 14 cm^3 (95%CI: 0 -238 cm^3), ở thời điểm 7 -10 ngày là 55 cm^3 (95%CI: 0 – 507 cm^3) [35]. Nghiên cứu của Brouns R. cho thấy trung vị thể tích tổn thương ở bệnh nhân NMN là $4,9 \text{ cm}^3$ (95%CI: 1,2 – 56,5) [36]. Theo nghiên cứu của Oh S.H. và cs trên 81 bệnh nhân NMN cấp, trung vị thể tích tổn thương là $16,4 \text{ cm}^3$ (95%CI: 1,5 – 400,5) [101]. Thể tích tổn thương trong nghiên cứu của Krongold M. và cs khi nhập viện là $6,45 \pm 8,03 \text{ cm}^3$, 12 giờ là $9,32 \pm 9,33 \text{ cm}^3$, một ngày là $18,81 \pm 21,40 \text{ cm}^3$, bảy ngày là $16,86 \pm 23,07 \text{ cm}^3$, > 30 ngày là $9,51 \pm 14,84 \text{ cm}^3$ [78].

Thể tích tổn thương trong kết quả của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác có lẽ do bệnh nhân của chúng tôi hầu hết nằm ở khoa Hồi sức Cấp cứu là những bệnh nặng nguy cơ tử vong cao nên thể tích tổn thương não thường rất lớn.

4.1.5.2. Phân bố NMN theo động mạch chi phối ở nhóm bệnh

Vị trí tổn thương do ĐM chi phối là một yếu tố hết sức quan trọng trong tiên lượng. Theo Brown W. mức độ nghiêm trọng lâm sàng của đột quỵ não có thể được kết hợp với chảy máu sau nhồi máu và nguy cơ chảy máu sau nhồi máu tăng lên khi kết quả CNCLVT sớm cho kết quả giảm tỷ trọng và hiệu ứng choán chỗ được phát hiện. Rõ ràng là chảy máu và tử vong xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân bị thiếu máu cục bộ lớn hơn 1/3 diện tích não do ĐM não giữa chi phối [37].

Bảng 3.8 cho thấy tỷ lệ tổn thương vùng ĐM não giữa chiếm 77,6%, các ĐM khác (ĐM não trước, ĐM não sau hoặc ĐM đốt sống) chiếm tỷ lệ 10,2%, kết hợp nhiều ĐM chi phối chiếm tỷ lệ 12,2%.

Theo kết quả của tác giả Vũ Anh Nhị, Châu Nam Huân trên 316 bệnh nhân NMN, tỷ lệ NMN bán cầu chiếm 91,5%, NMN hố sau chiếm 8,5% [15].

Wunderlich M. và cs năm 1999 trên 58 bệnh nhân NMN cho thấy tỷ lệ tổn thương NMN ở thùy trán là 19,0%, thùy đỉnh 31,0%, thùy thái dương 39,7%, thùy chẩm 6,9%, hạch nền 24,1%, dưới đồi 5,2%, thân não 17,2%, tiểu não 8,6% [142]. Herrmann M. và cs (2000), nghiên cứu trên 32 bệnh nhân NMN hệ tuần hoàn trước, cho thấy, vị trí thùy trán là 25%, thùy đỉnh 40,6%, thùy thái dương 62,5%, hạch nền 25%, dưới đồi 6,3% [64].

Các đột quy não có kích thước lớn của vỏ não hoặc các đột quy não tác động đến thân não đòi hỏi phải được theo dõi sát về thần kinh tại các đơn vị hồi sức thần kinh do các đối tượng này có thể cần được điều trị thuốc làm tăng thẩm thấu hoặc phẫu thuật giải nén giảm áp lực trong sọ. Thêm nữa, các tổn thương vỏ não cả hai bên hoặc tổn thương thân não có thể dẫn tới giảm mức thức tỉnh hoặc mất kiểm soát các cơ do hành não chi phối, đòi hỏi phải đặt nội khí quản và thông khí nhân tạo cho bệnh nhân [19].

4.1.5.3. Phân bố thể tích trung bình ổ tổn thương theo ĐM chi phối

Bảng 3.9 cho thấy so với trung vị thể tích tổn thương do các ĐM khác (bao gồm ĐM não trước, ĐM não sau, ĐM đốt sống) chi phối: 9,05 (1,82-19,78), trung vị thể tích tổn thương do ĐM não giữa chi phối : 39,83 (17,28-78,48) và ĐM não giữa kết hợp với các ĐM khác 110,21(17,85-246,40) nhiều hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Nghiên cứu của Foerch C. và cs trên 39 bệnh nhân nhồi máu ĐM não giữa cấp cho thấy: thể tích tổn thương từ 2,8 đến 555,5 cm³, thể tích trung bình: $150,5 \pm 172,3$ cm³ [55]. Kết quả này tương tự như kết quả của chúng tôi. Wunderlich M. và cs trên 58 bệnh nhân NMN cho thấy thể tích tổn thương trung bình vùng trên lều là $36,6 \pm 90,2$ cm³, dưới lều là $7,6 \pm 15,3$ cm³ [142].

Thể tích tổn thương thuộc vùng ĐM não giữa chi phối thường lớn do diện chi phối của ĐM não giữa rất rộng bao gồm toàn bộ mặt ngoài bán cầu não trừ cực trán, cực chẩm, một dải chạy dọc bờ trên bán cầu não, phần dưới của thùy thái dương qua nhánh nông, còn qua nhánh sâu tưới cho nhân bèo sẫm, nửa ngoài của thể nhạt, thân của nhân đuôi, cánh tay sau của bao trong [7].

4.2. ĐẶC ĐIỂM CỦA PROTEIN S100B và NSE Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO GIAI ĐOẠN CẤP VÀ GIÁ TRỊ TRONG TIỀN LƯỢNG SỐNG CÒN

4.2.1. *Nồng độ protein S100B nhóm nghiên cứu*

Xác định nồng độ protein S100B trong bệnh NMN có ý nghĩa rất quan trọng. Ngoài giá trị về mặt chẩn đoán, nồng độ protein S100B còn có giá trị về mặt tiên lượng. Staykov D. và Gupta R. cho thấy việc đo nồng độ protein S100B trong khoảng thời gian từ 12 đến 24 giờ sau NMN rất có ích trong việc xác định bệnh nhân có nguy cơ phù não ác tính cao. Vào thời điểm 24 giờ, giá trị điểm cắt của protein S100B là 1,03 ng/ml có độ nhạy 94% và độ đặc hiệu 83% đối với việc phát hiện phù não ác tính [128]. Sự tăng nồng độ protein S100B sau đột quy do thiếu máu não đạt tối đa sau 2 đến 3 ngày sau biến cố thiếu máu [82], [93]. Sau thương tổn não do thiếu oxy máu do ngừng tuần hoàn hô hấp, nồng độ protein S100B được báo cáo là đạt đỉnh sau 2 đến 24 giờ. Khoảng thời gian từ biến cố cho đến protein S100B đạt đỉnh dài hơn sau đột quy não so với thương tổn não do chấn thương trong khi những bệnh lý gây thiếu oxy não như trong ngừng tuần hoàn hô hấp giống với thương tổn não do chấn thương [93].

Trong NMN, sự giảm áp lực oxy làm gián đoạn sự sản xuất ATP và dần dần dẫn đến sự mất K^+ , sự xâm nhập các ion Cl^- và Na^+ vào tế bào sao từ đó gây phù nề mô thần kinh đệm, xuất hiện sớm vào khoảng 3 giờ sau khi

ngheñ mạch và tiến tới tối đa trong 24 giờ, tồn tại và lan tỏa quá 72 giờ, làm hư hỏng tế bào sao, gây phóng thích protein S100B [62], [115]. Do đó, ở bệnh nhân NMN, nồng độ protein S100B tăng lên trong dịch não-tủy và trong máu.

Kết quả ở bảng 3.10 cho thấy trung vị của protein S100B huyết thanh ở nhóm bệnh là 0,404 (95%CI: 0,263 – 0,689) cao hơn so với nhóm chứng 0,058 (95%CI: 0,049 – 0,066) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Một số kết quả các nghiên cứu trên thế giới về protein S100B cũng có sự khác biệt nhau.

Wiesmann M. và cs cho thấy trên 200 người tình nguyện khỏe mạnh trung vị nồng độ protein S100B là 0,052 ng/ml [139]. Kết quả này tương tự với kết quả ở nhóm chứng của chúng tôi.

Nghiên cứu của Oryńska M.K. và cs cho thấy protein S100B ở nhóm bệnh nhân NMN cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($0,85 \pm 1,74$ so với $0,10 \pm 0,03$ ng/ml) [103]. Martens P. cho thấy trung vị nồng độ protein S100B ở nhóm bệnh NMN toàn bộ là 0,78 ng/ml cao hơn so với nhóm chứng 0,19 ng/ml ($p < 0,00029$) [90]. Kết quả này về cả nhóm bệnh lẫn nhóm chứng đều cao hơn kết quả của chúng tôi.

Jauch E.C. vs cs trên 359 bệnh nhân NMN cho biết trung vị nồng độ protein S100B (ng/ml) ở thời điểm nhập viện, 2 giờ sau nhập viện và 24 giờ sau nhập viện là 0,021 (95%CI: 0,0 – 0,309), 0,022 (95%CI: 0,0 – 0,255), 0,034 (95%CI: 0,0 – 0,762) [69]. Như vậy, protein S100B có xu hướng tăng dần theo thời gian sau khi nhập viện, protein S100B sẽ tăng và đạt nồng độ đỉnh một vài ngày sau NMN. Foerch C. và cs trên 39 bệnh nhân nhồi máu ĐM não giữa cấp cho thấy: tại thời điểm nhập viện, nồng độ protein S100B là $0,12 \pm 0,07$ ng/ml. 85% bệnh nhân tăng protein S100B, nồng độ đỉnh trung bình là $2,49 \pm 3,41$ ng/ml [55], như vậy khi đạt nồng độ đỉnh, protein S100B tăng gấp hai lần so với ngày nhập viện.

Montaner J. và cs cho thấy trung vị nồng độ protein S100B ở 707 bệnh nhân NMN là 58,65 pg/ml (95%CI: 31,1 – 123,3) [94]. Theo Brea D. (2009) trên 224 bệnh nhân NMN, trung vị nồng độ protein S100B khi nhập viện là 0,07 ng/ml (95%CI: 0,05 – 0,11) [34].

Nồng độ protein S100B máu ở bệnh nhân NMN thay đổi rất nhiều theo từng thời điểm làm xét nghiệm. Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có xu hướng vào viện khi bệnh nặng và thường chậm trễ. Do vậy, chúng tôi không thể khảo sát bệnh nhân ở cụ thể từng thời điểm một ngày, hai ngày hoặc ba ngày... sau khi khởi phát bệnh. Do đó, kết quả của việc đo nồng độ protein S100B trên nhóm nghiên cứu của chúng tôi có nhiều giá trị lệch nhau, hơn nữa chúng tôi chưa thể đưa ra diễn biến của việc tăng nồng độ protein S100B theo từng thời gian sau khi NMN xảy ra cũng như nồng độ đỉnh của protein S100B đạt được vào thời gian nào. Như vậy cần có nhiều nghiên cứu sâu hơn, quy mô hơn để làm rõ về vấn đề này.

Trị số trung bình nồng độ protein S100B ở nhóm chúng là $0,059 \pm 0,026$ ng/ml. Ở ngưỡng $\bar{X} + 2SD$ là 0,111 ng/ml. Chúng tôi chọn giá trị này là ngưỡng xác định protein S100B tăng hay không tăng.

4.2.2. Nồng độ NSE nhóm nghiên cứu

Trong mô thần kinh, NSE tồn tại ở tất cả các tế bào thần kinh và nằm ở phần bào tương của tế bào. Các tiểu phân enolase alpha và beta là những chỉ điểm đặc hiệu lần lượt cho các tế bào thần kinh đệm và tế bào thần kinh. Trong NMN, việc tổn thương các tế bào thần kinh làm phóng thích NSE trong dịch não tủy và gây tăng cao NSE trong máu.

Bảng 3.10 cho thấy trung vị của NSE ở nhóm bệnh là 26,55 (95%CI: 22,49 – 33,02) cao hơn so với nhóm chứng 14,47 (95%CI: 13,75 – 15,20) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Một số nghiên cứu trên thế giới cũng cho kết quả có rất nhiều sự khác biệt.

Martens P. (1998) cho thấy trung vị nồng độ NSE ở nhóm bệnh là 21,2 ng/ml cao hơn so với nhóm chứng 15,2 ng/ml ($p < 0,001$) [90]. Nghiên cứu của Oryńska M.K. và cs cho thấy NSE ở nhóm bệnh nhân NMN cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($36,9 \pm 24,0$ so với $14,3 \pm 9,7$ ng/ml) [103]. Kết quả này tương tự nghiên cứu của chúng tôi.

Jauch E.C. vs cs (năm 2006) trên 359 bệnh nhân NMN trung vị nồng độ NSE (ng/ml) ở thời điểm nhập viện, 2 giờ sau nhập viện và 24 giờ sau nhập viện là 16,2 (95%CI: 2,9 – 118,7), 17,3 (95%CI: 0,0 – 172,7), 15,6 (0,0 – 189,2) [69]. Như vậy ở thời điểm sớm sau NMN, NSE chưa tăng có ý nghĩa thống kê so với người bình thường.

Một số nghiên cứu cho thấy nồng độ NSE ở bệnh nhân NMN thấp hơn so với kết quả của chúng tôi.

Wu Y.C. và cs cho thấy nồng độ NSE tăng hơn so với nhóm chứng ($18,48 \pm 16,61$ so với $9,00 \pm 2,70$ ng/ml). NSE trở về bình thường 15 ngày sau đột quy não [141]. Brea D. trên 224 bệnh nhân NMN cho biết trung vị nồng độ NSE là 8,6 ng/ml (95%CI: 5,7 – 10,9) [34]. Theo Selaković V. trên 103 bệnh nhân NMN cấp, nồng độ trung bình NSE trong bảy ngày đầu tiên là $9,946 \pm 3,495$ ng/ml [122]. Theo Oh S.H. và cs trên 81 bệnh nhân NMN cấp, nồng độ trung bình NSE là $13,0 \pm 5,4$ ng/dl [101]. Pandey A. trên 90 bệnh nhân NMN cấp cho thấy nồng độ trung bình NSE là $18,0 \pm 4,5$ [105].

Tuy nhiên một số nghiên cứu lại cho kết quả NSE cao hơn nhiều so với kết quả của chúng tôi. Zaheer S. và cs trên 75 bệnh nhân NMN cấp ở Ấn Độ cho thấy nồng độ NSE trung bình là $64,36 \pm 49,71$ [145]. Điều này phải chăng do đối tượng trong nghiên cứu này là các bệnh nhân ở Ấn Độ vào viện chậm trễ và bệnh nặng nề.

Trị số trung bình nồng độ NSE ở nhóm chứng là $14,93 \pm 3,41$ ng/ml. Ở ngưỡng $\bar{X} + 2SD$ là 21,75 ng/ml. Chúng tôi chọn giá trị này là ngưỡng xác định NSE tăng hay không tăng.

4.2.3. Tỷ lệ tăng protein S100B và NSE nhóm nghiên cứu

4.2.3.1. Tỷ lệ tăng protein S100B nhóm nghiên cứu

Điểm cắt của chúng tôi theo kết quả ngưỡng $\bar{X} + 2SD$ là 0,111 ng/ml.

Kết quả ở bảng 3.11 cho thấy với điểm cắt protein S100B $> 0,111$ ng/ml, tỷ lệ tăng protein S100B ở nhóm bệnh là 86,7%, ở nhóm chứng là 5,4%, độ nhạy 86,73%, độ đặc hiệu 94,64%.

Nghiên cứu của Oryńska M.K. và cs cho thấy điểm cắt của protein S100B là $> 0,15$ ng/ml, protein S100B ở nhóm bệnh nhân NMN tăng 61,8% [103].

Điểm cắt protein S100B của chúng tôi có cao hơn kết quả của hãng sản xuất, tuy nhiên lại thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Oryńska M.K. Điều này cho thấy điểm cắt protein S100B vẫn là một vấn đề có nhiều quan điểm chưa thống nhất. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên cộng đồng người Việt Nam với các đặc điểm sinh học có phần hơi khác biệt so với đối tượng của các nghiên cứu khác. Có thể đây là nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt về nồng độ protein S100B trong máu ở người bình thường.

4.2.3.2. Tỷ lệ tăng NSE trong nhóm nghiên cứu

Điểm cắt của chúng tôi theo kết quả ngưỡng $\bar{X} + 2SD$ là 21,75 ng/ml. Với điểm cắt NSE $> 21,75$ ng/ml, tỷ lệ tăng NSE ở nhóm bệnh là 62,2%, ở nhóm chứng là 1,8%, độ nhạy là 62,24%, độ đặc hiệu 98,21%.

Nghiên cứu của Oryńska M.K. và cs cho thấy tỷ lệ tăng NSE ở nhóm bệnh nhân NMN là 93,5%. Trong nghiên cứu này, điểm cắt NSE là $> 12,5$ ng/ml [103]. Điểm cắt này thấp hơn nhiều so với điểm cắt của chúng tôi cũng

như so với hãng sản xuất. Điều này cũng giải thích cho tỷ lệ tăng NSE trong nghiên cứu này rất cao.

Kết quả của Hill M.D. và cs (2000) cho thấy ở thời điểm nhập viện, tỷ lệ tăng NSE của bệnh nhân NMN cấp là 89% [65]. Kết quả này cũng tương tự như kết quả của Oryńska M.K..

Cũng như kết quả điểm cắt protein S100B ở trên, điểm cắt NSE trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả của hãng sản xuất và cao hơn các nghiên cứu khác. Phải chăng do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là ở cộng đồng người Việt Nam có nhiều khác biệt về mặt sinh học so với các nghiên cứu khác ở các cộng đồng người châu Âu hoặc châu Mỹ.

4.2.4. Đặc điểm protein S100B và NSE nhóm bệnh theo tuổi và giới

Kết quả ở bảng 3.12 cho thấy trong nhóm bệnh, tỷ lệ tăng protein S100B ở nam giới là 85,7%, nữ giới là 88,1%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ tăng protein S100B ở hai giới ($p > 0,05$). Tỷ lệ tăng NSE ở nam giới là 62,5%, nữ giới là 61,9%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ tăng NSE ở hai giới ($p > 0,05$).

Bảng 3.13 cho thấy tỷ lệ tăng protein S100B ở bệnh nhân NMN ở nhóm tuổi > 60 là 88,2%, ≤ 60 là 83,3%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ tăng protein S100B ở hai nhóm tuổi ($p > 0,05$). Tỷ lệ tăng NSE ở bệnh nhân NMN ở nhóm tuổi > 60 là 58,8%, ≤ 60 là 70,0%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ tăng NSE ở hai nhóm tuổi ($p > 0,05$).

Trung vị nồng độ protein S100B của nhóm > 60 tuổi 0,674 (0,341 – 1,239) lớn hơn nhóm ≤ 60 tuổi 0,224 (0,149 – 0,411) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Điều này phải chăng do ở người lớn tuổi hơn dễ bị NMN và mức độ tổn thương não nhiều hơn so với các lứa tuổi trẻ hơn.

Trung vị nồng độ NSE ở nhóm > 60 tuổi 24,44 ng/ml (20,63 – 32,38) và nhóm ≤ 60 tuổi 30,78 ng/ml (22,49 – 39,10) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.29 cho thấy protein S100B tương quan thuận mức độ thấp độ tuổi ($r = 0,258$, $p < 0,05$). Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của Brouns R. cho thấy protein S100B ở bệnh nhân NMN tương quan thuận với tuổi ($r = 0,35$, $p = 0,001$) [36]. Tuy nhiên, Streitbürger D.P. và cs cho rằng ở người bình thường protein S100B không có mối tương quan với tuổi [130].

Bảng 3.30 cho thấy NSE không tương quan với tuổi ở bệnh nhân NMN. Nghiên cứu của Streitbürger D.P. và cs cho thấy NSE ở người bình thường không có mối tương quan với tuổi [130]. Tác giả Wu Y.C. cũng cho kết quả tương tự [141].

