

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

NGUYỄN THÀNH CÔNG

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ COPEPTIN
HUYẾT THANH TRONG TIỀN LƯỢNG BỆNH NHÂN
TAI BIẾN MẠCH MÁU NÃO GIAI ĐOẠN CẤP

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Huế - 2019

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

NGUYỄN THÀNH CÔNG

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ COPEPTIN
HUYẾT THANH TRONG TIỀN LƯỢNG BỆNH NHÂN
TAI BIẾN MẠCH MÁU NÃO GIAI ĐOẠN CẤP

CHUYÊN NGÀNH: NỘI TIM MẠCH
MÃ SỐ: 62 72 01 41

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn: PGS.TS. Lê Thị Bích Thuận
PGS.TS. Lê Chuyên

Huế - 2019

Lời Cảm Ơn

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

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

Ban Đào Tạo – 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 Nội Tim mạch, khoa Nội tổng hợp – Nội tiết, khoa Hô hấp tích cực, khoa Chẩn đoán Hình ảnh, Đơn vị xét nghiệm Trung tâm Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, Ban Chủ nhiệm Bộ môn Sinh lý bệnh Miễn Dịch Đại học Y Dược Huế, đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi được thực hiện luận án này.

Thầy GS.TS. Hoàng Khánh, nguyên Trưởng phòng Đào tạo Sau Đại học, Trường Đại học Y Dược Huế, là người đã định hướng con đường nghiên cứu khoa học của tôi.

Cô PGS.TS. Lê Thị Bích Thuận, Trưởng khoa Nội Tim mạch Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, cán bộ giảng Bộ môn Nội - 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.

Thầy PGS.TS. Lê Chuyễn, Phó Trường Bộ môn Dược Lý - Trường Đại học Y Dược Huế, Phó trưởng Phòng Kế hoạch Tổng hợp, Khoa Nội Tổng hợp – Nội tiết Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, là người trực tiếp hướng dẫn và tận tình chỉ bảo và dành nhiều công sức giúp tôi hoàn thành luận án này.

Thầy GS.TS. Huỳnh Văn Minh, Chủ tịch Phân hội Tăng huyết áp Việt Nam, Giám đốc Trung tâm Tim mạch - Bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế, nguyên Trưởng Bộ môn Nội - Trường Đại học Y Dược Huế, đã luôn quan tâm giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi trong quá trình học tập và nghiên cứu của tôi.



Thầy PGS.TS. Trần Văn Huy, Trưởng Bộ môn Nội - Trường Đại học Y Dược Huế, Giám đốc Trung tâm Nội soi Tiêu hóa - Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, Phó chủ tịch Hội Khoa học Tiêu hóa Việt Nam, đã giúp đỡ và tạo điều kiện tốt nhất cho tôi để hoàn thành công tác học tập và nghiên cứu.

Thầy GS.TS. Nguyễn Hải Thủy, Trưởng khoa Nội Tổng hợp Nội tiết - Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, Phó chủ tịch Hội Nội tiết và Đái tháo đường Việt Nam, cán bộ giảng Bộ môn Nội - Trường Đại học Y Dược Huế, đã giúp đỡ và tạo điều kiện thuận lợi trong quá trình học tập và nghiên cứu của tôi.

Cô PGS.TS. Phan Thị Minh Phương, Trưởng Bộ môn Sinh Lý Bệnh Miễn Dịch - Trường Đại học Y Dược Huế, Trưởng khoa Miễn Dịch, Phó trưởng Đơn vị Xét nghiệm Trung Tâm - Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, đã giúp đỡ và tạo điều kiện tốt nhất trong quá trình nghiên cứu của tôi.

Thầy TS. Nguyễn Văn Hòa, Phó trưởng Khoa Y tế Công cộng - Trường Đại học Y Dược Huế, người đã tận tình hướng dẫn và giúp đỡ trong công việc hoàn thành số liệu của luận án.

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

Thư viện Trường Đại học Y Dược Huế, đã tạo điều kiện trong việc tìm kiếm thông tin, tài liệu cho luận án.

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.

Một phần không nhỏ của thành công luận án là sự giúp đỡ, động viên của Cha, Mẹ, Vợ, hai con, anh chị em, 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 lòng biết ơn vô hạn.