4.2.5. Vai trò của protein S100B và NSE trong chẩn đoán NMN

Biểu đồ 3.3 cho thấy với điểm cắt protein S100B > 0,115 có giá trị chẩn đoán NMN cao nhất, độ nhạy 85,7 (95%CI: 77,2- 92,0), độ đặc hiệu 100,0 (95%CI: 96,7- 100,0), diện tích dưới đường cong ROC là 0,946 (95%CI: 0,912 – 0,980).

Biểu đồ 3.4 cho thấy với điểm cắt NSE > 22,3 có giá trị chẩn đoán NMN cao nhất, độ nhạy 61,2 (95%CI: 50,8- 70,9), độ đặc hiệu 100,0 (95%CI: 96,7-100,0), diện tích dưới đường cong ROC là 0,814 (95%CI: 0,751 – 0,877).

Như vậy, protein S100B lẫn NSE đều có độ đặc hiệu khá cao trong chẩn đoán NMN. Tuy nhiên độ nhạy của NSE chưa cao (61,2%), còn độ nhạy của protein S100B có ý nghĩa hơn nhiều (85,7%) trong NMN. Bên cạnh đó, điểm cắt protein S100B lẫn NSE đều chỉ cao hơn so với giới hạn bình thường một giá trị rất thấp. Điều này thể hiện giá trị cao của hai chất chỉ điểm sinh

học này trong việc cân nhắc chẩn đoán NMN trên bệnh nhân NMN cấp đặc biệt trong các trường hợp nghi ngờ.

Nghiên cứu của Çakmak V.A. trên 38 bệnh nhân NMN (2014) cho thấy với điểm cắt protein S100B trong chẩn đoán NMN là 0,065 ng/ml, độ nhạy 87%, độ đặc hiệu 72%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,89 [38]. Như vậy, vai trò của protein S100B trong chẩn đoán NMM, cả độ nhạy lẫn độ đặc hiệu đều khá cao. Tuy nhiên, ở thời điểm nhập viện, tỷ lệ tăng protein S100B rất thấp. Theo nghiên cứu của Hill M.D. và cs (2000) cho thấy ở thời điểm nhập viện, tỷ lệ tăng protein S100B của bệnh nhân NMN cấp là 32% [65]. Có thể ở thời điểm nhập viện, protein S100B đã tăng cao trong dịch não-tủy nhưng cũng phải mất một thời gian để có thể thâm qua hàng rào máu-não gây tăng protein S100B trong máu.

Nghiên cứu của Çakmak V.A. trên 38 bệnh nhân NMN (2014) cho thấy với điểm cắt NSE là 18 ng/ml, độ nhạy 61%, độ đặc hiệu 53%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,67 [38]. Kết quả này cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi.

Bảng 3.14 cho thấy khi tăng cả protein S100B lẫn NSE, độ nhạy trong chẩn đoán NMN là $57/98 = 58,16\%$, độ đặc hiệu $111/112 = 99,11\%$. Như vậy việc kết hợp này làm giảm độ nhạy nhưng làm tăng độ đặc hiệu trong chẩn đoán.

Khi tăng ít nhất một trong hai chất chỉ điểm sinh học là protein S100B hoặc NSE, độ nhạy trong chẩn đoán NMN là $89/98 = 90,82\%$, độ đặc hiệu $105/112 = 93,75\%$. Như vậy việc kết hợp này làm tăng độ nhạy nhưng làm giảm độ đặc hiệu trong chẩn đoán. Tuy nhiên, độ nhạy và độ đặc hiệu này rất có ý nghĩa trong việc cân nhắc chẩn đoán NMN cấp.

Nghiên cứu của Jung M.H. cho thấy với điểm cắt $> 0,1$ ng/ml, độ nhạy của protein S100B trong chẩn đoán NMM trước 24 giờ là 58% [75].

Nghiên cứu của Çakmak V.A. trên 38 bệnh nhân NMN (2014) cho thấy kết hợp 2 chỉ số protein S100B và NSE độ nhạy trong chẩn đoán NMN là 92%, độ đặc hiệu 47% [38]. Kết quả này cho thấy khi độ nhạy tăng thì độ đặc hiệu giảm rất thấp. Dassan P. và cs cho thấy protein S100B có độ đặc hiệu thấp trong chẩn đoán NMN cấp vì nó còn tăng trong những trường hợp tổn thương ngoài não [46].

Kết quả ở bảng 3.15 cho thấy trong nhóm CNCLVT lần đầu âm tính, 100% bệnh nhân có tăng protein S100B và 75% có tăng NSE. Như vậy, trong các trường hợp tổn thương NMN sớm khi kết quả CNCLVT chưa thấy tổn thương thì nồng độ protein S100B và NSE đã tăng hơn so với bình thường. Điều này xác nhận vai trò của hai chất chỉ điểm sinh học này trong việc góp phần chẩn đoán sớm NMN. Kết quả nghiên cứu của Jung M.H. và cs (2011) cho thấy CNCLVT có độ nhạy 54% trong NMN cấp, protein S100B là 58%. Trong khi đó, việc kết hợp giữa CNCLVT và protein S100B làm tăng độ nhạy chẩn đoán NMN lên 74% [75].

Bảng 3.31 cho thấy nồng độ protein S100B tương quan thuận mức độ chặt với nồng độ NSE máu ($r = 0,664$, $p < 0,001$). Kết quả nghiên cứu của García G.S. cũng tương tự với nghiên cứu của chúng tôi khi cho rằng protein S100B tương quan thuận với NSE, $r = 0,45$, $p = 0,0007$ [58].

4.2.6. Giá trị của protein S100B và NSE trong tiên lượng nguy cơ tử vong tại bệnh viện

4.2.6.1. Tỷ lệ tử vong tại bệnh viện ở nhóm nghiên cứu

Tỷ lệ tử vong do đột quỵ não đứng hàng thứ ba sau ung thư và nhồi máu cơ tim. Khoảng 40% bệnh nhân đột quỵ não có triệu chứng thần kinh nặng ngay từ đầu có thể sẽ tử vong trong vòng 30 ngày. Tỷ lệ tử vong của bệnh nhân NMN thấp hơn chảy máu não [1]. Trước khi có thuốc chống đông máu, tỷ lệ tử vong của bệnh nhân khoảng 30 -50%. Ngày nay, tỷ lệ

tử vong vẫn còn 6 – 10% trong các trường hợp NMN cấp. Điều trị tích cực với thuốc tiêu sợi huyết, đặc biệt ở những người có bằng chứng về nhồi máu tĩnh mạch tiến triển, có thể cải thiện kết quả và làm giảm tỷ lệ tử vong sớm [29].

Bảng 3.16 cho thấy tỷ lệ tử vong tại bệnh viện ở bệnh nhân NMN trong nghiên cứu của chúng tôi ở thời điểm 7 ngày là 20,4%, ở thời điểm 28 ngày là 32,7%.

Các nghiên cứu khác trên thế giới có tỷ lệ tử vong thấp hơn nhiều so với kết quả của chúng tôi, do bệnh nhân chúng tôi nghiên cứu đa số nặng được điều trị tại khoa chăm sóc đặc biệt.

Nghiên cứu của Weimar C. trên 1307 bệnh nhân NMN cấp cho thấy sau 100 ngày, tỷ lệ tử vong là 10,7% [136]. Nghiên cứu của Ogawa A. trên hai nhóm bệnh nhân NMN ở Anh và ở Nhật Bản cho thấy, tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân Anh sau 90 ngày là 5,3%, ở Nhật Bản là 3,5%, sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) [100]. Theo Matsuo R. tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân NMN cấp ≥ 80 tuổi ở nhóm có dùng thuốc tiêu sợi huyết ($n = 153$) là 8,5%, không dùng tiêu sợi huyết ($n = 800$) là 12,1% [91].

Tỷ lệ tử vong tại bệnh viện của nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác có thể do đối tượng bệnh nhân của chúng tôi chủ yếu là các bệnh nhân nằm ở khoa Hồi sức Cấp cứu có tiên lượng nặng và rất nặng, nguy cơ tử vong rất cao.

Bảng 3.16 cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong tại bệnh viện ở bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ ($p > 0,05$) ở cả thời điểm 7 ngày và 28 ngày.

Nghiên cứu của Nguyễn Văn Thông và cs từ tháng 1/2003 đến 6/2012 trên các bệnh nhân đột quỵ não tử vong cho thấy: trong số 124 bệnh nhân NMN tử vong, tỷ lệ nam giới là 71,8%, nữ giới 28,2% [22]. Kết quả của tác giả này khác biệt so với kết quả của chúng tôi.

Tử vong trong NMN có rất nhiều nguyên nhân. Nghiên cứu của Sun Y. cho thấy sau 5 năm, nguyên nhân tử vong ở bệnh nhân NMN là các bệnh mạch máu não, viêm phổi, bệnh tim thiếu máu, ung thư, các bệnh lý tim khác, nhiễm trùng đường tiêu, đái tháo đường [132].

4.2.6.2. Mối liên quan giữa tỷ lệ tử vong tại bệnh viện trong 7 ngày và trong 28 ngày ở bệnh nhân nhồi máu não và một số thông số

Tiền lượng bệnh nhân sau NMN chịu ảnh hưởng của rất nhiều yếu tố, trong đó có tuổi của bệnh nhân, nguyên nhân gây ra đột quy não và các rối loạn bệnh lý đang tồn tại.

Bảng 3.17 cho thấy đối với tử vong tại bệnh viện trong 7 ngày: trung vị nồng độ protein S100B ở nhóm tử vong là 2,220 (95%CI: 0,869 – 3,340) cao hơn nhóm sống 0,263 (95%CI: 0,176 – 0,429) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Trung vị nồng độ NSE ở nhóm tử vong là 39,26 (95%CI: 34,48 – 74,96) cao hơn nhóm sống 22,46 (95%CI: 19,51 – 26,94) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). So với nhóm sống, ở nhóm tử vong các thang điểm Glasgow ($10,68 \pm 19,80$ và $7,95 \pm 1,85$), NIHSS ($18,63 \pm 9,62$ và $29,20 \pm 5,94$), Barthel ($60,71 \pm 19,80$ và $40,75 \pm 19,62$), có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.18 cho thấy đối với tử vong tại bệnh viện trong 28 ngày: trung vị nồng độ protein S100B ở nhóm tử vong là 0,950 (95%CI: 0,408 – 2,790) cao hơn nhóm sống 0,232 (95%CI: 0,176 – 0,442) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Trung vị nồng độ NSE ở nhóm tử vong là 38,80 (95%CI: 32,28 – 42,20) cao hơn nhóm sống 20,99 (95%CI: 18,12 – 25,55) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). So với nhóm sống, ở nhóm tử vong các thang điểm Glasgow ($11,11 \pm 2,51$ và $8,09 \pm 1,96$), NIHSS ($16,91 \pm 8,94$ và $28,78 \pm 6,58$), Barthel ($63,64 \pm 19,97$ và $42,19 \pm 16,06$) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Một số nghiên cứu trong và ngoài nước cũng đã đề cập đến mối liên quan giữa tử vong và một số yếu tố như sau:

Theo Nguyễn Văn Thông và cs từ tháng 1/2003 đến 6/2012 trong số 124 bệnh nhân NMN tử vong: tỷ lệ Glasgow ≤ 8 điểm là 53,2%, > 8 điểm là 46,8%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [22].

Theo Üstündag M. và cs khi nghiên cứu trên 90 bệnh nhân NMN ở Thổ Nhĩ Kỳ năm 2008 – 2009, ở nhóm bệnh nhân còn sống, nồng độ protein S100B là $0,30 \pm 0,28$ ng/ml, ở nhóm tử vong là $0,62 \pm 0,50$ ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,003$) [134]. Kết quả này cũng tương tự như kết quả của chúng tôi. Lázaro và cs (2013) nghiên cứu trên 254 bệnh nhân NMN và theo dõi hai năm sau đó. Kết quả cho thấy khi so sánh hai nhóm bệnh nhân tử vong ($n = 20$) và nhóm bệnh nhân còn sống ($n = 234$), các yếu tố như tuổi ($81,5 \pm 7$ và 69 ± 13 , $p < 0,001$), HATTr (81 ± 18 , 91 ± 17 , $p < 0,05$), hôn mê khi nhập viện (25% và 6%, $p < 0,01$), thang điểm Barthel (77 ± 32 , 94 ± 15 , $p < 0,01$) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [83].

4.2.6.3. Giá trị của protein S100B và NSE trong tiên lượng nguy cơ tử vong

Biểu đồ 3.5 và 3.6 cho thấy, đối với tử vong sau 7 ngày, điểm cắt protein S100B $> 0,749$ ng/ml và NSE $> 25,23$ ng/ml có giá trị tiên lượng cao nhất, độ nhạy 80,0 (95%CI: 56,3- 94,1) và 95,0 (95%CI: 75,1-99,2), độ đặc hiệu 73,1 (95%CI: 61,8 – 82,5) và 59,0 (95%CI: 47,3-70,0), diện tích dưới đường cong ROC là 0,823 và 0,783.

Biểu đồ 3.7 và 3.8 cho thấy, đối với tử vong sau 28 ngày, điểm cắt protein S100B $> 0,245$ ng/ml và NSE $> 24,22$ ng/ml có giá trị tiên lượng cao nhất, độ nhạy 87,5 (95%CI: 71,0- 96,4) và 84,4 (95%CI: 67,2 – 94,7), độ đặc hiệu 53,0 (95%CI: 40,3 – 65,4) và 60,6 (95%CI: 47,8-72,4), diện tích dưới đường cong ROC là 0,744 và 0,735.

Martens P. lại chọn điểm cắt protein S100B là 0,7 ng/ml trong xác định nguy cơ tử vong. Theo tác giả này, nguy cơ tử vong ở nhóm có protein S100B > 0,7 ng/ml cao gấp 31 lần so với nhóm có protein S100B ≤ 0,7 ng/ml [90]. Có thể lý do điểm cắt này rất cao là do đối tượng nghiên cứu của tác giả này là các bệnh nhân tổn thương não sau một tình trạng ngưng tim. Do vậy tổn thương não lan rộng, dẫn đến nồng độ protein S100B tăng rất cao.

Nồng độ cao của protein S100B làm tăng NO, từ đó sẽ làm diễn ra quá trình chết tế bào của những tế bào sao cũng như quá trình chết tế bào thần kinh được nuôi cấy [116]. Thêm vào đó, nồng độ cao của protein S100B sẽ làm tăng sự biểu hiện IL-1 β ở tế bào sao và làm tăng sự hoạt hóa những tế bào thần kinh đệm thông qua β -amyloid, và kích thích sự bài tiết của IL – 6 và TNF – α từ những tế bào sao ở nồng độ ≥ 25 nM. Từ đó hình thành nên vòng luân quản gây tổn thương chết tế bào lan rộng, làm nặng lên tình trạng NMN và có thể dẫn đến nguy cơ tử vong. Do vậy, điểm cắt xác định tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NMN thường rất cao.

4.2.6.4. Xác suất sống còn ở bệnh nhân nhồi máu não và một số thông số

Kết quả từ đường cong ROC ở bảng 3.19, điểm cắt tử vong của thang điểm Glasgow ở thời điểm 7 ngày và 28 ngày là < 10, thang điểm NIHSS là > 22 và > 18, thể tích tổn thương là > 110 cm³ và > 96 cm³, tuổi > 81 và > 74.

Biểu đồ 3.9 - 3.20 cho thấy: ở thời điểm trong 7 ngày và trong 28 ngày, xác suất sống còn của bệnh nhân NMN ở các nhóm không tăng protein S100B, NSE, thể tích tổn thương ít, Glasgow không giảm, NIHSS không tăng, độ tuổi thấp cao hơn nhóm tăng protein S100B, NSE, thể tích tổn thương lớn, Glasgow giảm, NIHSS tăng, độ tuổi lớn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Những yếu tố này chúng tôi đưa vào kiểm định theo mô hình hồi quy binary logistics để đánh giá yếu tố nào là yếu tố thực sự có ý nghĩa trong việc tiên lượng tử vong.

Biểu đồ 3.21 - 3.22 cho thấy: ở thời điểm trong 7 ngày và trong 28 ngày, xác suất sống còn của bệnh nhân NMN ở nhóm không tăng protein S100B và/hoặc NSE cao hơn nhóm tăng protein S100B và có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Điều này cho thấy nên phối hợp protein S100B và NSE trong việc tiên lượng tử vong ở thời điểm 7 ngày và 28 ngày.

Bảng 3.20 cho thấy ở thời điểm 7 ngày NSE $> 25,23$ ng/ml, NIHSS > 22 , thể tích tổn thương > 110 cm³ là những yếu tố độc lập có ý nghĩa thống kê trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NMN. Protein S100B không có ý nghĩa trong việc tiên lượng tử vong trong thời điểm này.

Bảng 3.21 cho thấy ở thời điểm 28 ngày NSE $> 24,22$ ng/ml và tuổi > 74 là yếu tố độc lập có ý nghĩa trong tiên lượng tử vong. Protein S100B không có ý nghĩa trong việc tiên lượng tử vong trong thời điểm này.

Như vậy trong giai đoạn cấp và bán cấp của NMN, protein S100B không có ý nghĩa trong tiên lượng tử vong. Tuy nhiên NSE có ý nghĩa trong tiên lượng tử vong. Trong khi đó thang điểm NIHSS là một trong những công cụ tốt để tiên lượng tử vong của bệnh nhân NMN trong cả giai đoạn cấp, thể tích tổn thương có ý nghĩa trong việc tiên lượng tử vong trong giai đoạn cấp. Yếu tố tuổi ảnh hưởng đến tiên lượng tử vong ở giai đoạn 28 ngày có thể do ở những bệnh nhân NMN lớn tuổi nguy cơ các biến chứng kết hợp cao hơn, nhất là nguy cơ chảy máu thứ phát và nhồi máu não tái phát, các bệnh lý tim mạch, viêm phổi, tắc mạch phổi, nhiễm trùng huyết.

Kết quả nghiên cứu của Phan Việt Nga, Nguyễn Thị Thanh Nhân (2012) trên 86 bệnh nhân đột quỵ NMN có hội chứng chuyển hóa cho thấy: với thang điểm Glasgow ≤ 9 điểm là yếu tố tiên lượng tử vong (OR = 55,5, $p < 0,001$) [13]. Vũ Anh Nhị (2012) nghiên cứu trên 316 bệnh nhân NMN cho thấy CNCLVT lệch đường giữa (OR = 118,89, $p = 0,004$), Glasgow ≤ 8 (OR = 6,78, $p < 0,001$), biến chứng viêm phổi (OR = 5,06, $p = 0,006$) là các yếu tố tiên lượng độc lập đến nguy cơ tử vong [15].

Theo Üstündag M. và cs, protein S100B là yếu tố độc lập tiên lượng tử vong (OR = 19,7, p = 0,004) [134]. Prencipe M. và cs trên 322 bệnh nhân NMN nhỏ theo dõi trong mười năm cho thấy tỷ lệ tử vong là 32%. Trong đó, các yếu tố nguy cơ bao gồm tuổi HR (95%CI) là 1,1 (1,05 – 1,09), tăng cholesterol máu 1,8 (1,2 – 2,7) [110].

Nghiên cứu của Nguyễn Văn Khách (2012) trên 181 bệnh nhân NMN tại bệnh viện đa khoa Củ Chi cho thấy: Glasgow ≤ 8 và NIHSS ≥ 12 là yếu tố nguy cơ độc lập đối với tiên triển xấu của bệnh nhân NMN [5]. Nghiên cứu của Mai Duy Tôn (2012) trên 66 bệnh nhân đột quỵ NMN cấp nhập viện trước ba giờ sau khi khởi phát cho thấy trong các yếu tố ảnh hưởng không tốt đến kết quả điều trị thì yếu tố thời gian từ khi khởi phát bệnh đến khi nhập viện trên 70 phút, glucose máu trên 10 mmol/l và mức độ không tái thông (Grade = 0) là quan trọng nhất. Đặc biệt yếu tố glucose máu trên 10 mmol/l có nguy cơ cao nhất đến kết quả điều trị xấu (OR=84,47) [25].

Williams G.R. và cs (2000) cho thấy rằng việc kết hợp thông tin từ nhiều nguồn ở thời điểm bảy ngày sau đột quỵ não cải thiện đáng kể khả năng dự đoán sống sót sau mười hai tháng của bệnh nhân đột quỵ não thiếu máu não cục bộ so với chỉ tham khảo một thông số duy nhất [140].