Huế, ngày tháng năm 2019
Nguyễn Thành Công

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 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

Nguyễn Thành Công

BẢNG CHỮ VIẾT TẮT

Ký hiệu	Tiếng Việt	Tiếng Anh
ADH	Hormon chống bài niệu	Antidiuretic hormone
AUC	Diện tích dưới đường cong	Area Under the Curve
AVP	Arginine vasopressin	Arginine vasopressin
CT	Cholesterol toàn phần	Total cholesterol
CI	Khoảng tin cậy	Confidence Interval
CNCLVT	Chụp não cắt lớp vi tính	Brain computed Tomography
CS	Cộng sự	
ĐTĐ	Đái Tháo Đường	
HA	Huyết áp	
HATT	Huyết áp tâm thu	
HATTr	Huyết áp tâm trương	
HDL-C	Cholesterol lipoprotein mật độ cao	High-density lipoprotein cholesterol
hs-cTnT	Troponin - T cơ tim siêu nhạy	highly sensitive cardiac troponin T
IQR	Tứ phân vị	Interquartile range
KTC	Khoảng tin cậy	
LDL- C	Cholesterol lipoprotein mật độ thấp	low-density lipoprotein cholesterol
mRS	Thang điểm Rankin sửa đổi	Modified Rankin score
NIHSS	Thang điểm đột quỵ của Viện sức khỏe Hoa Kỳ	National Institutes of Health Stroke Scale
NKCC	Đồng vận chuyển Natri, Kali, Clo	Na-K-Cl cotransporter
NMDA		N-methyl-D-aspartate
NMN	Nhồi máu não	

OR	Tỷ số nguy cơ	Odd ratio
R	Hệ số tương quan R	Coefficient of correlation
ROC	Đường cong ROC	Receiver operating Characteristic curve
SD	Độ lệch chuẩn	Standard Deviation
Se	Độ nhạy	Sensitivity
Sp	Độ đặc hiệu	Specificity
TBMMN	Tai biến mạch máu não	
THA	Tăng huyết áp	
TG		Triglyceride
XHN	Xuất huyết não	

MỤC LỤC

	Trang
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	5
1.1. Sinh lý bệnh tai biến mạch máu não	5
1.2. Các yếu tố tiên lượng	9
1.3. Copeptin chất chỉ điểm sinh học trong tai biến mạch máu não	17
1.4. Các nghiên cứu về copeptin trong và ngoài nước.....	31
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.1. Đối tượng nghiên cứu	37
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	38
2.3. Phương pháp xử lý số liệu.....	57
2.4. Đạo đức trong nghiên cứu.....	61
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	63
3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu	63
3.2. Nồng độ copeptin huyết thanh ở đối tượng nghiên cứu	66
3.3. Giá trị tiên lượng của copeptin ở bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp và mối tương quan của copeptin với các yếu tố tiên lượng khác	71
Chương 4. BÀN LUẬN	99
4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu	99
4.2. Nồng độ copeptin huyết thanh ở đối tượng nghiên cứu	106
4.3. Giá trị tiên lượng của copeptin ở bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp.....	113
4.4. Tương quan giữa copeptin với thể tích tổn thương não, thang điểm NIHSS, thang điểm Glasgow, hs-CRP, fibrinogen, glucose máu, bạch cầu	127
KẾT LUẬN	134
KIẾN NGHỊ	134
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC CÓ LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 2.1.	Phân loại tăng huyết áp	41
Bảng 2.2.	Thang điểm Glasgow	42
Bảng 2.3.	Thang điểm đột quỵ của Viện sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ (NIHSS)....	43
Bảng 2.4.	Kết quả chuẩn vàng và xét nghiệm	60
Bảng 2.5.	Diễn giải ý nghĩa của diện tích dưới đường biểu diễn ROC (AUC)..	60
Bảng 3.1.	Đặc điểm của nhóm nhồi máu não so với nhóm chứng	63
Bảng 3.2.	Đặc điểm của nhóm xuất huyết não so với nhóm chứng.....	64
Bảng 3.3.	Các yếu tố nguy cơ ở nhóm bệnh.....	65
Bảng 3.4.	Mức độ lâm sàng qua thang điểm NIHSS vào viện và bảy ngày sau vào viện.....	65
Bảng 3.5.	Thể tích tổn thương não trên phim chụp não cắt lớp vi tính.....	66
Bảng 3.6.	Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện ở nhóm bệnh so với nhóm chứng.....	66
Bảng 3.7.	Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện so với bảy ngày sau vào viện.	68
Bảng 3.8.	Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện theo giới ở nhóm nhồi máu não, xuất huyết não	68
Bảng 3.9.	Nồng độ copeptin huyết thanh theo giới ở nhóm nhồi máu não so với nhóm chứng.....	70
Bảng 3.10.	Nồng độ copeptin huyết thanh theo giới ở nhóm xuất huyết não so với nhóm chứng	70
Bảng 3.11.	Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện theo thể tích tổn thương não ..	71
Bảng 3.12.	Nồng độ copeptin huyết thanh theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân nhồi máu não	71
Bảng 3.13.	Nồng độ copeptin huyết thanh theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân xuất huyết não	72
Bảng 3.14.	Sự thay đổi nồng độ copeptin với mức độ nặng lâm sàng theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân nhồi máu não	72

Bảng 3.15. Sự thay đổi nồng độ copeptin với mức độ nặng lâm sàng theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân xuất huyết não	73
Bảng 3.16. Liên quan nồng độ copeptin vào viện với mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân nhồi máu não	74
Bảng 3.17. Liên quan nồng độ copeptin vào viện với mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân xuất huyết não.....	74
Bảng 3.18. Điểm cắt giá trị nồng độ copeptin vào viện tiên lượng mức độ nặng trên lâm sàng lúc vào viện ở bệnh nhân nhồi máu não.....	75
Bảng 3.19. Điểm cắt giá trị nồng độ copeptin vào viện tiên lượng mức độ nặng trên lâm sàng lúc vào viện ở bệnh nhân xuất huyết não.....	76
Bảng 3.20. Điểm cắt giá trị nồng độ copeptin bảy ngày sau vào viện tiên lượng mức độ nặng trên lâm sàng ở bệnh nhân nhồi máu não	77
Bảng 3.21. Điểm cắt giá trị nồng độ copeptin bảy ngày sau vào viện tiên lượng mức độ nặng trên lâm sàng ở bệnh nhân xuất huyết não	78
Bảng 3.22. Tương quan giữa thang điểm NIHSS vào viện với các yếu tố nguy cơ khác ở bệnh nhân nhồi máu não	79
Bảng 3.23. Phân tích hồi qui đơn biến các yếu tố liên quan đến mức độ nặng lâm sàng vào viện theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân nhồi máu não .	80
Bảng 3.24. Phân tích hồi qui đa biến các yếu tố liên quan đến mức độ nặng lâm sàng vào viện theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân nhồi máu não .	80
Bảng 3.25. Tương quan giữa thang điểm NIHSS vào viện với các yếu tố nguy cơ khác ở bệnh nhân xuất huyết não.....	81
Bảng 3.26. Phân tích hồi qui đơn biến các yếu tố liên quan đến mức độ nặng lâm sàng vào viện theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân xuất huyết não	82
Bảng 3.27. Phân tích hồi qui đa biến các yếu tố liên quan đến mức độ nặng lâm sàng vào viện theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân xuất huyết não	82
Bảng 3.28. So sánh các yếu tố nguy cơ trong tiên lượng mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân nhồi máu não	83