Các nguyên nhân trực tiếp gây tử vong ở hơn 60% các trường hợp đột quỵ não liên quan đến chính bệnh lý đó. Tử vong có nguyên nhân trực tiếp từ đột quỵ não trong vòng ba mươi ngày sau cơn đột quỵ não lần đầu đã được tìm thấy ở 91% số bệnh nhân trong các nghiên cứu cộng đồng của trung tâm Đột quỵ não Oxfordshire và trong 85% bệnh nhân trong các nghiên cứu cộng đồng của trung tâm đột quỵ não Perth. Sau 1 tháng, các bệnh lý về tim mạch, đột quỵ não và các bệnh lý do đột quỵ não là nguyên nhân của 80% trường hợp tử vong. Trong một nghiên cứu ở Đức trên 13,440 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cục bộ từ 104 trung tâm, tỷ lệ tử vong tại

bệnh viện là 5%. Trong đó do tăng áp lực nội sọ chiếm tỷ lệ cao nhất, chiếm 94% các trường hợp tử vong ở những bệnh nhân tử vong tại bệnh viện. Trong toàn bộ các trường hợp đột quỵ não, viêm phổi là yếu tố nguy cơ cao nhất dẫn đến tử vong, chiếm khoảng một phần ba tất cả các trường hợp tử vong. Suy giảm ý thức khi nhập viện, nhồi máu não hệ tuần hoàn sau, và tụt kẹt xuyên lều tiểu não là những nguyên nhân thần kinh quan trọng nhất gây tử vong trong tuần đầu tiên sau khi khởi phát đột quỵ não. Sau đó, các nguyên nhân tim mạch, viêm phổi, tắc mạch phổi, nhiễm khuẩn huyết, và các biến chứng y tế khác chiếm phần lớn các trường hợp tử vong trong tháng đầu tiên sau khi đột quỵ não [117].

4.3. MỐI LIÊN QUAN, TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ PROTEIN S100B VÀ NSE HUYẾT THANH VỚI TUỔI, HUYẾT ÁP, MỘT SỐ KẾT QUẢ CẬN LÂM SÀNG, THANG ĐIỂM GLASGOW, NIHSS VÀ BARTHEL

4.3.1. Protein S100B, NSE và thang điểm Glasgow

4.3.1.1. Mức độ rối loạn ý thức qua thang điểm Glasgow

Kết cục xấu của bệnh nhân NMN tương quan với tình trạng diễn tiến xấu đi nhanh chóng sau khi nhập viện, đặc biệt khi có tình trạng hôn mê kèm theo [29]. Vì vậy, đánh giá thang điểm Glasgow trên bệnh nhân NMN có ý nghĩa hết sức quan trọng.

Bảng 3.3 cho thấy: đa số bệnh nhân NMN có điểm Glasgow ở mức < 10 điểm, chiếm tỷ lệ 58,2% ở thời điểm nghiên cứu. Điểm trung bình Glasgow là $10,12 \pm 2,73$.

Nhiều tác giả cho thấy thang điểm Glasgow ở mức độ nhẹ hơn chúng tôi. Kết quả của Nguyễn Văn Khách (2012) trên 181 bệnh nhân NMN cho thấy: điểm Glasgow lúc nhập viện ≥ 13 điểm là 86,8%, 9 – 12 điểm: 6,6%, ≤ 8 điểm: 6,6% [5]. Nguyễn Việt Quang (2008) trên 37 bệnh nhân NMN cho thấy trị số trung bình thang điểm Glasgow khi nhập viện là $12,11 \pm 2,89$ [18].

Nghiên cứu của Zaheer S. và cs (2013) trên 75 bệnh nhân NMN cấp ở Ấn Độ cho thấy thang điểm Glasgow khi nhập viện là $7,88 \pm 3,28$ điểm [145]. Kết quả này thấp hơn của chúng tôi có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Điều này phải chăng do người bệnh ở Ấn Độ thường chỉ đến bệnh viện khi tình trạng rất nặng. Điều này một phần nói lên mức độ quan tâm đến sức khỏe của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi phần nào tốt hơn ở nghiên cứu của Zaheer.

4.3.1.2. *Mối liên quan, tương quan giữa protein S100B, NSE và thang điểm Glasgow*

Bảng 3.24 cho thấy có mối liên quan giữa protein S100B và thang điểm Glasgow. So với tỷ lệ tăng protein S100B ở nhóm có điểm Glasgow < 10 điểm (94,7%) thì tỷ lệ tăng protein S100B ở nhóm có điểm Glasgow ≥ 10 điểm (75,6%) thấp hơn có ý nghĩa thống kê (OR= 5,81, 95%CI: 1,49 – 22,71, $p < 0,05$). Có mối liên quan giữa NSE và thang điểm Glasgow. So với tỷ lệ tăng NSE ở nhóm có điểm Glasgow < 10 điểm (71,9%) thì tỷ lệ tăng protein S100B ở nhóm có điểm Glasgow ≥ 10 điểm (48,8%) thấp hơn có ý nghĩa thống kê (OR= 2,69, 95%CI: 1,16 – 6,24, $p < 0,01$).

So với trung vị nồng độ protein S100B ở nhóm có điểm Glasgow < 10 điểm là 0,764 (95%CI: 0,411 – 1,189), trung vị protein S100B ở nhóm Glasgow ≥ 10 là 0,180 (95%CI: 0,146 – 0,302) thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

So với trung vị nồng độ NSE ở nhóm có điểm Glasgow < 10 điểm là 33,68 (95%CI: 25,83 – 39,46), trung vị NSE ở nhóm Glasgow ≥ 10 là 21,18 (95%CI: 17,29 – 25,23) thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Bảng 3.29 cho thấy protein S100B tương quan nghịch mức độ thấp với thang điểm Glasgow ($r = -0,202$, $p < 0,05$).

Bảng 3.30 cho thấy NSE tương quan nghịch mức độ thấp với thang điểm Glasgow ($r = -0,276$, $p < 0,01$).

Nghiên cứu của Zaheer S. và cs (2013) cho thấy NSE vào ngày đầu tiên của bệnh tương quan nghịch với thang điểm Glasgow ($r = - 0,806$, $p < 0,001$) [145].

Trong NMN phù não xuất hiện sớm và đầu tiên do sự giảm áp lực oxy làm gián đoạn sự sản xuất ATP và dần dần dẫn đến sự mất K^+ , sự xâm nhập các ion Cl^- và Na^+ vào tế bào sao từ đó gây phù nề mô thần kinh đệm. Phù não xuất hiện sớm vào khoảng 3 giờ sau khi nghẽn mạch và tiến tới tối đa trong 24 giờ, tồn tại và lan tỏa quá 72 giờ, làm hư hỏng tế bào sao, là tế bào làm nhiệm vụ trung gian chuyển hóa giữa mao mạch và tế bào thần kinh từ đó gây phóng thích protein S100B[115]. Đến lượt mình, nồng độ cao của protein S100B làm tăng NO, từ đó sẽ làm diễn ra quá trình chết tế bào của những tế bào sao cũng như quá trình chết tế bào thần kinh được nuôi cấy [116]. Thêm vào đó, nồng độ cao của protein S100B sẽ làm tăng sự biểu hiện IL-1 β ở tế bào sao và làm tăng sự hoạt hóa những tế bào thần kinh đệm thông qua β -amyloid, và kích thích sự bài tiết của IL – 6 và TNF – α từ những tế bào sao ở nồng độ $\geq 25nM$. Do đó, protein S100B có thể hoạt hóa những tế bào sao, tham gia vào quá trình chuyển đổi những tế bào sao từ những tế bào có chức năng dinh dưỡng thành những tế bào có thể tham gia vào những đáp ứng viêm của cơ thể. Từ đó hình thành nên vòng luẩn quẩn gây hoại tử tế bào lan rộng và gây nặng lên tình trạng lâm sàng.

4.3.2. Protein S100B, NSE và thang điểm NIHSS

4.3.2.1. Mức độ nặng trên lâm sàng qua thang điểm NIHSS

Cho đến nay mặc dù có nhiều thang điểm đánh giá TBMMN được sử dụng trên thế giới nhưng thang điểm đột quy não của Viện Sức Khỏe Quốc gia Hoa Kỳ vẫn được sử dụng rộng rãi nhất để đánh giá mức độ nặng trên lâm sàng [71].

Bảng 3.4 cho thấy đa số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều có số điểm NIHSS ở mức độ rất nặng (21-42 điểm) khi vào viện (chiếm tỷ lệ 59,2%). Tỷ lệ 1 – 4 điểm là 4,1%, 5 – 15 điểm là 24,5%, 16 – 20 điểm là 12,2%. Sự khác biệt về mức độ nặng lâm sàng theo thang điểm NIHSS có ý nghĩa thống kê (với $p < 0,05$). Trị số trung bình thang điểm NIHSS ở bệnh nhân NMN là $20,79 \pm 9,93$ điểm.

Bảng 3.29 cho thấy protein S100B tương quan thuận mức độ thấp với thang điểm NIHSS ($r = 0,236$, $p < 0,05$).

Các nghiên cứu khác cũng cho kết quả thang điểm NIHSS thấp hơn kết quả của chúng tôi. Trị số trung bình thang điểm NIHSS khi nhập viện thường khoảng dưới 14 điểm.

Kết quả của Nguyễn Văn Khách (2012) trên 181 bệnh nhân NMN cho thấy: thang điểm NIHSS ≥ 12 là 68%, < 12 điểm là 32% [5]. Nghiên cứu của Mai Duy Tôn (2012) trên 66 bệnh nhân đột quỵ NMN cấp nhập viện trước 3 giờ sau khởi phát cho thấy thang điểm NIHSS khi nhập viện trung bình là $12,37 \pm 4,24$. Tỷ lệ thang điểm NIHSS ≤ 12 điểm là 34/66 (51,2%), > 12 điểm là 32/66 (48,8%) [25].

Nghiên cứu của Foerch C. và cs trên 39 bệnh nhân nhồi máu ĐM não giữa cấp cho thấy: thang điểm NIHSS khi nhập viện ở bệnh nhân là $14,8 \pm 6,3$ [55]. Nghiên cứu của Brouns R. cho thấy trung vị thang điểm NIHSS khi nhập viện ở bệnh nhân NMN là 4 (95%CI: 1 – 11) [36]. Theo nghiên cứu của Brea D. (2009) trên 224 bệnh nhân NMN, trung vị thang điểm NIHSS khi nhập viện là 9 (95%CI: 5 – 15) [34]. Herrmann M. và cs (2000), nghiên cứu trên 32 bệnh nhân NMN hệ tuần hoàn trước, cho thấy thang điểm NIHSS lúc nhập viện là $9,6 \pm 8,4$ [64]. Nghiên cứu của Çakmak V.A. trên 38 bệnh nhân NMN (2014) cho thấy NIHSS khi nhập viện là $13 \pm 8,2$ điểm [38]. Nghiên cứu của Ogawa A. trên hai nhóm bệnh nhân NMN ở Anh và ở Nhật Bản cho

biết thang điểm NIHSS trung vị là 14 [100]. Nghiên cứu của Hjalmarsson C. trên 20 bệnh nhân NMN cấp cho biết trị số trung bình NIHSS $4,4 \pm 3,4$, tỷ lệ NIHSS < 5 là 12/20 (60%), NIHSS ≥ 5 là 8/20 (40%) [66]. Nghiên cứu của Weimar C. trên 1307 bệnh nhân NMN cấp cho thấy trị số trung bình NIHSS khi nhập viện là $7,6 \pm 6,9$, trung vị là 5 [136]. Kết quả của Laskowitz D.T. trên 293 bệnh nhân NMN là $8,4 \pm 7,6$ điểm [81].

Sự khác biệt về thang điểm NIHSS của chúng tôi so với các nghiên cứu khác có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là những bệnh nhân nằm ở khoa Hồi sức Cấp cứu, chỉ 18 bệnh nhân nằm ở khoa Nội Tim mạch. Các bệnh nhân nằm ở khoa Hồi sức Cấp cứu là những bệnh nhân tình trạng rất nặng nên thang điểm NIHSS rất cao.

4.3.2.2. *Mối liên quan, tương quan giữa protein S100B, NSE huyết thanh và thang điểm NIHSS*

Kết quả ở bảng 3.25 cho thấy có mối liên quan giữa protein S100B và thang điểm NIHSS. So với tỷ lệ tăng protein S100B ở nhóm có thang điểm NIHSS ≥ 14 là 93,0%, thì tỷ lệ này ở nhóm có thang điểm NIHSS < 14 chỉ là 70,4%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (OR= 5,56, 95%CI: 1,63 – 18,98, $p < 0,01$). Trung vị protein S100B ở nhóm có thang điểm NIHSS ≥ 14 là 0,669 (95%CI: 0,384 – 1,060) cao hơn nhóm có thang điểm NIHSS < 14 là 0,171 (95%CI: 0,115 – 0,218) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Có mối liên quan giữa NSE và thang điểm NIHSS. So với tỷ lệ tăng NSE ở nhóm có thang điểm NIHSS ≥ 14 điểm là 73,2%, tỷ lệ này ở nhóm có thang điểm NIHSS < 14 điểm là 33,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (OR= 5,47, 95%CI: 2,10 – 14,26, $p < 0,01$). Trung vị NSE ở nhóm có thang điểm NIHSS ≥ 14 là 32,38 (95%CI: 25,42 – 39,62) cao hơn nhóm có thang điểm NIHSS < 14 là 17,29 (95%CI: 12,96 – 22,62) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.29 cho thấy protein S100B tương quan thuận mức độ thấp với thang điểm NIHSS ($r = 0,236$, $p < 0,05$).

Bảng 3.30 cho thấy NSE tương quan thuận mức độ thấp với thang điểm NIHSS ($r = 0,263$, $p < 0,01$).

Nghiên cứu của Jauch E.C. và cs (năm 2006) cho biết protein S100B tương quan thuận với NIHSS ($r = 0,263$, $p < 0,0001$) [69]. Nghiên cứu của Oryńska M.K. và cs cho thấy protein S100B ở nhóm bệnh nhân NMN tương quan thuận với NIHSS ở thời điểm nhập viện ($r = 0,408$, $p < 0,001$)[103]. Theo Herrmann M. và cs (2000), nồng độ protein S100B tương quan thuận với thang điểm NIHSS ($r = 0,821$, $p = 0,0002$).

Nghiên cứu của Jauch E.C. và cs (năm 2006) cho biết NSE tương quan thuận với NIHSS ($r = 0,117$, $p = 0,032$) [69]. Nghiên cứu của Oh S.H. cho thấy nồng độ NSE tương quan thuận với thang điểm NIHSS khi vào viện ($r = 0,589$, $p < 0,05$) [102].

4.3.3. Protein S100B, NSE huyết thanh và thang điểm Barthel

4.2.3.1. Mức độ tàn tật qua thang điểm Barthel

Thang điểm Barthel đã được phát triển vào năm 1965, được Granger và đồng nghiệp sửa đổi là một kỹ thuật cho điểm mức độ hoạt động của bệnh nhân thông qua mười hoạt động của cuộc sống hàng ngày. Thang điểm Barthel là một mô hình đánh giá mức độ khuyết tật đáng tin cậy trên bệnh nhân đột quỵ não gồm các nhóm có liên quan đến tự chăm sóc (ăn uống, chải tóc, tắm rửa, mặc quần áo, đi vệ sinh) và một nhóm liên quan đến vận động (đi lại và lên xuống cầu thang). Điểm số tối đa là 100 nếu mỗi yếu tố được đánh giá với cơ số 5 điểm, chỉ ra rằng bệnh nhân là hoàn toàn độc lập trong hoạt động thể chất. Điểm số thấp nhất là 0, biểu hiện bệnh nhân hoàn toàn phụ thuộc [131].

Bảng 3.5 cho thấy: 7,1% bệnh nhân NMN có điểm Barthel < 40 điểm, 46,9% bệnh nhân NMN phụ thuộc một phần trong sinh hoạt hằng ngày (Barthel 40 – 59 điểm), 45,9% bệnh nhân độc lập trong sinh hoạt (Barthel 60 – 100 điểm).

Nghiên cứu của Nguyễn Đình Toàn cho thấy, khi vào viện 27,5% bệnh nhân NMN có thang điểm Barthel 60 – 100, 46,3% có điểm 40 – 59, 26,2% có điểm < 40 [23]. Theo nghiên cứu của Wunderlich M. và cs năm 1999 cho thấy thang điểm Barthel ở nhóm tổn thương trên lều là $68,5 \pm 37,5$, tổn thương dưới lều là $92 \pm 11,6$ [142]. Theo Herrmann M. và cs (2000), thang điểm Barthel khi bệnh nhân ra viện là $72,9 \pm 35,2$ điểm [64].

4.3.3.2. *Mối liên quan giữa protein S100B, NSE huyết thanh và thang điểm Barthel*

Bảng 3.26 cho thấy không có mối liên quan giữa protein S100B và thang điểm Barthel (OR= 3,06, 95%CI: 0,87 – 10,73, $p > 0,05$). So với tỷ lệ tăng protein S100B ở nhóm có điểm Barthel ≥ 60 (80,0%) tỷ lệ tăng protein S100B ở nhóm có điểm Barthel < 60 (94,3%) cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Tuy nhiên, kết quả trung vị protein S100B ở nhóm có điểm Barthel ≥ 60 là 0,205 (95%CI: 0,168 – 0,330) cao hơn nhóm có điểm Barthel < 60 là 0,749 (95%CI: 0,403-1,150) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Có mối liên quan giữa NSE và thang điểm Barthel: so với tỷ lệ tăng NSE ở nhóm có điểm Barthel ≥ 60 (46,7%) thì tỷ lệ tăng protein S100B ở nhóm có điểm Barthel < 60 (75,5%) cao hơn có ý nghĩa thống kê (OR= 3,52, 95%CI: 1,49 – 8,29, $p < 0,01$). Trung vị NSE ở nhóm có điểm Barthel ≥ 60 là 20,45 (95%CI: 16,25-26,88) cao hơn nhóm có điểm Barthel < 60 điểm là 33,68 (95%CI: 25,42-39,81) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Bảng 3.29 cho thấy protein S100B tương quan nghịch mức độ thấp với thang điểm Barthel ($r = -0,227$, $p < 0,05$).

Bảng 3.30 cho thấy NSE tương quan nghịch mức độ vừa với thang điểm Barthel ($r = -0,346, p < 0,001$).

Theo Herrmann M. và cs (2000), nồng độ protein S100B tương quan nghịch với thang điểm Barthel ($r = - 0,612, p < 0,001$) khi ra viện [64]. Theo Wunderlich M. và cs (1999) nồng độ protein S100B trong giai đoạn cấp tương quan nghịch với thang điểm Barthel ($r = - 0,557, p < 0,001$) [142].

Theo Wunderlich M. và cs (1999) nồng độ NSE trong giai đoạn cấp tương quan nghịch với thang điểm Barthel ($r = - 0,566, p < 0,001$) [142].

4.3.4. Mối liên quan, tương quan giữa protein S100B và NSE huyết thanh với thể tích ổ tổn thương nhồi máu não trên hình ảnh chụp não cắt lớp vi tính

Bảng 3.27 cho thấy trung vị nồng độ protein S100B ở nhóm bệnh nhân có thể tích tổn thương não $> 30 \text{ cm}^3$ là 1,140 ng/ml (95%CI: 0,616 – 1,750) và $\leq 30 \text{ cm}^3$ 0,176 ng/ml (95%CI: 0,143 – 0,254) với $p < 0,001$. Trung vị nồng độ NSE ở nhóm bệnh nhân có thể tích tổn thương não $> 30 \text{ cm}^3$ là 38,51 ng/ml (95%CI: 25,73 – 41,87) và $\leq 30 \text{ cm}^3$ là 20,80 ng/ml (95%CI: 15,20 – 26,91) (với $p < 0,001$).

Nghiên cứu của Schiemanck và cs cho thấy trung vị nồng độ NSE ở nhóm có thể tích tổn thương $\leq 30 \text{ cm}^3$ là 7,00 ng/ml (5,00 – 10,500) và nhóm có thể tích tổn thương $> 30 \text{ cm}^3$ là 15,00 ng/ml (12,00 – 16,50), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) [121].