Bảng 3.29. Phân tích hồi qui logistic đơn biến các yếu tố ảnh hưởng mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân nhồi máu não ..	84
Bảng 3.30. Phân tích hồi qui logistic đa biến các yếu tố ảnh hưởng mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân nhồi máu não	84
Bảng 3.31. Giá trị tiên lượng dự báo của mô hình	84
Bảng 3.32. So sánh các yếu tố nguy cơ trong tiên lượng mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân xuất huyết não	85
Bảng 3.33. Phân tích hồi qui logistic đơn biến các yếu tố ảnh hưởng mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân xuất huyết não	86
Bảng 3.34. Phân tích hồi qui logistic đa biến các yếu tố ảnh hưởng mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân xuất huyết não	86
Bảng 3.35. Giá trị tiên lượng dự báo của mô hình	86
Bảng 3.36. Tương quan giữa độ coeptin huyết thanh vào viện với thể tích tổn thương não ở bệnh nhân tai biến mạch máu não	87
Bảng 3.37. Tương quan giữa nồng độ coeptin vào viện với các thông số lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân nhồi máu não	89
Bảng 3.38. Tương quan giữa nồng độ coeptin vào viện với các thông số lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân xuất huyết não	93
Bảng 3.39. Mối tương quan giữa nồng độ coeptin huyết thanh bảy ngày sau vào viện với thang điểm NIHSS bảy ngày sau vào viện	96
Bảng 3.40. Mối tương quan giữa nồng độ coeptin huyết thanh bảy ngày sau vào viện với thang điểm Glasgow bảy ngày sau vào viện	97

DANH MỤC CÁC HÌNH, SƠ ĐỒ

HÌNH

- Hình 1.1. Peptide tiền chất có 164 amino acid của AVP, sơ - tiền vasopressin.. 17
- Hình 1.2. Tổng hợp và bài tiết của AVP và copeptin ở vùng dưới đồi, tuyến yên và ảnh hưởng của AVP lên 3 loại thụ thể vasopressin khác nhau..... 19
- Hình 1.3. Những ảnh hưởng của vasopressin lên mạch máu não 26
- Hình 1.4. Ảnh hưởng của vasopressin (AVP) trong việc cân bằng nội môi trong não..... 28
- Hình 2.1. Bảng pha loãng chuẩn..... 53
- Hình 2.2. Bản đồ các khay miễn dịch và hướng dẫn pha loãng chuẩn..... 54
- Hình 2.3. Lược đồ xét nghiệm 54

SƠ ĐỒ

- Sơ đồ 1.1. Cơ chế thiếu máu cục bộ não..... 6
- Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu..... 62

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 2.1.	Sơ đồ tương tác phân tử sử dụng trong bộ dụng cụ Enzyme Immunoassay	52
Biểu đồ 2.2.	Tóm tắt các bước tiến hành xét nghiệm	56
Biểu đồ 3.1.	Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện ở nhóm nhồi máu não và nhóm chứng	67
Biểu đồ 3.2.	Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện ở nhóm xuất huyết não và nhóm chứng	67
Biểu đồ 3.3.	Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện theo giới ở nhóm nhồi máu não	69
Biểu đồ 3.4.	Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện theo giới ở nhóm xuất huyết não	69
Biểu đồ 3.5.	Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ copeptin vào viện tiên lượng mức độ nặng trên lâm sàng theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân nhồi máu não	75
Biểu đồ 3.6.	Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ copeptin vào viện tiên lượng mức độ nặng trên lâm sàng theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân xuất huyết não	76
Biểu đồ 3.7.	Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ copeptin bảy ngày sau vào viện trong tiên lượng mức độ nặng ở bệnh nhân nhồi máu não	77
Biểu đồ 3.8.	Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ copeptin bảy ngày sau vào viện trong tiên lượng mức độ nặng của bệnh ở bệnh nhân xuất huyết não.....	78
Biểu đồ 3.9.	Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thể tích tổn thương nhồi máu não.	87
Biểu đồ 3.10.	Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thể tích tổn thương xuất huyết não.	88

Biểu đồ 3.11.	Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thang điểm Glasgow ở bệnh nhân nhồi máu não	90
Biểu đồ 3.12.	Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thang điểm NIHSS ở bệnh nhân nhồi máu não	90
Biểu đồ 3.13.	Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với glucose máu ở bệnh nhân nhồi máu não	91
Biểu đồ 3.14.	Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với hs-CRP ở bệnh nhân nhồi máu não	91
Biểu đồ 3.15.	Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với fibrinogen ở bệnh nhân nhồi máu não.....	92
Biểu đồ 3.16.	Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với bạch cầu ở bệnh nhân nhồi máu não	92
Biểu đồ 3.17.	Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thang điểm Glasgow ở bệnh nhân xuất huyết não	94
Biểu đồ 3.18.	Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thang điểm NIHSS ở bệnh nhân XHN.....	94
Biểu đồ 3.19.	Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với glucose máu ở bệnh nhân xuất huyết não	95
Biểu đồ 3.20.	Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với HbA1c ở bệnh nhân xuất huyết não	95
Biểu đồ 3.21.	Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh bảy ngày sau vào viện với thang điểm NIHSS ở bệnh nhân nhồi máu não. ...	96
Biểu đồ 3.22.	Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh bảy ngày sau vào viện với thang điểm NIHSS ở bệnh nhân xuất huyết não ..	97
Biểu đồ 3.23.	Tương quan giữa nồng độ copeptin bảy ngày sau vào viện với thang điểm Glasgow ở bệnh nhân nhồi máu não	98
Biểu đồ 3.24.	Tương quan giữa nồng độ copeptin bảy ngày sau vào viện với thang điểm Glasgow ở bệnh nhân xuất huyết não	98

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Tính cấp thiết của đề tài

Tai biến mạch máu não hay đột quỵ não biểu hiện bởi hiện tượng mất chức năng não cục bộ cấp tính và kéo dài trên 24 giờ, có thể gây tử vong và nguyên nhân do mạch máu não.

Mặc dù y học đã có rất nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng tai biến mạch máu não vẫn là vấn đề thời sự cấp thiết trên toàn cầu trong đó có Việt Nam. Tai biến mạch máu não là nguyên nhân tử vong đứng hàng thứ 3, tàn phế đứng hàng thứ 1. Ở các nước có thu nhập cao tỷ lệ tai biến mạch máu não có xu hướng giảm, trong khi đó tỷ lệ này lại tăng ở các nước có thu nhập thấp và trung bình [101].

Theo Lê Thị Hương và cs nghiên cứu 6167 đối tượng từ 18 tuổi trở lên tại 8 tỉnh thuộc 8 vùng sinh thái Việt Nam năm 2013 – 2014. Kết quả cho thấy tỷ lệ mắc đột quỵ chung là 1,62% [12].

Ở bệnh nhân tai biến mạch máu não bên cạnh nghiên cứu những phương pháp điều trị mới thì vấn đề tìm kiếm các yếu tố tiên lượng, phân tầng nguy cơ là rất quan trọng. Tiên lượng chính xác giúp cho các bác sĩ đưa ra quyết định liên quan đến chiến lược điều trị cho bệnh nhân tai biến mạch máu não ở giai đoạn cấp.

Tai biến mạch máu não có hai thể chính là nhồi máu não (NMN) và xuất huyết não (XHN) điều trị và tiên lượng hai thể này có khác nhau. Ở bệnh nhân tai biến mạch máu não có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng của bệnh nhân như: tuổi, mức độ trầm trọng của tổn thương thần kinh, vị trí tổn thương thần kinh, hình ảnh học của tổn thương.....Chụp não cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ não cho chúng ta chẩn đoán xác định và dự báo mức độ nặng của bệnh. Tuy nhiên để theo dõi tiên lượng bệnh với hai phương tiện trên thì không phải tuyến y tế nào cũng thực hiện được.

Hiện nay, với sự phát triển của sinh học phân tử, các chất chỉ điểm sinh học đã góp phần quan trọng trong chẩn đoán nhanh và tiên lượng sớm ở bệnh nhân tai biến mạch máu não. Ngoài các chất chỉ điểm sinh học đã biết như S100 β , Fibronectin tế bào, Glial fibrillary acidic protein (GFAP), ... Gần đây, copeptin là một chất chỉ điểm sinh học được nghiên cứu trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh nhân tai biến mạch máu não.