Trần Thượng Dũng cho thấy có sự tương quan nghịch giữa thang điểm Glasgow và thể tích tổn thương não ($r = - 0,664, p < 0,01$) [2]. Theo Jauch E.C. và cs (năm 2006) thể tích tổn thương não tương quan thuận với NIHSS ($r = 0,527, p < 0,0001$) [69]. Nghiên cứu của Schellinger P.D. và cs (2010) cho thấy có sự tương quan giữa thang điểm NIHSS và thể tích tổn thương trong 24 giờ đầu ở bệnh nhân đột quỵ do thiếu máu não cấp [120].

Theo Papa L., protein S100B làm giảm số lần chụp cắt lớp vi tính sọ não tới 30% trong quá trình theo dõi chấn thương sọ não [106].

Bảng 3.31 cho thấy nồng độ protein S100B tương quan thuận mức độ vừa với thể tích tổn thương ($r = 0,395$, $p < 0,001$).

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đặc biệt lưu ý đến sự tương quan giữa thể tích tổn thương và nồng độ protein S100B. Foerch C. và cs nghiên cứu cho thấy: protein S100B tương quan thuận mức độ chặt chẽ với thể tích tổn thương ở thời điểm 24 giờ ($r = 0,84$, $p < 0,001$), thời điểm 96 giờ ($r = 0,93$, $p < 0,001$), thời điểm 144 giờ ($r = 0,95$, $p < 0,001$) [55]. Theo Jauch E.C. và cs (2006) protein S100B tương quan thuận với thể tích tổn thương não trên CNCLVT sau 24 giờ ($r = 0,238$, $p < 0,0001$) [69]. Nghiên cứu của Oryńska M.K. và cs cho thấy protein S100B ở nhóm bệnh nhân NMN tương quan thuận với thể tích tổn thương ($r = 0,77$, $p < 0,001$) [103]. Theo nghiên cứu của Wunderlich M. và cs (1999) cho thấy nồng độ protein S100B khi nhập viện tương quan thuận với thể tích tổn thương ($r = 0,3$, $p = 0,002$) [142]. Herrmann M. và cs (2000) nghiên cứu cho thấy nồng độ protein S100B khi nhập viện tương quan thuận với thể tích tổn thương ($r = 0,676$, $p = 0,0003$) [64]. Theo Ahmad O., protein S100B tương quan với thể tích tổn thương với diện tích dưới đường cong ROC là 0,85 (95%CI: 0,74 – 0,95). Trong đó, sự tương quan giữa protein S100B mạnh hơn ở thời điểm sau 24 giờ so với thời điểm sớm lúc nhập viện trước 24 giờ [27]. Theo Jung C.S. và cs, S100B có mối liên quan với NMN sau chảy máu dưới nhện [74].

Bảng 3.32 cho thấy nồng độ NSE tương quan thuận mức độ vừa với thể tích tổn thương ($r = 0,344$, $p < 0,01$).

Nghiên cứu của Wunderlich M. và cs (1999) cho thấy nồng độ NSE ($r = 0,387$, $p = 0,005$) khi nhập viện tương quan thuận với thể tích tổn thương [142]. Nghiên cứu của Zaheer S. và cs (2013) cho thấy nồng độ NSE vào

ngày đầu tiên của bệnh tương quan thuận với thể tích tổn thương ($r = 0,955$, $p < 0,001$) [145]. Theo Oh S.H. và cs nồng độ NSE tương quan với thể tích tổn thương ($r = 0,62$, $p < 0,001$) [101]. Nghiên cứu của Wu Y.C. và cs (2004) cho thấy nồng độ NSE tương quan với thể tích tổn thương ($r = 0,81$, $p < 0,01$) [141]. Theo Ahmad O., nồng độ NSE tương quan với thể tích tổn thương với diện tích dưới đường cong ROC là 0,65 (95%CI: 0,52 – 0,79) [27]. Tuy nhiên, Oryńska M.K. và cs lại cho rằng nồng độ NSE ở nhóm bệnh nhân NMN không tương quan với thể tích tổn thương ($r = 0,25$) [103]. Có thể do mẫu nghiên cứu của tác giả này chưa đủ lớn ($n = 71$). Nghiên cứu của Costine B.A. và cs cho thấy nồng độ NSE tương quan với thể tích tổn thương trong NMN [44].

Để dự đoán thể tích tổn thương não trên bệnh nhân NMN, chúng tôi tiến hành kiểm định hồi quy tuyến tính giữa thể tích tổn thương não và các yếu tố như protein S100B, NSE, thang điểm Glasgow. Kết quả ở bảng 3.33 cho thấy mô hình hồi quy có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên khả năng tiên lượng yếu ($r = 0,460$, $p < 0,001$). Nồng độ protein S100B và thang điểm Glasgow là yếu tố độc lập có ý nghĩa dự đoán thể tích tổn thương ($p < 0,05$). NSE không có ý nghĩa trong dự đoán thể tích tổn thương ($p > 0,05$).

4.3.5. Mối liên quan, tương quan giữa protein S100B và NSE huyết thanh với một số kết quả lâm sàng và cận lâm sàng khác

Kết quả ở bảng 3.29 cho thấy nồng độ protein S100B không tương quan với HATT ($r = 0,004$, $p > 0,05$) lẫn HATTTr ($r = -0,012$, $p > 0,05$).

Kết quả ở bảng 3.30 cho thấy nồng độ NSE không tương quan với HATT ($r = -0,026$, $p > 0,05$) lẫn HATTTr ($r = -0,026$, $p > 0,05$).

Kết quả ở bảng 3.31 cho thấy nồng độ protein S100B tương quan thuận mức độ thấp với nồng độ Ure máu ($r = 0,315$, $p < 0,01$) tương quan thuận mức độ thấp với glucose máu ($r = 0,247$, $p < 0,05$).

Kết quả ở bảng 3.32 cho thấy nồng độ NSE tương quan thuận mức độ thấp với nồng độ Ure máu ($r = 0,268$, $p < 0,01$), tương quan thuận mức độ vừa với creatinin máu ($r = 0,383$, $p < 0,001$), tương quan thuận mức độ thấp với Cholesterol LDL ($r = 0,251$, $p < 0,05$), tương quan thuận mức độ vừa với bạch cầu ($r = 0,351$, $p < 0,001$).

Rất ít nghiên cứu về mối tương quan giữa protein S100B và các thông số cận lâm sàng khác ở trên bệnh nhân NMN. Năm 2006, Delgado P. và cs nghiên cứu trên bệnh nhân xuất huyết não cho thấy: nồng độ protein S100B tương quan với bạch cầu máu ($r = 0,3$, $p = 0,015$) và đường máu ($r = 0,28$, $p = 0,026$) [47].

Ngay chính trong năm nay (2015), tác giả Chuang C.T. và cs đã công bố kết quả nghiên cứu của mình trên lĩnh vực y học phân tử làm sáng tỏ cơ chế gây tăng protein S100B liên quan với tăng glucose máu. Khi nồng độ glucose máu tăng cao, sau 12-24 giờ, có sự gia tăng S100B-mRNA. Kết quả là nồng độ protein S100B tăng lên sau đó khoảng 48-72 giờ. Đến lượt mình, tại thời điểm 48 giờ, sự gia tăng S100B, thông qua một loạt quá trình tác động ở cấp độ tế bào, lại kích thích hoạt động sao mã của gen TGF beta, một gen đóng vai trò quan trọng trong việc gây tăng nồng độ glucose máu [43]. Ở bệnh nhân NMN, nồng độ glucose tăng cao lại gây nên quá trình phá hủy tế bào thần kinh. Phân hủy glucose trong môi trường thiếu oxy sản sinh ra acid lactic làm cho nồng độ pH giảm nhanh gây toan hóa vùng bị NMN. Toan hóa nặng sẽ gây phá vỡ hàng rào máu não, làm giảm khả năng sản xuất ATP của tế bào bị thương và làm mất đi sự toàn vẹn về tính thấm thấu của màng tế bào, tạo điều kiện cho chất độc xâm nhập vào tế bào, làm chết tế bào [9], [67]. Khi tế bào chết, sự chế tiết protein S100B lại càng tăng lên. Như vậy, sự gia tăng S100B và glucose trong bối cảnh NMN có mối quan hệ qua lại chằng chịt.

Điều này gợi ý đến việc kiểm soát tốt đường huyết trên bệnh nhân NMN sẽ làm giảm thiểu nguy cơ gia tăng S100B cũng như giúp tiên lượng tốt hơn trên bệnh nhân NMN.

Nghiên cứu của Pandey A. (2011) và cs cho thấy có mối tương quan giữa nồng độ NSE và glucose máu ($r = 0,734$, $p < 0,001$) [105].

Nồng độ ure và créatinin máu có mối liên quan chặt chẽ với sự suy giảm chức năng thận. Mặc dù rối loạn chức năng thận là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với đột quỵ nói chung và NMN nói riêng, trên bệnh nhân NMN có sự suy giảm chức năng thận nhất định. Kết quả nghiên cứu của Kavalci C. (2010) và cs cho thấy ở bệnh nhân NMN có sự gia tăng đáng kể nồng độ ure và créatinin. Có sự tương quan giữa mức độ nặng của NMN với nồng độ ure và créatinin [77]. Chúng tôi chưa thấy một nghiên cứu nào đề cập đến mối liên quan, tương quan giữa protein S100B và NSE với nồng độ ure và créatinin máu đặc biệt là trong NMN. Điều này cần có những nghiên cứu sâu hơn về vấn đề này trong tương lai.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 98 bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp và 112 nhóm chứng từ tháng 04 năm 2011 đến tháng 02 năm 2014, tại Bệnh viện Trung ương Huế, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não trong giai đoạn cấp và giá trị trong tiên lượng sống còn

Trung vị nồng độ protein S100B ở nhóm bệnh là 0,404 ng/ml, nhóm chứng là 0,058 ng/ml. Trung vị nồng độ NSE ở nhóm bệnh là 26,55 ng/ml nhóm chứng 14,47 ng/ml. Trung vị nồng độ protein S100B ở nam giới là 0,381 ng/ml, nữ giới là 0,433 ng/ml. Trung vị nồng độ NSE ở nam giới là 25,04 ng/ml, nữ giới là 29,91 ng/ml.

Trung vị nồng độ protein S100B ở nhóm > 60 tuổi là 0,674 ng/ml, ≤ 60 tuổi là 0,224 ng/ml. Trung vị nồng độ NSE ở nhóm > 60 tuổi là 24,44 ng/ml, ≤ 60 tuổi là 30,78 ng/ml.

Với điểm cắt protein S100B > 0,115 ng/ml, NSE > 22,3 ng/ml có giá trị trong chẩn đoán nhồi máu não, tương ứng độ nhạy 85,7% và 61,2%, độ đặc hiệu 100,0% và 100,0%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,946 và 0,814. Khi tăng protein S100B và NSE, độ nhạy trong chẩn đoán NMN là 58,16%, độ đặc hiệu 99,11%. Khi tăng protein S100B và/hoặc NSE, độ nhạy trong chẩn đoán NMN là 90,82%, độ đặc hiệu 93,75%.

NSE > 25,23 ng/ml và > 24,22 ng/ml (OR = 34,233, p < 0,01) và (OR = 5,232, p < 0,05) là yếu tố độc lập có ý nghĩa tiên lượng tử vong tại bệnh viện trong 7 ngày và trong 28 ngày ở bệnh nhân NMN. Protein S100B không phải là yếu tố độc lập có ý nghĩa trong tiên lượng tử vong tại bệnh viện ở cả thời điểm 7 ngày lẫn 28 ngày. Tăng đồng thời protein S100B và NSE có ý nghĩa trong tiên lượng tử vong tại bệnh viện ở 7 ngày và 28 ngày.

2. Mối liên quan và tương quan giữa nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh với tuổi, huyết áp, một số kết quả cận lâm sàng, thang điểm Glasgow, NIHSS và Barthel

Protein S100B có liên quan với thang điểm Glasgow < 10 (OR= 5,81, 95%CI: 1,49 – 22,71, $p < 0,05$), thang điểm NIHSS ≥ 14 (OR= 5,56, 95%CI: 1,63 – 18,98, $p < 0,01$). Protein S100B không có mối liên quan với thang điểm Barthel < 60 (OR= 3,06, 95%CI: 0,87 – 10,73, $p > 0,05$).

NSE liên quan với thang điểm Glasgow < 10 (OR= 2,69, 95%CI: 1,16 – 6,24, $p < 0,05$), thang điểm NIHSS ≥ 14 (OR= 5,47, 95%CI: 2,10 – 14,26, $p < 0,01$), thang điểm Barthel < 60 (OR= 3,52, 95%CI: 1,49 – 8,29, $p < 0,01$).

Protein S100B tương quan thuận mức độ thấp với độ tuổi ($r = 0,258$, $p < 0,05$), tương quan nghịch mức độ thấp với thang điểm Glasgow ($r = -0,202$, $p < 0,05$), tương quan thuận mức độ thấp với thang điểm NIHSS ($r = 0,236$, $p < 0,05$), tương quan nghịch mức độ thấp với thang điểm Barthel ($r = -0,227$, $p < 0,05$), tương quan thuận mức độ vừa với thể tích tổn thương ($r = 0,395$, $p < 0,001$), tương quan thuận mức độ thấp với nồng độ Ure máu ($r = 0,315$, $p < 0,01$) tương quan thuận mức độ thấp với glucose máu ($r = 0,247$, $p < 0,05$). Protein S100B không tương quan với HATT ($r = 0,004$, $p > 0,05$), HATT_r ($r = -0,012$, $p > 0,05$).

NSE tương quan nghịch mức độ thấp với thang điểm Glasgow ($r = -0,276$, $p < 0,01$), tương quan thuận mức độ thấp với thang điểm NIHSS ($r = 0,263$, $p < 0,01$), tương quan nghịch mức độ vừa với thang điểm Barthel ($r = -0,346$, $p < 0,001$), tương quan thuận mức độ vừa với thể tích tổn thương ($r = 0,344$, $p < 0,01$), tương quan thuận mức độ thấp với nồng độ Ure máu ($r = 0,268$, $p < 0,01$), tương quan thuận mức độ vừa với creatinin máu ($r = 0,383$, $p < 0,001$), tương quan thuận mức độ thấp với Cholesterol LDL ($r = 0,251$, $p < 0,05$), tương quan thuận mức độ vừa với bạch cầu ($r = 0,351$, $p < 0,001$). Nồng độ NSE không tương quan với HATT ($r = -0,026$, $p > 0,05$), HATT_r ($r = -0,026$, $p > 0,05$).

KIẾN NGHỊ

Qua những kết quả nghiên cứu này, chúng tôi đề xuất một số kiến nghị như sau:

1. Nên đánh giá nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh để góp phần chẩn đoán sớm, tiên lượng mức độ nặng cũng như nguy cơ tử vong của bệnh nhân nhồi máu não cấp, từ đó có hướng xử trí tích cực.
2. Nên phối hợp protein S100B và NSE huyết thanh để chẩn đoán sớm, tiên lượng mức độ nặng và nguy cơ tử vong để cho giá trị tiên lượng tốt hơn.
3. Đánh giá phối hợp NSE huyết thanh với một số thông số lâm sàng và cận lâm sàng như tuổi, thang điểm Glasgow, thang điểm NIHSS để có giá trị tiên lượng tử vong tối ưu nhất.

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

1. Hoàng Trọng Hanh, Nguyễn Hân, Nguyễn Cửu Lợi, Hoàng Khánh (2012), “Nồng độ S100B ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp tại bệnh viện TW Huế”. Tạp chí Y học thực hành số 811+812, Hội nghị đột quy toàn quốc lần thứ III, tại Huế, tr.218-224.
2. Hoàng Trọng Hanh, Trần Duy Hòa, Nguyễn Cửu Lợi, Hoàng Khánh (2012), “Khảo sát nồng độ NSE ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp tại bệnh viện TW Huế”, Tạp chí Nội tiết Đái Tháo Đường toàn quốc, số 6, tr.664-669.
3. Hoàng Trọng Hanh, Nguyễn Cửu Lợi, Lê Thị Phương Anh, Hoàng Khánh (2014), “Nghiên cứu nồng độ S100 và NSE huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não cấp tại Bệnh viện TW Huế”, *Tạp chí Y Dược học*, Số 22+23, tr.71-76.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Nguyễn Văn Chương (2003), Đại cương về chẩn đoán định khu tổn thương hệ thần kinh, “Thực hành lâm sàng thần kinh học”, Tập 2, NXB Y học, tr.240-262.
2. Trần Thượng Dũng (2012), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ sọ não và một số yếu tố nguy cơ của nhồi máu não cấp tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Bình Định*, Luận án Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Dược Huế.
3. Nguyễn Văn Đăng (1998), “Tai biến thiếu máu cục bộ não”, *Tai biến mạch máu não*, NXB Y học, tr.76 – 128.
4. Nguyễn Đức Hoàng (2007), *Nghiên cứu Homocysteine máu ở bệnh nhân tai biến mạch máu não tại Bệnh Viện Trung Huế*, Luận án Tiến sĩ Y khoa, Đại học Y Dược Huế.
5. Nguyễn Văn Khách (2012), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học sọ não và yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân nhồi máu não cấp tại bệnh viện đa khoa khu vực Củ Chi*, Luận án Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Dược Huế.
6. Hoàng Khánh (2009), “Các yếu tố nguy cơ gây tai biến mạch máu não”, *Tai biến mạch máu não*, NXB Đại học Huế, tr.41 – 219.
7. Hoàng Khánh, Tôn Thất Trí Dũng (2012), “Tăng huyết áp và tai biến mạch máu não”, *Hội nghị đột quy toàn quốc lần thứ 3*, Tạp chí Y học thực hành, số 811 – 812, tr.23-37.
8. Hoàng Khánh (2013), Thiếu máu cục bộ não hình thành, Thần Kinh Học, NXB Đại học Huế, tr.241 – 254.
9. Hồ Hữu Lương (1998), Sinh lý bệnh tuần hoàn não, *Tai biến mạch máu não*, NXB Y học Hà Nội, tr.25 – 56.

10. Hồ Hữu Lương (1998), Tiến triển và tiên lượng của tai biến mạch máu não, *Tai biến mạch máu não*, NXB Y học Hà Nội, tr.138 – 148.
11. Hội Tim Mạch Học Quốc Gia Việt Nam (2011), Rối loạn lipid máu và nguy cơ bệnh tim mạch, NXB Y học, tr.1 – 24.
12. Huỳnh Văn Minh (2010), “Tăng huyết áp”, *Tim mạch học*, NXB Đại học Huế, tr.11 – 35.
13. Phan Việt Nga, Nguyễn Thị Thanh Nhân (2012), “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não có hội chứng chuyển hóa”, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, tập 7, số đặc biệt, tr.253 – 260.
14. Nguyễn Hoàng Ngọc (2005), “Nhồi máu não”, *Đột quỵ não*, Chủ biên: Nguyễn Văn Thông, NXB Y học, tr.71 – 98.
15. Vũ Anh Nhi, Châu Nam Huân (2012), “Các yếu tố tiên lượng tử vong trên bệnh nhân đột quỵ não tại bệnh viện đa khoa Long An”, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, tập 7, số đặc biệt, tr.247 – 252.
16. Nguyễn Xuân Phách (1995), “Tương quan”, *Thống kê y học*, NXB Y Học, tr.109 – 129.
17. Lê Văn Phước (2012), Tai biến mạch máu não, Cộng hưởng từ sọ não, Chủ biên: Lê Văn Phước, NXB Y Học, tr. 58 – 83.
18. Nguyễn Việt Quang (2008), *Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ interleukin-6 và cortisol ở bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp*, Luận án Tiến sĩ Y Học, Đại học Y Dược Huế.
19. Rubin M.A. (Nguyễn Đạt Anh, Đặng Quốc Tuấn dịch, 2012), “Đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp”, *Hồi sức cấp cứu*, NXB Khoa học kỹ thuật, chương 52, tr.689 – 696.
20. Cao Thúc Sinh (2013), *Nghiên cứu biến đổi huyết áp ở bệnh nhân nhồi máu não do tăng huyết áp và hiệu quả điều trị của Lercanidipine bằng theo dõi huyết áp lưu động 24 giờ*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược Huế.