Vasopressin một chất chỉ điểm sinh học được phóng thích từ thùy sau tuyến yên tùy theo sự thay đổi độ thẩm thấu huyết tương và có vai trò điều hòa thẩm thấu cũng như sự ổn định nội môi. Vasopressin được tiết ra khi có sự biến đổi hay tổn thương ở não như hạ huyết áp, thiếu oxy, tăng áp lực thẩm thấu máu, đột quy não cấp,... [52], [98], [103], [142]. Vasopressin trong huyết tương không bền vững, dễ phân hủy trong tuần hoàn và nửa đời sinh học ngắn nên việc định lượng khó thực hiện [52], [142]. Copeptin là một protein có nguồn gốc thần kinh nội tiết, là phân đoạn cuối C của tiền chất arginine vasopressin (proAVP) và được phóng thích cùng vasopressin trong suốt quá trình chuyển hóa của tiền chất [53], [97]. Copeptin có tính ổn định hơn và dễ dàng đo được trong huyết thanh và huyết tương là chất đại diện để đánh giá nồng độ vasopressin. Copeptin là minh chứng cho sự tồn tại tương đương, tham gia trực tiếp vào quá trình bệnh lý đột quy đó là vasopressin. Ở bệnh nhân đột quy nồng độ copeptin tăng sớm trong huyết thanh và mức độ tăng tương quan thuận với tình trạng nặng nề của bệnh nên có giá trị cao trong tiên lượng bệnh. Thật vậy, nhiều nghiên cứu đã cho thấy nồng độ copeptin tăng một cách có ý nghĩa, tương quan với mức độ nặng của bệnh [52] như nghiên cứu của Zhang, X. (2012) [145], Zhang, A. (2013) [142], Alemam, A.I. (2016) [35] nồng độ copeptin có liên quan với kết quả hồi phục kém và tử vong ở bệnh nhân nhồi máu não, xuất huyết não.

Ở giai đoạn cấp của tai biến mạch máu não bên cạnh chẩn đoán hình ảnh hoặc khi chẩn đoán hình ảnh chưa rõ việc định lượng copeptin sẽ giúp hỗ trợ chẩn đoán, theo dõi và đặc biệt có giá trị tiên lượng bệnh nhân tốt hơn.

Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về copeptin trên bệnh nhân tai biến mạch máu não. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài “***Nghiên cứu nồng độ copeptin huyết thanh trong tiên lượng bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp***”.

2. Mục tiêu nghiên cứu

2.1. Xác định nồng độ copeptin huyết thanh ở bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp, theo thể nhồi máu não và xuất huyết não.

2.2. Đánh giá giá trị tiên lượng của copeptin và mối tương quan với thang điểm NIHSS, thang điểm Glasgow, thể tích tổn thương não, hs-CRP, fibrinogen, glucose máu, HbA1c, bạch cầu.

3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn

3.1. Ý nghĩa khoa học

3.1.1. Copeptin là chất đại diện cho vasopressin, minh chứng cho sự tồn tại tương đương được tiết ra khi có tổn thương nhồi máu não, xuất huyết não. Copeptin đóng vai trò là chất chỉ điểm sinh học trong hỗ trợ chẩn đoán khi kết hợp với chẩn đoán hình ảnh, giúp theo dõi và tiên lượng bệnh nhân nhồi máu não, xuất huyết não. Vì vậy, việc định lượng nồng độ copeptin có ý nghĩa khoa học cao góp phần tiên lượng bệnh nhân tốt hơn.

3.1.2. Trong giai đoạn cấp của nhồi máu não, xuất huyết não ở những nơi phương tiện chẩn đoán hình ảnh chưa được đầy đủ, hoặc khi chẩn đoán hình ảnh chưa rõ thì định lượng copeptin có thể xét nghiệm nhiều lần sẽ giúp theo dõi và tiên lượng bệnh.

3.2. Ý nghĩa thực tiễn

3.2.1. Đề tài có đóng góp cho thực tiễn vì copeptin là chất chỉ điểm sinh học có thể làm sớm, xét nghiệm nhiều lần góp phần trong theo dõi và tiên lượng bệnh nhân tai biến mạch máu não.

3.2.2. Nồng độ copeptin tăng góp phần trong tiên lượng diễn tiến tai biến mạch máu não giai đoạn cấp.

3.2.3. Nồng độ copeptin có tương quan với các yếu tố cận lâm sàng như thể tích tổn thương não, glucose máu, hs-CRP,.. và tương quan với mức độ nặng trên lâm sàng thông qua các thang điểm Glasgow, thang điểm đột quy của Viện Sức Khỏe Quốc gia Hoa Kỳ (NIHSS).

4. Đóng góp của luận án

Là luận án đầu tiên tại Việt Nam nghiên cứu về copeptin ở bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp.