21. Nguyễn Văn Thông (2005), Đột quy não, Đột quy não – Cấp cứu điều trị và dự phòng, NXB Y học, tr. 3 – 25.
22. Nguyễn Văn Thông, Đinh Thị Hải Hà, Nguyễn Hồng Quân và cs (2012),” Nhận xét tình hình tử vong của các bệnh nhân đột quy não tại trung tâm đột quy - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 1/2003 đến tháng 6/2012”, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, tập 7, số đặc biệt, tr.23 – 35.
23. Nguyễn Đình Toàn (2011), *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.
24. Nguyễn Đình Toàn, Hoàng Khánh, Nguyễn Hải Thủy (2012), “Các chất chỉ điểm sinh học trong nhồi máu não”, *Hội nghị đột quy toàn quốc lần thứ 3*, Tạp chí Y học thực hành, số 811 – 812, tr.60-70.
25. Mai Duy Tôn (2012), *Đánh giá hiệu quả điều trị đột quy nhồi máu não cấp trong vòng 3 giờ đầu bằng thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch Alteplase liều thấp*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

TIẾNG ANH

26. Adams H.P, Zoppo G., Alberts M.J. et al (2007), Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke, *Circulation*; 115:e478-e534.
27. Ahmad O., Wardlaw J. et al (2012), “Correlation of Levels of Neuronal and Glial Biomarkers with Radiological Measures of Infarct Volume in Ischaemic Stroke, A Systematic Review”, *Cerebrovasc Dis*, 33, pp.47–54.
28. Ali M.S, Harmer M., Vaughan R. (2000), “Serum S100B protein as a biomarker of cerebral damage during cardiac surgery”, *British journal of anaesthesia*, No 85, pp.287- 298.

29. Allam G. (2012), "Cerebral Venous Thrombosis", Jones H.R., *Netter's Neurology*, Elsevier Inc. Saunders, 2nd edition, pp.518-527.
30. Almandoz J.D., Pomerantz. S.R. (2011), "Imaging of Acute Ischemic Stroke: Unenhanced Computed Tomography", González R.G., *Acute Ischemic Stroke, Imaging and Intervention*, Second Edition, Springer, pp.43-57.
31. Beer C., Blacker D. et al (2010), "Systemic biomarkers of inflammation are independently associated with S100B concentration: results of an observational study in subjects with acute ischaemic stroke", *Journal of Neuroinflammation*, 7(71), pp.1 – 5.
32. Beran R. (2012), "Stroke", Beran R., *Neurology for general practitioners*, Elsevier Australia, chapter 14, pp.149-159.
33. Bharosay A., Bharosay V.V., Varma M. (2012), Correlation of Brain Biomarker Neuron Specific Enolase (NSE) with Degree of Disability and Neurological Worsening in Cerebrovascular Stroke, *Ind J Clin Biochem*, 27(2), pp.186–190.
34. Brea D., Sobrino T., Blanco M. et al (2009), "Temporal profile and clinical significance of serum neuron-specific enolase and S100 in ischemic and hemorrhagic stroke", *Clin Chem Lab Med*, 47(12), pp.1513–1518.
35. Brott T., Marler J.R., Olinger C.P. et al (1989), "Measurements of Acute Cerebral Infarction: Lesion Size by Computed Tomography", *Stroke*.;20, pp.871-875.
36. Brouns R., Vil B., Cras P. et al (2010), "Neurobiochemical Biomarkers of Brain Damage in Cerebrospinal Fluid of Acute Ischemic Stroke Patients", *Clinical Chemistry*, 56(3), pp.451–458.

37. Brown W., Al-Khoury L. et al (2011), “Intravenous Thrombolysis”, Mohr J.P., *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*, Section 6 -Therapy, 5th edition, Elsevier Inc, chapter 49, pp 945-970.
38. Çakmak V.A., Gündüz A., Karaca Y. et al (2014), “Diagnostic Significance of Ischemia-Modified Albumin, S100b, and Neuron-Specific Enolase in Acute Ischemic Stroke”, *JAEM*; 13, pp.112-117.
39. Cata J.P., Abdelmalak B., Farag E. (2011), “Neurological biomarkers in the perioperative period”, *British Journal of Anaesthesia*, 107 (6), pp.1 – 15.
40. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2009), “Cigarette smoking among adults and trends in smoking cessation-United States 2008”, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 58, pp. 1227–1232.
41. Chandra R.V., Law C.P., Yan B. et al (2011), Glasgow Coma Scale Does Not Predict Outcome Post-Intra-Arterial Treatment for Basilar Artery Thrombosis, *AJNR Am J Neuroradiol* 32, pp.576–580.
42. Chaves C. (2012), “Ischemic Stroke”, Jones H.R., *Netter’s neurology*, Elsevier Inc. Saunders, 2nd edition, pp 497-517.
43. Chuang C.T., Guh J.Y., Lu C.Y., Chen H.C. and Chuang L.Y. (2015), S100B is required for high glucose-induced pro-fibrotic gene expression and hypertrophy in mesangial cells, *International Journal of Molecular Medicine* 35, pp.546-552.
44. Costine B.A., Clerkin P.B, Dodge C.P. et al (2012), “Neuron-Specific Enolase, but Not S100B or Myelin Basic Protein, Increases in Peripheral Blood Corresponding to Lesion Volume after Cortical Impact in Piglets”, *J Neurotrauma*. Nov 20,; 29(17), pp.2689–2695.
45. Dash D., Bhashin A., Pandit A.K. (2014), “Risk Factors and Etiologies of Ischemic Strokes in Young Patients: A Tertiary Hospital Study in North India”, *Journal of Stroke*;16(3),pp.173-177.

46. Dassan P., Keir G., Brown M.M. (2009), "Criteria for a clinically informative serum biomarker in acute ischaemic stroke: a review of S100B", *Cerebrovasc Dis.* 27(3), pp.295-302.
47. Delgado P., Sabin J.A., Santamarina E. et al (2006), Plasma S100B Level After Acute Spontaneous Intracerebral Hemorrhage, *Stroke*,37, pp.2837-2839.
48. Donato R. et al (2009), "Review S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal", *Biochimica et Biophysica Acta*, Elsevier, 1793, pp.1008–1022.
49. Donkor E.S., Owolabi M.O., Bampoh P.O. et al (2014), "Profile and health-related quality of life of Ghanaian stroke survivors", *Clinical Interventions in Aging*:9, pp.1701–1708.
50. Dzialowski I., Puetz V., Kummer R. (2011), "Computed Tomography–Based Evaluation of Cerebrovascular Disease, Mohr J.P., *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, And Management*, 5th Edition, chapter 45, pp.870-881.
51. Ezaki Y., Tsutsumi K., Onizuka M. et al (2003), Retrospective analysis of neurological outcome after intra-arterial thrombolysis in basilar artery occlusion, *Surg Neurol*, 60(5), pp.423-9.
52. Fagnart O.C., SIndlc J. M., Laterre C. (1988), Particle Counting Immunoassay of S100 Protein in Serum. Possible Relevance in Tumors and Ischemic Disorders of the Central Nervous System, *Clin. Chem.*, 34(7), pp. 1387-1391.
53. Foerch C.D., Mesnil de, Rochemont R. et al (2003), "S100B as a surrogate biomarker for successful clot lysis in hyperacute middle cerebral artery occlusion", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, pp.322–325.

54. Foerch C., Otto B. et al (2004), “Serum S100B Predicts a Malignant Course of Infarction in Patients With Acute Middle Cerebral Artery Occlusion”, *Stroke*, American Heart Association, 35, pp.2160-2164 .
55. Foerch C., Singer O. et al (2005), “Evaluation of Serum S100B as a Surrogate Biomarker for Long-term Outcome and Infarct Volume in Acute Middle Cerebral Artery Infarction”, *Arch Neurol*, American Medical Association, vol 62, pp.1130-1134 .
56. Foerch C., Wunderlich M.T., Dvorak F. (2007), “Elevated Serum S100B Levels Indicate a Higher Risk of Hemorrhagic Transformation After Thrombolytic Therapy in Acute Stroke”, *Stroke*, 38, pp.2491-2495.
57. Fonarow G.C., Saver J.L., Smith E.E., et al (2012), Relationship of National Institutes of Health Stroke Scale to 30-Day Mortality in Medicare Beneficiaries With Acute Ischemic Stroke, *J Am Heart Assoc*;1, pp.42-50.
58. García G.S., Quevedo G.A., Sánchez P.M. (2012), “Serum neuron-specific enolase and S100 calcium binding protein B biomarker levels do not improve diagnosis of acute stroke”, *J R Coll Physicians Edinb.* ;42(3), pp.199-204.
59. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al (2014), Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update, *Circulation*;128:00-00, Chapter 13, pp. 138 – 149.
60. Graham S.H., Chen J. (2001), “Programmed cell death in cerebral ischemia”, *J Cereb Blood Flow Metab*, 21, pp.99-109.
61. Hajduková L., Sobek O., Prchalová D. (2014), “Biomarkers of brain damage: S100B and NSE concentrations in cerebrospinal fluid. A normative study”, *BioMed Research International*, ID 379071, pp.1-7.

62. Hansen H.B., Davidsen M., Thorvaldsen P. (2001), "Long-Term Survival and Causes of Death After Stroke", *Stroke*.32,pp.2131-2136.
63. Heizmann C.W., Fritz G. et al (2002), "S100 Proteins: Structure, Functions and Pathology", *Front Biosci*, 1 (7), pp.1356-1368.
64. Herrmann M., Vos P. et al (2000), "Release of Glial Tissue - Specific Proteins After Acute Stroke: A Comparative Analysis of Serum Concentrations of Protein S-100B and Glial Fibrillary Acidic Protein", *American Heart Association*, 31, pp.2670-2677.
65. Hill M.D., Jackowski G., Bayer N., Lawrence M., Jaeschke R. (2000), Biochemical biomarkers in acute ischemic stroke, *CMAJ*, 162(8), pp.1139-40.
66. Hjalmarsson C., Bjerke M., Andersson B., Blennow K. et al (2014), Neuronal and Glia-Related Biomarkers in Cerebrospinal Fluid of Patients with Acute Ischemic Stroke, *Journal of Central Nervous System Disease*, 6, pp.51–58.
67. Ingall T. (2004), "Stroke—Incidence, Mortality, Morbidity and Risk", *J Insur Med*;36, pp.143–152.
68. Jain K.K. (2009), "The Handbook of biomarker", *Humana Press*, pp.1-19, pp.327-379.
69. Jauch E., Lindsell C. et al (2006), "Association of serial biochemical biomarkers with acute ischemic stroke", *Stroke*, American Heart Association, Vol.37, pp.2508-2513.
70. Jauch E.C. (2005), "Diagnosis of Stroke: The Potential of serum biomarkers", *EMCREG-International*, pp.61-66.
71. Jauch E.C. et al (2013), "Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke", *Stroke*, American Stroke Association, 44, pp.870-947.

72. Jeon S.B., Koh Y., Choi H.A., Lee K. (2014), “Critical Care for Patients with Massive Ischemic Stroke”, *Journal of Stroke*;16(3),pp.146-160.
73. Jickling G. & Sharp F. (2011), “Blood Biomarkers of Ischemic Stroke”, *NeuroTherapeutics*, 8, pp.349-360.
74. Jung C.S., Lange B., Zimmermann M., and Seifert V. (2013), “CSF and Serum Biomarkers Focusing on Cerebral Vasospasm and Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage”, *Stroke Res Treat*, ID 560305, pp.1 – 6.
75. Jung M.H., Lee D.H., Kim C.W. (2011), “The S100B Protein Could Be Used as Adjuvant Diagnostic Tool in Acute Ischemic Stroke”, *Korean J Crit Care Med*, Nov;26(4), pp.217-220.
76. Juttler E., Hacke W. (2011), “Cerebral Infarction: Surgical Treatment”, Mohr J.P., *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management, Section 6 -Therapy*, 5th edition, Elsevier Inc, chapter 78, pp.1426-1439.
77. Kavalci C., Guldiken B., Ustundag S., Guldiken S. (2010), Association of renal dysfunction with stroke subtypes in acute stroke patients, *Hong Kong j. emerg. med.*, 17(1), pp.22 – 26.
78. Krongold M., Almekhlafi M.A, Demchuk A.M. et al (2015), “Final infarct volume estimation on 1-week follow-up MR imaging is feasible and is dependent on recanalization status”, *NeuroImage: Clinical* 7, pp. 1–6.
79. LaValley M.P. (2008), Logistic Regression, *Circulation*;117, pp.2395-2399.
80. Larner A., Coles A.J. et al (2011), “A-Z of Neurological Practice”, *Springer-Verlag London Limited*, Second Edition, pp.682-686.
81. Laskowitz D.T., Kasner S., Saver J. et al (2009), “Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke. The biomarker rapid assessment in ischemic injury (BRAIN) study”, *Stroke*, Vol.40, pp.77-85.
82. Laterza O.F., Modur V.R. et al (2006), “Identification of Novel Brain Biomarkers”, *Clinical Chemistry*, Vol 52, No 9, pp.1713–1721.

83. Lázaro V.A., Quijano T., Martín R. (2013), "Hypoalbuminemia and other prognostic factors of mortality at different time points after ischemic stroke", *Nutr Hosp*,28(2), pp.456-463.
84. Leclerc E., Sturchler E., Vetter S. (2010), "The S100B/Rage Axis in Alzheimer's Disease", *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, Volume 2010, pp.1-11.
85. Lima J.E., Takayanagui O.M., Garcia L.V. and Leite J.P. (2004), "Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders", *Braz J Med Biol Res*, 37(1), pp.19 – 26.
86. Lynch J.R., Blessing R., White W.D. et al (2004), "Novel Diagnostic Test for Acute Stroke", *Stroke*, 35; pp.57-63.
87. Mahoney F.I., Barthel D. (1965), "Functional evaluation: the Barthel Index", *Maryland State Medical Journal*,14, pp.56-61.
88. Marangos P.J. (1988), Neuron-Specific Enolase: A neural and neuroendocrine protein, Marangos P.J., *Neuronal and glial proteins: Structure, Function, and Clinical application*, Academic press, chapter 6, pp.119 – 136.
89. Marrone L.C., Brunelli J.P., Saute R.L. et al (2014), "Cardioembolic Sources in Stroke Patients in South of Brazil", *Thrombosis*, ID 753780, pp.1-4.
90. Martens P., Raabe A., Johnsson P. (1998), "Serum S-100 and Neuron-Specific Enolase for prediction of Regaining Consciousness after Global Cerebral Ischemia", *Stroke*, 29(11), pp.2363-2366.
91. Matsuo R., Kamouchi M., Fukuda H. (2014), "Intravenous Thrombolysis with Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Ischemic Stroke Patients over 80 Years Old: The Fukuoka Stroke Registry", *Plos One*, 9(10), pp.1 – 7.

92. Michetti F., Corvino V., Geloso M.C. (2012), "The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress", *J. Neurochem* 120, pp.644 – 659.
93. Missler U., Wiesmann M., Friedrich C. et al (1997), "S-100 Protein and Neuron-Specific Enolase Concentrations in Blood as Indicators of Infarction Volume and Prognosis in Acute Ischemic Stroke", *Stroke*, 28(10), pp.1956-1960.
94. Montaner J., Perea-Gainza M., Delgado P. et al (2008), "Etiologic Diagnosis of Ischemic Stroke Subtypes With Plasma Biomarkers", *Stroke*, vol 39 (8), pp.2280 -2287.
95. Moonis M., Kumar R., Henninger N. et al (2014), "Pre and Poststroke Use of Statins Improves Stroke Outcome", *Indian J Community Med*, Oct Dec; 39(4), pp.214–217.
96. Moshayedi H., Ahrabi R., Mardani A. et al (2014), "Association between non-alcoholic fatty liver disease and ischemic stroke", *Iran J Neurol* 2014; 13(3), pp.144-148.
97. Moskowitz M. (2011), "Pathophysiology", Mohr J.P., *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*, 5th edition, Elsevier Inc, pp.2-185.
98. Naval N. and Bhardwaj A. (2011), Ischemic Stroke, Bhardwaj A., *Handbook of Neurocritical Care, Springer Science+Business Media*, Second Edition, Chapter 20, pp.341-353.
99. Niewada M., Członkowska A. (2014), "Prevention of ischemic stroke in clinical practice: a role of internists and general practitioners", *Pol Arch Med Wewn*, 124 (10), pp.540-548.
100. Ogawa A., Mori E., Minematsu K. et al (2007), "Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan", *Stroke*, 38(10), pp.2633-9.

101. Oh S.H., Lee J.G, Na S.J et al (2002), “The effect of Initial serum Neuron-Specific Enolase level on clinical outcome in acute carotid artery territory infarction”, *Yonsei Medical Journal*, 43(3), pp.357 – 362.
102. Oh S.H., Lee J.G., Na S.J. et al (2003), “Prediction of early clinical severity and extent of neuronal damage in anterior-circulation infarction using the initial serum neuron-specific enolase level”, *Arch Neurol*, 60(1), pp.37-41.
103. Oryńska M.K., Tomasiuk R., Friedman A. (2010), “Neuron-specific enolase and S 100B protein as predictors of outcome in ischaemic stroke”, *Neurol Neurochir Pol*, 44(5), pp.459-63.
104. Pan Y., Chen Q., Zhao X. et al (2014), “Cost-Effectiveness of Thrombolysis within 4.5 Hours of Acute Ischemic Stroke in China”, *Plos One*, October, 9(10), pp.1 – 8.
105. Pandey A., Saxena K., Verma M., and Bharosay A. (2011), “Correlative study between neuron-specific enolase and blood sugar level in ischemic stroke patients”, *J Neurosci Rural Pract*, 2(1), pp.50–54.
106. Papa L. (2012), “Exploring the Role of Biomarkers for the Diagnosis and Management of Traumatic Brain Injury Patients”, *Publisher InTech*, pp.89-106.
107. Park S.Y., Kim J., Kim O.K. et al (2013), “Predictive value of circulating interleukin-6 and heart-type fatty acid binding protein for three months clinical outcome in acute cerebral infarction: multiple blood biomarkers profiling study”, *Critical Care*, 17 (2), pp.1 – 9.
108. Pendlebury S., Giles M., Rothwell P. (2009), “Pathophysiology of acute cerebral ischemia, Transient Ischemic Attack and Stroke”, *Cambridge University Press*, pp.49-54.
109. Pendlebury S., Giles M., Rothwell P. (2009), “The clinical features and differential diagnosis of acute stroke, Transient Ischemic Attack and Stroke”, *Cambridge University Press*, pp.113-132.

110. Prencipe M., Culasso F., Rasura M. et al (1998), "Long-term Prognosis After a Minor Stroke 10-Year Mortality and Major Stroke Recurrence Rates in a Hospital-Based Cohort", *Stroke*;29, pp.126-132.
111. Rana A.Q., Morren J.A. (2013), "Stroke and TIA, Neurological Emergencies in Clinical Practice", *pringer-Verlag London*, Chapter 18, pp.141-155.
112. Rech T.H., Vieira S.R., Nagel F. et al (2006), "Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after in-hospital cardiac arrest: a cohort study", *Crit Care*,10(5), pp.1 - 6.
113. Reynolds M., Kirchick H., Dahlen J. et al (2003), "Early Biomarkers of Stroke", *Clinical Chemistry*, 49:10, pp.1733–1739.
114. Roche Diagnostics (2007), *NSE*, Elecsys and cobas e analyzers, pp.1 – 4.
115. Roche Diagnostics (2010), *S100*, Elecsys and cobas e analyzers, pp.1 – 4.
116. Rothermundt M., Peters M. et al (2003), "S100B in Brain Damage and Neurodegeneration, Microscopy Research and Technique", *Research Group "Apoptosis and Cell Death"*, Germany, 60, pp.614–632.
117. Rundek T., Sacco R.L. (2011), "Prognosis after Stroke", Mohr J.P., *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, And Management*, 5th Edition, Elsevier Inc, chapter 15, pp.219 – 241.
118. Saeed S., Andreassen U.W., Fromm A. (2014), "Early Vascular Aging in Young and Middle-Aged Ischemic Stroke Patients: The Norwegian Stroke in the Young Study", *Plos One*, 9(11), pp.1 – 6.
119. Schaarschmidt H., Prange H.W, Reiber H. (1994), "Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases", *Stroke*, 25(3), pp.558-65.
120. Schellinger P.D., Bryan R.N., Caplan L.R. et al (2010), "Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke", *Neurology*;75, pp.177–185.

121. Schiemanck S.K., Post M.W., Witkamp T.D. et al (2005), Relationship between ischemic lesion volume and functional status in the 2nd week after middle cerebral artery stroke, *Neurorehabil Neural Repair*, 19(2), pp.133-8.
122. Selaković V. (2003), “Neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and plasma of patients with acute ischemic brain disease “, *Med Pregl*, LVI (7-8), pp.326 – 332.
123. Silva G., Koroshetz W. et al (2011), “Causes of Ischemic Stroke”, González R.G., *Acute Ischemic Stroke, Imaging and Intervention*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Second Edition, pp 25-42.
124. Sims J.R., Gharai L.R., Schaefer P.W. (2009), “ABC/2 for rapid clinical estimate of infarct, perfusion, and mismatch volumes”, *Neurology*, 72(24), pp.2104-10.
125. Singhal A., Lo E.H. et al (2011), “Ischemic Stroke: Basic Pathophysiology and Neuroprotective Strategies”, *Acute Ischemic Stroke, Imaging and Intervention*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Second Edition, pp. 1-25.
126. Sofijanovska A., Piperkova K. et al (2012), “S100B Protein in Serum as a Prognostic Biomarker for Brain Injury in Term Newborn Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy - New Strategy for Early Brain Damage”, *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 5(4), pp.416-422.
127. Sridharan S.E., Unnikrishnan J.P., Sukumaran S. et al (2009), “Incidence, Types, Risk Factors, and Outcome of Stroke in a Developing Country”, *Stroke*;40, pp.1212-1218.
128. Staykov D., Gupta R. (2011), “Hemicraniectomy in Malignant Middle Cerebral Artery Infarction”, *American Stroke Association*, 42, pp.513-516.
129. Stolz E., Gerriets T., Kluge A. et al (2004), “Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and neurobiochemical biomarkers after aortic valve replacement: implications for future neuroprotective trials?”, *Stroke*, 35(4), pp.888-92.

130. Streitbürger D.P., Katrin Arelin K., Kratzsch J. et al (2012), “Validating Serum S100B and Neuron-Specific Enolase as Biomarkers for the Human Brain – A Combined Serum, Gene Expression and MRI Study”, *Plos One* 7(8), pp.1 – 8.
131. Sulter G., Steen C., Keyser J. (1999), “Use of the Barthel Index and Modified Rankin Scale in Acute Stroke Trials”, *Stroke.*;30, pp.1538-1541.
132. Sun Y., Lee S.H., Heng B.H., Chin V.S. (2013), “5-year survival and rehospitalization due to stroke recurrence among patients with hemorrhagic or ischemic strokes in Singapore”, *BMC Neurology*, 13:133, pp.1 – 8.
133. Toni D., Sacco R.L., Brainin M., Mohr J.P. (2011), “Classification of Ischemic Stroke”, Mohr J.P., *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, And Management*, 5th Edition, Elsevier Inc, chapter 20, pp.293-306.
134. Üstündag M., Orak M., Güloğlu C. et al (2011), “The Role of Serum Osteoprotegerin and S-100 Protein Levels in Patients with Acute Ischaemic Stroke: Determination of Stroke Subtype, Severity and Mortality”, *The Journal of International Medical Research*, 39, pp.780 – 789.
135. Vu Q.M., Le Q.B., Frossard E., Vlek L.G. (2014), Socio-economic and biophysical determinants of land degradation in Vietnam: An integrated causal analysis at the national level, *Land Use Policy* 36, pp.605– 617.
136. Weimar C., König I.R., Kraywinkel K. et al (2004), “Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models”, *Stroke*, 35(1), pp.158-62.
137. Whiteley W. (2008), “Blood Biomarkers in the Diagnosis of Ischemic Stroke: A Systematic Review”, *Stroke*, 39, pp.2902-2909.
138. WHO (2010), The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST), pp.12.

139. Wiesmann M., Missler U., Gottmann D. and Gehring S. (1998), "Plasma S-100b Protein Concentration in Healthy Adults Is Age- and Sex-Independent", *Clinical Chemistry*, 44(5), pp.1056-1058.
140. Williams G.R., Jiang J.G. (2000), "Development of an Ischemic Stroke Survival Score", *Stroke*;31, pp.2414-2420.
141. Wu Y.C., Zhao Y.B. (2004), "Correlation between serum level of neuron-specific enolase and long-term functional outcome after acute cerebral infarction, Prospective Stud", *Hong Kong Med J* , 10(4) pp.251- 254.
142. Wunderlich M., Ebert A. et al (1999), "Early Neurobehavioral Outcome After Stroke Is Related to Release of Neurobiochemical Biomarkers of Brain Damage", *Stroke , American Heart Association*, 30, pp.1190-1195.
143. Yáñez R.M., Sobrino T, Arias S et al (2011), "Early biomarkers of clinical-diffusion mismatch in acute ischemic stroke", *Stroke*, 42(10), pp.2813-8.
144. Yardan T., Erenler A., Baydin A. et al (2011), "Usefulness of S100B Protein in Neurological Disorders", *J Pak Med Assoc*, 61(3), pp.276-281.
145. Zaheer S., Beg M., Rizvi I. et al (2013), "Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke", *Ann Indian Acad Neurol*, 16(4), pp.504-508.
146. Zahuranec D.B., Hassan G. (2010), "Stroke and other vascular disorders", *Oxford American Handbook of Neurology*, Oxford University Press Inc., Chapter 5, pp.137-177.
147. Zimmer D., Weber D. (2010), "The Calcium-Dependent Interaction of S100B with its protein targets", *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, Volume 2010, pp.1-17.

PHỤ LỤC

Diễn giải Thang điểm Đột quỵ não của Viện Sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ (NIHSS)

Ia. Ý thức: (Level of Consciousness):

Kích thích bệnh nhân bằng cách gọi hay gõ nhẹ để xác định mức độ tỉnh táo. Đôi khi phải kích thích mạnh (cấu véo). Dù trở ngại như đang đặt nội khí quản, chấn thương miệng – khí quản hoặc băng kín miệng hay khác biệt về ngôn ngữ.

0- Tỉnh thức hoàn toàn và đáp ứng rõ ràng.

1- Không tỉnh thức, nhưng thức tỉnh khi có kích thích nhẹ (khi gọi, hoặc lay lắc), bệnh nhân trả lời chính xác, thực hiện y lệnh tốt.

2- Không tỉnh, thức dậy khó khăn, khi thức dậy cũng không hoàn toàn tỉnh táo, cần kích thích lặp đi lặp lại để duy trì chú ý, hoặc phải dùng kích thích mạnh và đau mới tạo được cử động.

3- Hôn mê, không đáp ứng với mọi kích thích và mất hết các phản xạ, hoặc đáp ứng bằng các phản xạ vận động hoặc thực vật.

Ib. Hỏi tháng và tuổi bệnh nhân: (Level of Consciousness - Questions)

Hỏi về tháng trong năm và hỏi tuổi bệnh nhân. Chỉ tính điểm cho câu trả lời đầu tiên. Nếu mới đầu bệnh nhân trả lời sai, rồi lại sửa lại đúng, thì vẫn tính điểm như là trả lời sai. Nếu có mất ngôn ngữ (aphasia), phải đánh giá câu trả lời với cân nhắc về rối loạn ngôn ngữ của bệnh nhân. Bệnh nhân mất ngôn ngữ và sững sờ không hiểu được câu hỏi thì cho điểm 2. Bệnh nhân không thể nói do nội khí quản hay loạn vận ngôn (dysarthria) nặng hoặc bất kỳ rối loạn nào không do mất ngôn ngữ (aphasia) thì cho điểm 1.

0- Trả lời đúng cả hai câu.

1- Trả lời chỉ đúng một câu.

2- Trả lời không đúng cả hai câu hỏi.

Ic. Yêu cầu mở/nhắm mắt + nắm chặt rồi thả bàn tay: (Level of Consciousness - Commands)

Yêu cầu bệnh nhân mở rồi nhắm mắt, sau đó nắm chặt rồi xoè bàn tay bên không bị liệt. Chỉ chấm điểm cho lần làm đầu tiên, nếu không thực hiện được thì làm ngay bước tiếp sau, không yêu cầu lặp lại. Nếu bệnh nhân bị mất ngôn ngữ và không thể làm theo y lệnh bằng lời, thì bác sỹ làm mẫu cho bệnh nhân bắt chước. Nếu bệnh nhân bị liệt, có cố gắng cử động làm theo y lệnh nhưng không thể nắm chặt tay được, thì vẫn chấm là bình thường.

0- Thực hiện đúng cả hai y lệnh.

1- Thực hiện đúng một y lệnh.

2- Thực hiện cả hai đều sai.

II. Nhìn phối hợp: (Best Gaze)

Quan sát vị trí nhãn cầu khi nghỉ, khám vận nhãn chỉ theo chiều ngang. Yêu cầu nhìn chủ ý sang bên, hoặc làm thao tác mắt đầu. Không chấm điểm cho các rối loạn vận nhãn theo chiều dọc, rung giật nhãn cầu. Nếu bệnh nhân có nhìn lệch phối hợp cả hai mắt sang bên, nhưng hết khi làm thao tác mắt đầu hay khi nhìn chủ ý, thì chấm điểm 1. Nếu liệt một dây vận nhãn đơn độc (dây III, IV hay VI), thì cũng điểm 1. Phải khám cả ở bệnh nhân bị mất ngôn ngữ, chấn thương mắt, mù từ trước hoặc có rối loạn thị lực hay thị trường (có thể dùng thao tác mắt đầu). Nếu bệnh nhân có trở ngại về quay mắt, ví dụ tật lác mắt, nhưng vẫn rời được khỏi đường giữa và cố gắng nhìn sang cả phía phải lẫn trái, thì vẫn coi là bình thường.

0- Bình thường.

1- Liệt vận nhãn một phần: vận nhãn bất thường ở một hay hai mắt, nhưng không có tình trạng nhìn phối hợp bắt buộc sang một bên, hay hiện tượng liệt vận nhãn hoàn toàn.

2- Lệch mắt cưỡng bức: Nhìn phối hợp bắt buộc sang một bên, hoặc liệt vận nhãn hoàn toàn dù làm nghiệm pháp mắt - đầu (oculocephalic maneuver) cũng không khắc phục được.

III. Thị trường: (Best Visual - Visual Fields)

Phải kiểm tra thị trường cả hai mắt. Thông thường bác sỹ yêu cầu bệnh nhân dùng từng mắt để đếm ngón tay ở bốn góc. Nếu bệnh nhân không thể trả lời bằng lời nói, thì xem đáp ứng với kích thích thị giác từng góc 1/4, hay bảo bệnh nhân ra hiệu chỉ rõ số các ngón tay nhìn thấy được. Mất một góc phần tư thì tính 1 điểm, mất toàn bộ nửa thị trường (góc trên + góc dưới) tính 2 điểm. Nếu mù do bản thân bệnh mắt hoặc bị khoét bỏ nhãn cầu, và thị trường ở mắt bên kia bình thường, thì phải coi là bình thường (0 điểm), chấm điểm 1, 2, hay 3 dựa vào thiếu hụt thị trường của mắt bên kia. Mù không do bệnh mắt tính 3 điểm.

0- Không có thiếu hụt thị trường.

1- Bán manh một phần: mất thị trường một phần ở cả hai mắt, bao gồm cả mất góc phần tư hay kiểu hình quạt.

2- Bán manh hoàn toàn: mất thị trường nhiều ở cả hai mắt, bao gồm cả bán manh đồng danh

3- Bán manh hai bên: mất thị trường cả hai bên và ở cả hai mắt, bao gồm cả mù vỏ não.

IV. Liệt mặt: (Facial Palsy)

Quan sát nét mặt và cử động mặt tự nhiên, sau đó yêu cầu co cơ mặt chú ý. Nếu bệnh nhân bị mất ngôn ngữ và không thể làm theo y lệnh thì bác sỹ phải làm mẫu để bệnh nhân bắt chước. Nếu không tỉnh táo hoặc không hợp tác, thì có thể dùng kích thích đau gây nhăn mặt.

0- Bình thường: không mất cân đối mặt.

1- Liệt rất nhẹ: mờ nếp mũi má, mất cân đối khi cười.

2- Liệt một phần: liệt hoàn toàn hoặc gần hoàn toàn phần dưới, nhưng phần trên còn co được.

3- Liệt hoàn toàn: liệt (không cử động) cả phần trên lẫn phần dưới mặt. Liệt hoàn toàn một hoặc cả hai bên.

V. Vận động của tay trái và phải: (Right/Left Motor Arm)

Bảo bệnh nhân duỗi thẳng hai tay (sấp bàn tay) 90 độ khi ngồi, hoặc 45 độ khi nằm ngửa. Cố giữ trong 10 giây, có thể bác sỹ phải đếm to từ 1 tới 10. Nếu có rối loạn ngôn ngữ thì bác sỹ phải làm mẫu cho bệnh nhân. Bác sỹ có thể nâng tay bệnh nhân tới vị trí khám rồi nhắc cố giữ. Nếu vận động hạn chế do bệnh lý xương khớp (không do đột quy não) thì cố gắng đánh giá sao cho loại bỏ yếu tố đó. Nếu bệnh nhân không tỉnh táo, thì ước lượng thông qua đáp ứng với kích thích đau. Vận động chủ ý thực hiện tốt 0 điểm, nếu có đáp ứng kiểu phản xạ (tư thế duỗi hay co khi kích thích) điểm 4. Người ta còn chấm điểm 9 (hoặc điểm X) nếu cụt chi hay cứng khớp vai. Nhưng nếu chỉ bị cụt chi một phần, thì vẫn chấm điểm như bình thường.

0- Không lệch: bệnh nhân giữ tay duỗi thẳng được 10 giây.

1- Lệch: bệnh nhân giữ tay duỗi thẳng không được 10 giây, tay dao động hoặc hạ thấp xuống, nhưng không chạm vào giường.

2- Có gắng sức chống trọng lực nhưng không giữ được, tay hạ thấp chạm giường nhưng vẫn còn ít sức chống lại trọng lực.

3- Không thể chống được trọng lực: bệnh nhân không giơ tay lên rời mặt giường được, nhưng vẫn có chút ít cơ. Nếu nâng tay bệnh nhân lên rồi thả, thì tay rơi ngay xuống.

4- Không nhúc nhích: không có bất kỳ sức cơ nào.

9- Không thể khám: chỉ chấm điểm này khi không có tay, hoặc tay bị cắt cụt, hoặc cứng khớp lan tỏa. Còn thay bằng điểm X.

VI. Vận động của chân phải và trái: (Right/Left Motor Leg)

Bệnh nhân nằm ngửa và chân duỗi thẳng, nâng tạo góc 30 độ, yêu cầu giữ vững trong 5 giây. Bác sỹ nên đếm to từ 1 tới 5 để bệnh nhân cố giữ chân cho đủ 5 giây. Nếu bệnh nhân không hợp tác bằng lời được, thì ra hiệu hoặc đặt chân ở tư thế chấm điểm. Nếu bệnh nhân không tỉnh thức, thì ước lượng

dựa vào đáp ứng với kích thích đau. Cử động chủ ý tốt chấm điểm 0. Nếu bệnh nhân có đáp ứng kiểu phản xạ (tư thế co hay duỗi) thì chấm điểm 4. Chỉ chấm điểm 9 chỉ khi không có chân hoặc cứng khớp háng. bệnh nhân có khớp giả hay cắt cụt chân một phần cũng vẫn phải khám để chấm.

0- Không lệch: bệnh nhân giữ chân duỗi thẳng được 5 giây.

1- Lệch: chân hạ thấp xuống lúc sắp hết 5 giây, không chạm giường, hoặc chân dao động.

2- Có sức cơ phần nào chống lại trọng lực: chân rơi chạm giường trong vòng 5 giây, nhưng vẫn có chút ít sức cơ chống trọng lực.

3- Không thể chống được trọng lực: Không thể đưa chân lên rời mặt giường được nhưng vẫn còn chút ít sức cơ chống trọng lực, nếu nâng chân bệnh nhân lên đúng tư thế khám rồi thả, thì chân rơi ngay xuống giường.

4- Không nhúc nhích: không có bất kỳ sức cơ nào..

9- Không thể khám: chỉ chấm điểm này khi không có chân hoặc cứng khớp lan tỏa. Còn thay bằng điểm X.

VII. Mất điều phối vận động: (ataxia)

Mục này nhằm tìm biểu hiện tổn thương tiểu não một bên, và cũng để phát hiện bất thường vận động do rối loạn chức năng vận động hay cảm giác. Bệnh nhân phải mở mắt nhìn, nếu có khiếm khuyết thị trường thì phải bảo đảm dùng được thị trường bên còn lành. Dùng thao tác ngón trở - mũi và gót – gối cả hai bên. Cần khám bên bình thường trước. Chỉ chấm điểm có mất điều phối vận động nếu mất điều hòa không liên quan tỷ lệ với độ liệt. bác sỹ có thể ra hiệu cho bệnh nhân làm. Nếu có loạn tầm (dysmetria) hay loạn phối hợp (dyssynergia) ở một chi thể thì chấm điểm 1, nếu ở cả tay và chân một bên thì điểm 2, nếu cả hai bên cũng điểm 2. Nếu hôn mê, hoặc liệt hoàn toàn cả tay lẫn chân, thì chấm điểm 9, có người chấm là X.

0- Không có: bệnh nhân thực hiện tốt cả thao tác trở - mũi lẫn gót - gối, cử động đều không giật cục và chính xác.

1- Có ở chỉ một chi thể (tay hoặc chân), bệnh nhân vẫn có thể thực hiện tốt được 1 thao tác.

2- Có ở hai chi thể: một bên cả tay lẫn chân, hoặc có ở cả hai bên.

VIII. Cảm giác: (Sensory)

Dùng kim để khám cảm giác ở cánh tay (không ở bàn tay) và đùi ở cả tứ chi, và mặt, hỏi bệnh nhân cảm nhận kích thích ra sao. Không nhất thiết phải nhắm mắt, hỏi xem cảm thấy nhọn hay tù, và so sánh hai bên xem cảm giác có đều nhau không. Chỉ tính điểm cho mất cảm giác do đột quy não gây nên (thường đó là mất cảm giác nửa người). Không tính điểm cho các loại mất cảm giác khác, ví dụ do viêm đa dây thần kinh. Nếu bệnh nhân không tỉnh thức, hoặc không thể giao tiếp bằng lời, hoặc bị chứng lãng quên nửa người, thì chấm điểm dựa vào đáp ứng không bằng lời của bệnh nhân, kiểu như nhăn mặt, hay rút chân tay lại khi kích thích. Nếu bệnh nhân có đáp ứng với kích thích, chấm điểm 0. Phải so sánh đáp ứng với kích thích ở bên phải với bên trái, nếu không đáp ứng với kích thích đau ở một bên, thì chấm điểm 2, bệnh nhân đột quy thân não gây mất cảm giác hai bên chấm điểm 2, hôn mê và không đáng ứng kích thích chấm điểm 2, liệt tứ chi và không đáp ứng cũng điểm 2.

0- Bình thường: không có mất cảm giác khi khám bằng kim.

1- Mất cảm giác từ nhẹ tới vừa: cảm thấy châm kim ít nhọn hơn hoặc không rõ châm kim, nhưng vẫn biết đụng chạm.

2- Mất cảm giác nặng hoặc hoàn toàn: bệnh nhân không nhận biết được là có vật chạm vào, bệnh nhân không đáp ứng với kích thích đau ở một bên.

IX. Loạn vận ngôn: (Dysarthria)

Yêu cầu bệnh nhân đọc và phát âm một danh sách chuẩn các từ trên tờ giấy. Nếu bệnh nhân không thể đọc do mất thị giác, bác sỹ có thể đọc và yêu cầu nhắc lại. Nếu bệnh nhân có mất ngôn ngữ nặng, thì chấm điểm dựa vào phát âm rõ rệt của bệnh nhân khi nói chuyện tự nhiên. Nếu bị chứng câm lặng hoặc hôn mê, hoặc đặt nội khí quản, thì chấm điểm 9 (không thể thử).

0- Phát âm bình thường: phát âm từng từ rõ ràng.

1- Loạn vận ngôn nhẹ tới trung bình: có rối loạn phát âm, bệnh nhân nói nhịu, có thể hiểu lời bệnh nhân nói nhưng hơi khó.

2- Nặng: nói nhịu đến mức không thể hiểu được trong khi không có rối loạn ngôn ngữ (dysphasia), hoặc câm lặng hay mất khả năng nói.

9- Không thể tính điểm: có nội khí quản hoặc trở ngại cơ học không nói được. Còn thay bằng điểm X.

X. Ngôn ngữ: (Best Language)

Bác sỹ yêu cầu bệnh nhân nhận biết một nhóm chuẩn các đồ vật, rồi đọc một loạt câu. bác sỹ có thể vừa khám thần kinh vừa tìm hiểu về khả năng ngôn ngữ của bệnh nhân. Đưa cho bệnh nhân một tờ giấy có liệt kê hình các đồ vật, và phải cho bệnh nhân có thời gian nhận biết. Chỉ tính điểm cho lần trả lời đầu tiên. Nếu ban đầu bệnh nhân nói sai, sau lại sửa đúng, thì vẫn chấm là sai. Sau đó đưa cho bệnh nhân một tờ giấy có ghi sẵn các câu. Yêu cầu bệnh nhân đọc ít nhất là ba câu. Chấm điểm dựa vào lần đọc đầu tiên. Nếu bệnh nhân đọc sai lần đầu, sau sửa lại đúng, thì vẫn chấm điểm là sai. Nếu bệnh nhân có mất thị giác, không nhận biết đồ vật và đọc bằng mắt được, thì bác sỹ phải: đặt đồ vật vào tay bệnh nhân và yêu cầu xác định, đánh giá khả năng nói tự nhiên và khả năng nhắc lại câu nói. Nếu bệnh nhân bị đặt nội khí quản, hay không thể nói, phải kiểm tra bằng viết.

0- Không mất ngôn ngữ: bệnh nhân có thể đọc tốt các câu và nói chính xác tên đồ vật vẽ trên tờ giấy.

1- Mất ngôn ngữ (aphasia) nhẹ tới trung bình: diễn đạt không trôi chảy nhưng vẫn diễn đạt được cơ bản ý kiến của mình. Giảm khả năng nói và/hoặc hiểu lời làm cho việc nói về các đồ vật khó khăn (có sai sót trong khi nói tên đồ vật, tìm kiếm từ thích hợp khi nói, bị chứng loạn dùng từ ngữ - paraphasias), nhưng bác sỹ vẫn dễ dàng đoán được bệnh nhân ý muốn nói gì.

2- Mất ngôn ngữ nặng: khó khăn khi đọc cũng như khi nói tên đồ vật, diễn đạt bằng những câu ngắn rời rạc. Bao gồm hoặc mất ngôn ngữ Broca hoặc Wernicke. Người khám phải hỏi đi hỏi lại và khó đoán được ý của bệnh nhân.

3- Câm lạng, mất ngôn ngữ toàn bộ.

XI. Chứng lạng quên một bên: (Neglect, extinction & inattention)

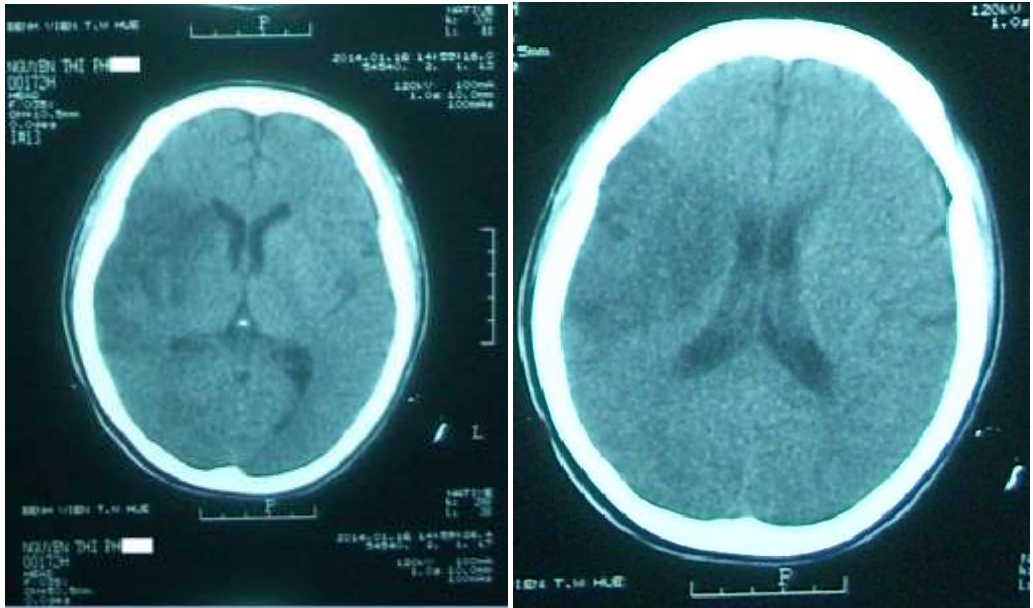
Tìm hiểu khả năng nhận biết kích thích cảm giác da và thị giác hai bên (phải và trái) cùng một lúc của bệnh nhân. Đưa một bức vẽ cho bệnh nhân và yêu cầu mô tả. Nhắc bệnh nhân nhìn chăm chú vào bức vẽ và nhận biết các nét đặc điểm của cả nửa bên phải và bên trái của bức tranh. Nhớ nhắc bệnh nhân cố nhìn bù lại bất kỳ một khiếm khuyết thị giác (mất thị trường nếu có). Nếu bệnh nhân không nhận biết được các phần của bức vẽ ở một bên, thì cần coi là bất thường. Sau đó bác sỹ kiểm tra khả năng nhận biết cảm giác sờ cùng lúc cả hai bên (bệnh nhân phải nhắm mắt). Nếu bệnh nhân không biết đến kích thích ở một bên cơ thể, thì phải coi là bất thường. Nếu bệnh nhân có mất thị lực nặng nề, nhưng kích thích ngoài da bình thường, thì chấm điểm 0. Nếu bệnh nhân bị mất ngôn ngữ và không thể mô tả bức vẽ, nhưng nhận biết được cả hai phía, thì chấm điểm 0.

0- Không lạng quên một bên: bệnh nhân có thể nhận biết kích thích ngoài da ở hai bên cơ thể (kích thích cùng một lúc), và có thể nhận biết hình ảnh cả bên phải và trái của bức tranh.

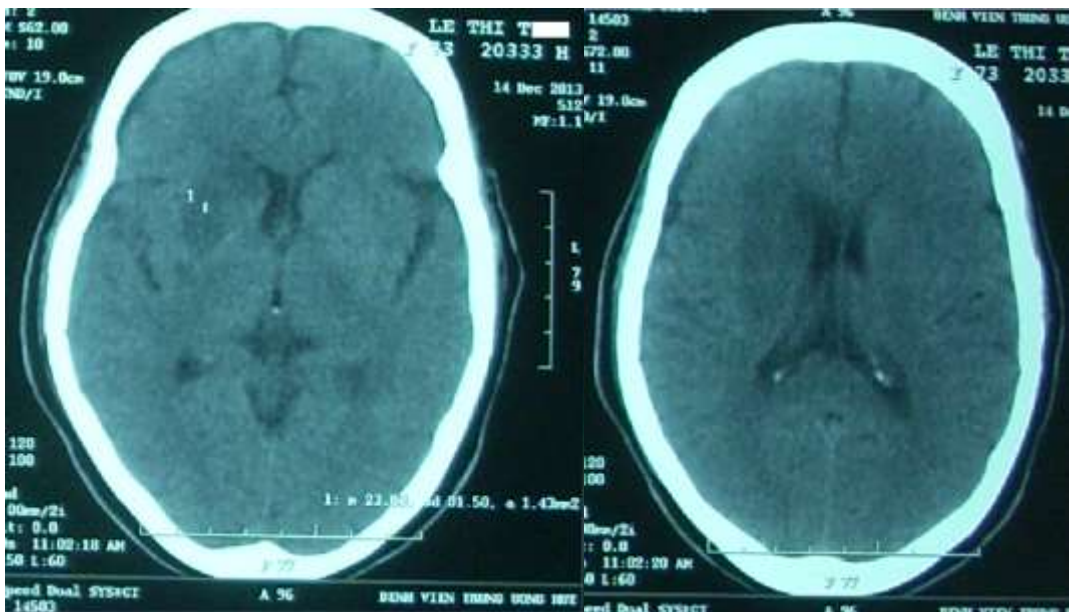
1- Lạng quên một phần: bệnh nhân chỉ nhận biết được hoặc kích thích da hoặc kích thích thị giác ở cả hai bên. Một trong hai loại kích thích hai bên đó vẫn còn nhận biết được.

2- Lạng quên hoàn toàn với cả hai loại kích thích (thị giác và ngoài da) ở một bên (phải hoặc trái), nếu kích thích cùng lúc cả hai bên.

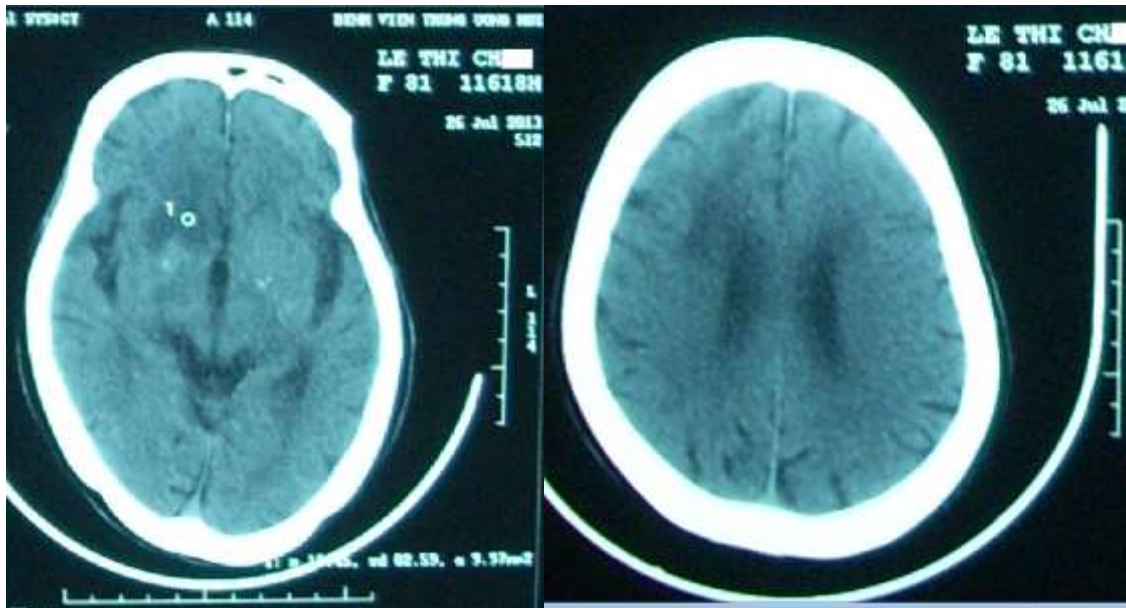
**MỘT SỐ HÌNH ẢNH CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH SỌ NÃO
BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO**



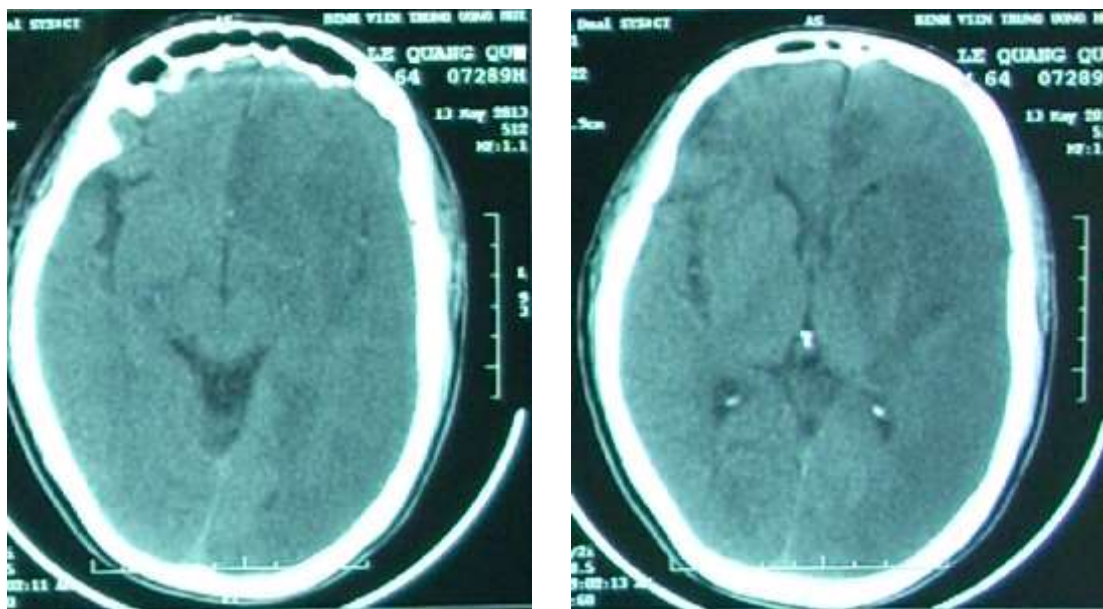
Hình 1. Nguyễn Thị Ph. 35 tuổi (số nhập viện: 1409791).



Hình 2. Lê Thị T. 73 tuổi (số nhập viện: 1400896).



Hình 3. Lê Thị Ch. 81 tuổi, (số nhập viện: 135665).



Hình 4. Lê Quang Qu. 64 tuổi (số nhập viện 1334047).

BẢNG THU THẬP SỐ LIỆU

(Nghiên cứu nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh ở bệnh nhân NMN giai đoạn cấp tại bệnh viện Trung ương Huế)

I. Phần hành chính:

- Họ tên bệnh nhân:.....
- Tuổi:.....
- Giới: Nam: Nữ :
- Địa chỉ:.....
- Nghề nghiệp:
- Ngày vào viện:.....giờ.... ngày.....tháng....năm 201
- Tai biến lúc :.....giờ.... ngày.....tháng....năm 201
- Ngày điều tra :.....giờ.... ngày.....tháng....năm 201
- Chuyên khoa: Xin về: Ngày...tháng...năm 201

II. Tiền sử:

- TBMMN (năm): Có: năm Không:
- THA (năm): Có: Không:
- Uống rượu: Có: g/ngày Không:
- ĐTĐ (năm): Có: năm Không:
- Hút thuốc lá: Có: gói.năm Không:
- Bệnh van tim : Có: Không:
- Bệnh tim mạch khác:
- Khác:

III. Lâm sàng:

- Nhiệt độ: °C, Mạch: lần/phút, Huyết áp : / mmHg
- Hiện tượng quay mắt đầu: Có: Không: Bên P: T:
- Liệt nửa người: P: T:
- Liệt mặt trung ương: P: T:
- Liệt mặt ngoại biên: P: T:
- Babinski(+): P: T:
- Nhức đầu: Có: Không:
- Rối loạn ý thức: Có: Không:
- Nôn: Có: Không:
- Dấu màng não: Có: Không:
- Rối loạn hô hấp: Có: Không:
- Thang điểm Glasgow:điểm (E: V: M:)
- Thang điểm NIHSS:.....điểm
- Thang điểm Barthel:.....điểm

IV. Cận lâm sàng:

1. Công thức máu:

Hồng cầu :	Hematocrit :
Hemoglobin :	Tiểu cầu :
Bạch cầu :	BCTT : Lympho :

2. Bilan lipid máu (mmol/l)

Cholesterol toàn phần:	Triglyceride :
HDL-Cholesterol:	LDL-Cholesterol :

3. Sinh hóa:

Ure :.....(mmol/l)	Creatinin:(μmol/l)
Na ⁺ :.....(mmol/l)	K ⁺ :.....(mmol/l)
Ca ⁺⁺ :.....(mmol/l)	
Glucose máu đói:(mmol/l)	HbA ₁ C:.....(%)
S100B:(ng/ml)	NSE:.....(ng/ml)

4. Điện tâm đồ:

5. Chụp cắt lớp vi tính:

- Vị trí.....
- Động mạch chi phối.....
- Thể tích tổn thương(cm³).....
- Khác:.....
- Kết luận:.....

6. Chụp cộng hưởng từ:

- Vị trí.....
- Động mạch chi phối.....
- Thể tích tổn thương (cm³)
- Khác:.....
- Kết luận:.....

Huế, ngày tháng năm 201
Người làm phiếu điều tra

Hoàng Trọng Hạnh

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO
TẠI KHOA HỒI SỨC CẤP CỨU BỆNH VIỆN TW HUẾ

STT	Mã NC	Họ và tên	Tuổi	Giới	Địa chỉ	Ngày vào viện	Số vào viện
1	1	Trần Đức Đ.	78	Nam	Quảng Trạch - Quảng Bình	4/4/2011	40809
2	2	Hoàng T.	70	Nam	Huỳnh Thúc Kháng-TP Huế	13/4/2011	43010
3	3	Lê Thị Th.	51	Nữ	Nguyễn Gia Thiều - TP Huế	18/4/2011	44245
4	4	Lê Thị Th.	70	Nữ	Quảng Ninh - Quảng Bình	20/4/2011	44694
5	5	Lê Văn S.	67	Nam	Phú Lộc - TT Huế	6/5/2011	42890
6	6	Quách Xuân H.	55	Nam	Quảng Trạch - Quảng Bình	16/5/2011	50604
7	7	Nguyễn Kh.	61	Nam	Phú Vang - TT Huế	16/5/2011	50619
8	8	Phan Thị G.	72	Nữ	Phú Vang - TT Huế	21/5/2011	51705
9	9	Nguyễn Thị T.	73	Nữ	Trường An - TP Huế	26/5/2011	52841
10	10	Hồ Văn S.	70	Nam	Phạm Hồng Thái - TP Huế	6/.6/2011	55353
11	11	Phạm Thị T.	63	Nữ	Chi Lăng - TP Huế	4/7/2011	61983
12	12	Hoàng Thị Tr.	83	Nữ	Buôn Mê Thuột	5/7/2011	62206
13	13	Nguyễn Thị L.	83	Nữ	Hương Thủy - TT Huế	8/7/2011	63137
14	14	Nguyễn Đức L.	75	Nam	Lộc Bồn - TT Huế	2/8/2011	69327
15	15	Đoàn Văn D.	43	Nam	Đông Hà - Quảng Trị	8/7/2011	63143
16	16	Phan Thanh D.	50	Nam	Quảng Điền - TT Huế	18/7/2011	65581
17	17	Nguyễn Ngọc M.	59	Nam	Khe Sanh - Quảng Trị	15/8/2011	72597
18	18	Đoàn Thị S.	81	Nữ	An Dương Vương - TP Huế	19/9/2011	80946
19	19	Lê Quang Tr.	32	Nam	Phong Điền - TT Huế	27/9/2011	82584
20	20	Hà Thị M.	76	Nữ	Hương Trà - TT Huế	7/10/2011	85162
21	21	Lê Thị Nh.	86	Nữ	Phan Chu Trinh - TP Huế	8/10/2011	85269

22	22	Nguyễn Thị C.	82	Nữ	Đặng Văn Ngữ - TP Huế	26/10/2011	89544
23	23	Hoàng Thị Th.	60	Nữ	Lệ Thủy - Quảng Bình	15/11/2011	94162
24	24	Ngô Thị Tố Th.	65	Nữ	Vĩnh Linh - Quảng Trị	18/11/2011	94859
25	25	Trần Hữu Th.	64	Nam	Vĩnh Linh - Quảng Trị	17/11/2011	94638
26	26	Trần U.	84	Nam	Hương Trà - TT Huế	22/11/2011	65073
27	27	Nguyễn Nh.	80	Nam	Phú Hiệp - TP Huế	12/12/2011	99585
28	28	Lê T.	74	Nam	Phú Lộc - TT Huế	10/12/2011	99504
29	29	Tôn Thất L.	68	Nam	Phú Hậu - TP Huế	19/12/2011	101467
30	30	Trần Thanh V.	50	Nam	Quảng Điền - TT Huế	24/12/2011	102484
31	31	Phạm D.	87	Nam	Phong Điền - TT Huế	28/12/2011	103356
32	32	Nguyễn Đình Ch.	70	Nam	Kỳ Anh - Hà Tĩnh	4/1/2012	104513
33	33	Nguyễn Thị V.	66	Nữ	Phú Vang - TT Huế	26/1/2012	108273
34	34	Trần Văn L.	84	Nam	Đặng Huy Trứ - TP Huế	2/2/2012	109984
35	35	La Văn Nh.	82	Nam	Phan Đình Phùng - TP Huế	2/2/2012	108239
36	36	Trần Văn T.	44	Nam	Núi Thành - Quảng Nam	18/2/2012	111240
37	37	Văn Thị S.	71	Nữ	Hương Thủy - TT Huế	19/2/2012	114199
38	38	Phạm Thị Th.	43	Nữ	Quảng Điền - TT Huế	6/3/2012	118176
39	39	Phạm Văn B.	55	Nam	Phú Vang - TT Huế	26/03/2012	123175
40	40	Lê Văn L.	55	Nam	Vĩnh Linh - Quảng Trị	11/4/2012	127149
41	41	Nguyễn Vinh H.	84	Nam	Đồng Hới - Quảng Bình	2/5/2012	132047
42	42	Phạm Ngọc K.	45	Nam	Nghĩa Hành - Quảng Ngãi	20/5/2012	136275
43	43	Nguyễn Văn L.	48	Nam	Bố Trạch - Quảng Bình	20/5/2012	136304
44	44	Trương Văn H.	72	Nam	Hướng Hóa - Quảng Trị	31/5/2012	139364
45	45	Hồ Thị T.	85	Nữ	Phong Điền - TT Huế	17/6/2012	143394
46	46	Trần Đức C.	70	Nam	Thành phố Huế	13/7/2012	150574
47	47	Phan Đức Ng.	55	Nam	Tuyên Hóa - Quảng Bình	28/7/2012	154445

48	48	Trần Thị	L.	61	Nữ	Vĩnh Linh - Quảng Trị	1/8/2012	154834
49	49	Nguyễn	Ch.	90	Nam	Phong Điền - TT Huế	9/8/2012	157603
50	50	Huỳnh Thị	G.	71	Nữ	Phú Bài – TT Huế	30/11/2012	188107
51	51	Nguyễn Thị	L.	82	Nữ	TP Huế	18/10/2012	176150
52	52	Hồ	L.	55	Nam	Phú Vang – TT Huế	3/12/2012	188705
53	53	Đình	Tr.	49	Nam	Triệu Phong - Quảng Trị	22/8/2012	161097
54	54	Trần Văn	L.	50	Nam	Quảng Ninh - Quảng Bình	24/11/2012	186479
55	55	Trần	Th.	90	Nam	Phú Vang - TT Huế	13/1/2013	1302960
56	56	Trương Ngọc	H.	79	Nam	Xuân Phú - TP Huế	15/1/2013	1303501
57	57	Lê Văn	T.	56	Nam	Thành phố Huế	23/1/2013	1305405
58	58	Phan Trọng	Th.	59	Nam	Hương Trà- TT Huế	23/1/2013	1305625
59	59	Lê Thị	Th.	88	Nữ	Thị xã Quảng Trị-Quảng Trị	24/1/2013	1305841
60	60	Lê Văn	S.	76	Nam	Phú Lộc - TT Huế	28/1/2013	1306697
61	61	Phạm Thị	L.	79	Nữ	Trường An - TP Huế	22/4/2013	1328369
62	62	Trần Đình	D.	72	Nam	Quảng Điền - TT Huế	3/5/2013	1331417
63	63	Lê Quang	Q.	64	Nam	Thuận Lộc - TP Huế	13/5/2013	1334047
64	64	Trần Đại	B.	77	Nam	Hương Trà - TT Huế	21/5/2013	1336292
65	65	Trịnh Thị	Nh.	78	Nữ	Hương Sơ - TP Huế	23/5/2013	1337205
66	66	Nguyễn Văn	Th.	89	Nam	An Cựu, TP Huế	24/07/2013	1356120
67	67	Phạm Văn	Ch.	51	Nam	Cam Lộ - Quảng Trị	30/7/2013	1359634
68	68	Nguyễn Thị	L.	69	Nữ	Đồng Hới - Quảng Bình	5/8/2013	1359296
69	69	Nguyễn Văn	V.	64	Nam	Phú Lộc - TT Huế	9/8/2013	1361605
70	70	Trần Đình	Th.	77	Nam	Quảng Trạch - Quảng Bình	10/08/2013	136495
71	71	Trần Thị Thu	L.	56	Nữ	Hương Hóa - Quảng Trị	17/09/2013	1373072
72	72	Nguyễn Văn	N.	75	Nam	Thủy Xuân - TP Huế	20/09/2013	1374109
73	73	Nguyễn Thị	V.	59	Nữ	Tuyên Hóa - Quảng Bình	18/11/2013	1392694

74	74	Trần Thanh Th.	70	Nam	Phú Lộc - TT Huế	28/11/2013	1396186
75	75	Trương Thị H.	83	Nữ	Hải Lăng - Quảng Trị	20/12/2013	1402727
76	76	Huỳnh Thị H.	49	Nữ	Hương Sơ - TP Huế	22/12/2013	1402859
77	77	Hoàng Thị Ch.	82	Nữ	Phong Điền - TT Huế	2/1/2014	1405967
78	78	Bùi Đình Th.	66	Nam	Gio Linh - Quảng Trị	13/1/2014	1409002
79	79	Đặng Đ.	54	Nam	TP Huế	14/1/2014	1409152
80	80	Phan Thị L.	83	Nữ	Hương Trà - TT Huế	5/02/2014	1414120

Huế, ngày 28 tháng 03 năm 2014

Xác nhận của Bệnh viện

Nghiên cứu sinh

Hoàng Trọng Hanh

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO
TẠI KHOA NỘI TIM MẠCH BỆNH VIỆN TW HUẾ

STT	Mã NC	Họ và tên	Tuổi	Giới	Địa chỉ	Ngày v/v	Số v/v
1	81	Nguyễn Lâm Th.	53	Nam	Bồ Trạch - Quảng Bình	25/4/2013	1329418
2	82	Trần Thị Qu.	89	Nữ	Triệu Phong - Quảng Trị	13/5/2013	1334081
3	83	Đậu Đức Th.	56	Nam	Quảng Trạch - Quảng Bình	20/5/2013	1336098
4	84	Lê Thị Ch.	81	Nữ	Phong Điền - TT Huế	26/7/2013	1356665
5	85	Đặng Thị Ng.	76	Nữ	Quảng Ninh - Quảng Bình	13/08/2013	1362124
6	86	Nguyễn Thị K.	73	Nữ	Phú Vang - TT Huế	14/08/2013	1362591
7	87	Nguyễn G.	81	Nam	Phú Lộc - TT Huế	09/09/2013	1370430
8	88	Đặng Quang Đ.	73	Nam	Phong Điền - TT Huế	07/09/2013	1369930
9	89	Lê Tấn H.	60	Nam	Hương Trà - TT Huế	11/9/2013	1371245
10	90	Lê Thị L.	65	Nữ	Phú Lộc - TT Huế	17/09/2013	1373219
11	91	La Thị Th.	58	Nữ	Phú Lộc - TT Huế	21/09/2013	1374310
12	92	Trần H.	67	Nam	Lê Thủy - Quảng Bình	13/12/13	1400728
13	93	Lê Thị T.	73	Nữ	Hương Trà - TT Huế	14/12/13	1400896
14	94	Nguyễn Thị Th.	71	Nữ	Vĩnh Linh - Quảng Trị	20/12/13	1402611
15	95	Trần Thị H.	75	Nữ	Tuyên Hóa - Quảng Bình	27/12/2013	1404523
16	96	Đặng Thị M.	70	Nữ	Hải Lăng - Quảng Trị	11/1/2014	1408511
17	97	Ngô Thị Đ.	78	Nữ	Hương Thủy - TT Huế	16/1/2014	1409744
18	98	Nguyễn Thị Ph.	35	Nữ	Quảng Trạch - Quảng Bình	16/1/2014	1409791

Huế, ngày 28 tháng 03 năm 2014

Xác nhận của Bệnh viện

Nghiên cứu sinh

Hoàng Trọng Hanh

DANH SÁCH NHÓM CHÚNG

STT	Mã NC	Họ và tên	Tuổi	Giới	Địa chỉ	Ngày v/v
1	99	Hoàng Thị Nh.	35	Nữ	Hải Trạch-Bố Trạch-Quảng Bình	7/11/2012
2	100	Lê Thị B.	56	Nữ	Đông Hà-Quảng Trị	7/11/2012
3	101	Hồ D.	50	Nam	Quảng Công-Quảng Điền-TT Huế	7/11/2012
4	102	Nguyễn Thị Th.	52	Nữ	Đồng Sơn-Đồng Hới-Quảng Bình	7/11/2012
5	103	Nguyễn Văn Th.	50	Nam	Sơn Thủy-Lệ Thủy-Quảng Bình	7/11/2012
6	104	Võ Thị Th.	50	Nữ	Bình Chánh-Bình Sơn-Quảng Ngãi	8/11/2012
7	105	Trần Thị L.	65	Nữ	Giao Linh-Quảng Trị	8/11/2012
8	106	Lê Thị H.	50	Nữ	Đông Hà-Quảng Trị	8/11/2012
9	107	Trương Văn M.	78	Nam	Quảng Ninh-Quảng Bình	8/11/2012
10	108	Hoàng Văn H.	54	Nam	Quảng Trị-Quảng Trị	8/11/2012
11	109	Nguyễn Văn V.	53	Nam	Quảng Ninh-Quảng Bình	12/11/2012
12	110	Võ Thị L.	50	Nữ	Vĩnh Linh-Quảng Trị	12/11/2012
13	111	Trương Thị H.	42	Nữ	Quảng Trạch-Quảng Bình	12/11/2012
14	112	Hoàng Thị M.	67	Nữ	Lê Huân-Thuận Hòa-TP Huế	12/11/2012
15	113	Đặng Thị K.	60	Nữ	Hải Lăng-Quảng Trị	12/11/2012
16	114	Võ Minh Ph.	58	Nam	Hải Lăng-Quảng Trị	14/11/2012
17	115	Phan Thị Th.	61	Nữ	Sơn Tịnh-Quảng Ngãi	14/11/2012
18	116	Đỗ Thành Nh.	60	Nam	Bình Điền-Hương Trà	14/11/2012
19	117	Hoàng Việt S.	61	Nam	Đông Hà-Quảng Trị	14/11/2012
20	118	Bạch Thị H.	56	Nữ	Phú Mỹ-Phú Vang-TT Huế	14/11/2012
21	119	Trần Thị Th.	53	Nữ	Quảng Nghĩa-Quảng Ngãi	14/11/2012
22	120	Võ Thị L.	62	Nữ	Lao Bảo-Quảng Trị	14/11/2012

23	121	Nguyễn Thị	Y.	54	Nữ	Đông Hà-Quảng Trị	14/11/2012
24	122	Hoàng Công	Đ.	54	Nam	Quảng Trị-Quảng Trị	14/11/2012
25	123	Võ Thị	C.	58	Nữ	Nghĩa Thuận-Tur Nghĩa-Quảng Ngãi	14/11/2012
26	124	Võ Văn	Y.	80	Nam	Hải Lăng-Quảng Trị	22/11/2012
27	125	Võ	Kh.	63	Nam	Thủy Lương-Hương Thủy-TT Huế	22/11/2012
28	126	Võ Tiến	D.	54	Nam	Vĩnh Ninh-TT Huế	22/11/2012
29	127	Trần Văn	Th.	69	Nam	Đông Hà-Quảng Trị	22/11/2012
30	128	Nguyễn Đăng	H.	86	Nam	Phú Nhuận-TT Huế	22/11/2012
31	129	Lâm Công	Ch.	60	Nam	Đông Hà-Quảng Trị	22/11/2012
32	130	Nguyễn Thị	G.	61	Nữ	Thủy Vân-Hương Thủy-TT Huế	22/11/2012
33	131	Mai Quyết	Ch.	53	Nam	Phú Nhuận-TP Huế	22/11/2012
34	132	Trương Thị	D.	76	Nữ	Đông Hà - Quảng Trị	22/11/2012
35	133	Trần Văn	M.	58	Nam	Phong Hòa-Phong Điền-TT Huế	22/11/2012
36	134	Huỳnh Thị	S.	65	Nữ	Đông Hà-Quảng Trị	3/11/2012
37	135	La Phúc	T.	84	Nam	Thuận Hòa-TP.Huế	30/11/2012
38	136	Huỳnh Thị	G.	82	Nữ	Đông Hà-Quảng Trị	30/11/2012
39	137	Nguyễn Thị	V.	80	Nữ	Vinh Thái-Phú Vang-TT Huế	30/11/2012
40	138	Dương Quang	Ph.	60	Nam	Lăng Cô-Phú Lộc- TT Huế	30/11/2012
41	139	Nguyễn Thị	S.	73	Nữ	Phong Hòa-Phong Điền-TT Huế	30/11/2012
42	140	Lê Thị	Ph.	68	Nữ	Thủy Xuân-Thừa Thiên Huế	30/11/2012
43	141	Lê Thị	H.	72	Nữ	Triệu Phong-Quảng Trị	30/11/2012
44	142	Võ	M.	82	Nam	Nghĩa Hành-Quảng Ngãi	30/11/2012
45	143	Nguyễn Thị	Th.	62	Nữ	Đông Hà-Quảng Trị	3/12/2012
46	144	Hoàng Minh	Th.	67	Nam	Thuận Hòa-TP.Huế	3/12/2012
47	145	Huỳnh Thị	Đ.	80	Nữ	Thủy Biều-TP.Huế	3/12/2012
48	146	Nguyễn Văn	L.	73	Nam	Phú Hậu-TP.Huế	3/12/2012

49	147	Nguyễn Thị Vinh	L.	50	Nữ	Lịch Đới-TP.Huế	3/12/2012
50	148	Thái Thị Lệ	H.	48	Nữ	Hương Long-TP.Huế	3/12/2012
51	149	Huỳnh Thị	X.	77	Nữ	Phú Vang-TT Huế	3/12/2012
52	150	Đặng Văn	Th.	57	Nam	Quảng Trạch-Quảng Bình	3/12/2012
53	151	Đình Văn	L.	60	Nam	Hương Sơ-TP.Huế	3/12/2012
54	152	Nguyễn	Q.	73	Nam	An Cựu-TP.Huế	3/12/2012
55	153	Nguyễn Thị	H.	71	Nữ	Phú Bình-TP.Huế	3/12/2012
56	154	Nguyễn Tiến	Th.	60	Nam	Lệ Thủy-Quảng Bình	5/12/2012
57	155	Nguyễn Thị	Th.	69	Nữ	Quảng Trị-Quảng Trị	5/12/2012
58	156	Cao	Th.	81	Nam	Hương Phong-Hương Trà	5/12/2012
59	157	Nguyễn Thanh	Ch.	65	Nam	Lệ Thủy-Quảng Bình	5/12/2012
60	158	Võ Văn	Đ.	57	Nam	Hải Lăng-Quảng Trị	5/12/2012
61	159	Phạm Thị	H.	73	Nữ	Thủy Phương-Hương Thủy-TT Huế	5/12/2012
62	160	Đào	Đ.	55	Nam	Đồng Hới-Quảng Bình	5/12/2012
63	161	Lê Thị	D.	65	Nữ	Vinh An-Phú Vang-TT Huế	5/12/2012
64	162	Phạm Thị	Th.	82	Nữ	Hương Trà - TTHuế	10/1/2013
65	163	Trần Hữu	Ph.	59	Nam	Phong Điền-TT Huế	10/1/2013
66	164	Nguyễn Thị Thanh	B.	68	Nữ	Sơn Tịnh-Quảng Ngãi	10/1/2013
67	165	Hà Thị	M.	60	Nữ	Lệ Thủy-Quảng Bình	10/1/2013
68	166	Hoàng Thị	Th.	71	Nữ	Cam Lộ-Quảng Trị	10/1/2013
69	167	Hoàng Ngọc	L.	76	Nam	Hương Hòa - Quảng Trị	10/1/2013
70	168	Nguyễn Thị	Th.	67	Nữ	Thị trấn Chi Rê - Gia Lai	10/1/2013
71	169	Nguyễn Văn	V.	75	Nam	Tây Lộc - TT Huế	10/1/2013
72	170	Nguyễn Thị	H.	58	Nữ	Tư Nghĩa - Quảng Ngãi	10/1/2013
73	171	Phan Thị	C.	67	Nữ	Quảng Điền - TT Huế	10/1/2013
74	172	Lê Thị	C.	74	Nữ	Tây Lộc - TT Huế	10/1/2013

75	173	Phạm Ngọc	K.	50	Nam	TP Vinh - Nghệ An	8/10/2013
76	174	Võ Xuân	H.	47	Nam	Vĩnh Linh-Quảng Trị	8/10/2013
77	175	Đoàn Kim	Th.	47	Nam	Lệ Thủy-Quảng Bình	8/10/2013
78	176	Lê Văn	N.	41	Nam	Quảng Trạch-Quảng Bình	8/10/2013
79	177	Đoàn Ngọc	D.	48	Nam	Triệu Phong-Quảng Trị	8/10/2013
80	178	Nguyễn	Ph.	57	Nam	Phú Lộc- TT Huế	8/10/2013
81	179	Nguyễn Văn	D.	42	Nam	Quảng Trị-Quảng Trị	8/10/2013
82	180	Thới Hồng	Ph.	67	Nam	Bình Sơn-Quảng Ngãi	14/10/2013
83	181	Nguyễn	V.	63	Nam	Sơn Tịnh-Quảng Ngãi	14/10/2013
84	182	Lê	Kh.	61	Nam	Triệu Phong-Quảng Trị	14/10/2013
85	183	Hoàng Quang	D.	63	Nam	Lệ Thủy-Quảng Bình	14/10/2013
86	184	Trương Công	L.	68	Nam	Phú Vang-TT Huế	14/10/2013
87	185	Nguyễn	Th.	70	Nam	Hướng Hóa Quảng Trị	27/10/2013
88	186	Nguyễn	V.	80	Nam	Phú Vang-TT Huế	27/10/2013
89	187	Nguyễn Văn	S.	86	Nam	Hướng Hóa Quảng Trị	6/11/2013
90	188	Trần Việt	S.	83	Nam	Phú Hội-TT Huế	6/11/2013
91	189	Nguyễn	Nh.	83	Nam	Phú Lộc- TT Huế	9/11/2013
92	190	Đặng	H.	85	Nam	Quảng Trị-Quảng Trị	9/11/2013
93	191	Lê Văn	Kh.	87	Nam	Quảng Trạch-Quảng Bình	9/11/2013
94	192	Bùi	L.	75	Nam	Tư Nghĩa - Quảng Ngãi	9/11/2013
95	193	Nguyễn Văn	T.	88	Nam	Hương trà - TTHuế	14/11/2013
96	194	Lê	Th.	88	Nam	Hải Lăng-Quảng Trị	14/11/2013
97	195	Lê Đình	S.	84	Nam	Quảng Điền - TT Huế	14/11/2013
98	196	Trương Vĩnh	Đ.	78	Nam	Quảng Ninh-Quảng Bình	14/11/2013
99	197	Trần	S.	86	Nam	Quảng Trạch-Quảng Bình	15/11/2013
100	198	Lê Đình	H.	33	Nam	Hương Thủy- TT Huế	15/11/2013

101	199	Nguyễn Thị	X.	85	Nữ	Quảng Trạch-Quảng Bình	19/11/2013
102	200	Hoàng Thị	C.	86	Nữ	Đồng Hới-Quảng Bình	19/11/2013
103	201	Hoàng Thị	D.	84	Nữ	Đồng Hới-Quảng Bình	19/11/2013
104	202	Nguyễn Thị	S.	86	Nữ	Hải Lăng-Quảng Trị	19/11/2013
105	203	Nguyễn Đình	L.	88	Nam	Hải Lăng-Quảng Trị	19/11/2013
106	204	Bùi	M.	75	Nam	Phong Điền-TT Huế	19/11/2013
107	205	Lê Đình	C.	73	Nam	Hương trà - TTHuế	19/11/2013
108	206	Trần	L.	71	Nam	Phú Vang-TT Huế	19/11/2013
109	207	Võ Đăng	D.	75	Nam	Hải Lăng-Quảng Trị	19/11/2013
110	208	Lê Thị	H.	86	Nữ	Triệu Phong-Quảng Trị	26/11/2013
111	209	Nguyễn Thị	Th.	87	Nữ	Quảng Điền - TT Huế	26/11/2013
112	210	Nguyễn Thị	D.	86	Nữ	Quảng Điền - TT Huế	26/11/2013

Huế, ngày 05 tháng 04 năm 2014

Xác nhận của Bệnh viện

Nghiên cứu sinh

Hoàng Trọng Hanh