Xét nghiệm copeptin trong giai đoạn cấp góp phần hỗ trợ chẩn đoán, theo dõi, tiên lượng bệnh giúp cho việc lên kế hoạch điều trị, chăm sóc bệnh nhân tai biến mạch máu não được tốt hơn.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

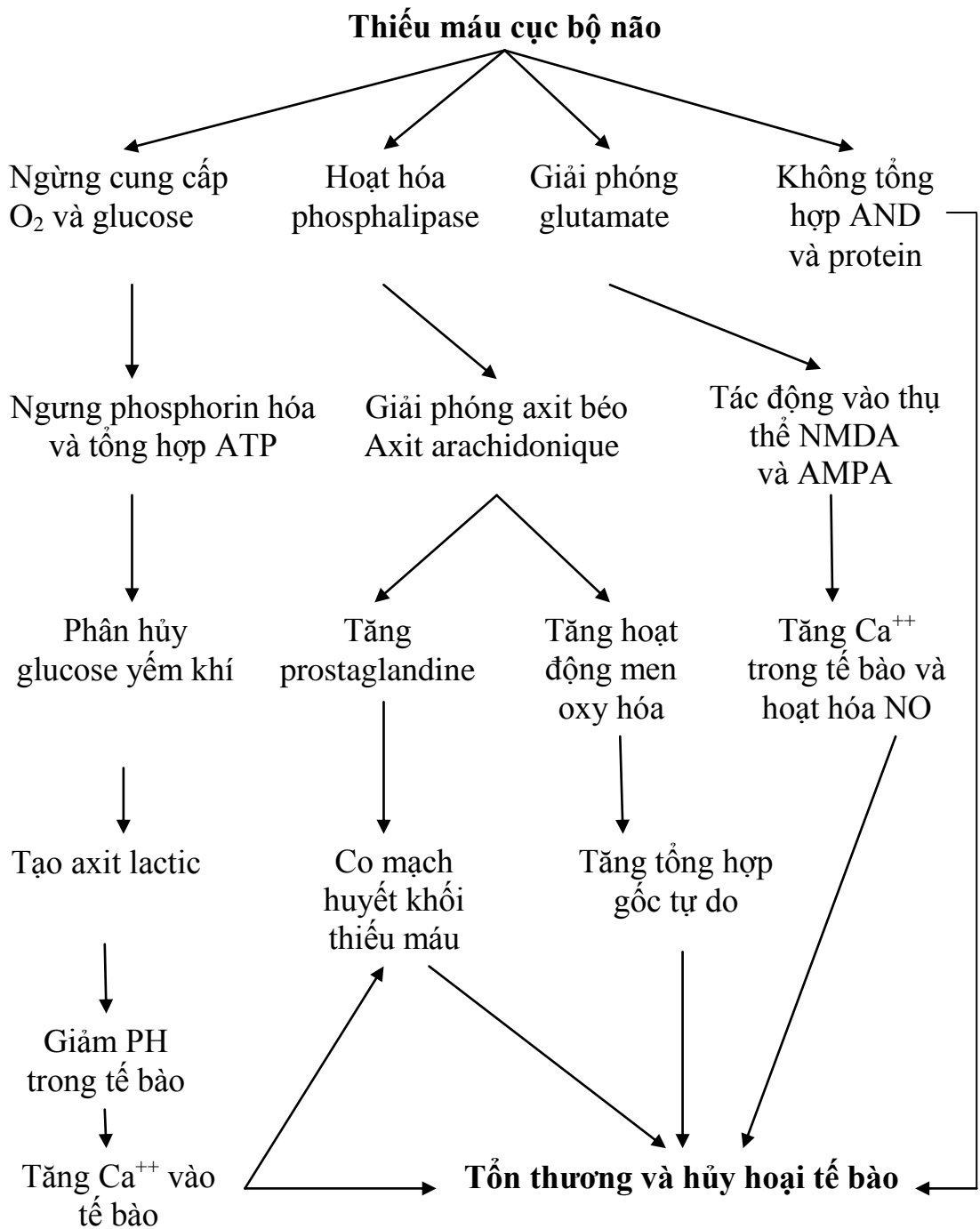
1.1. SINH LÝ BỆNH TAI BIẾN MẠCH MÁU NÃO

1.1.1. Nhồi máu não

Hai cơ chế cơ bản tham gia vào quá trình NMN là cơ chế nghẽn mạch và cơ chế huyết động học.

Huyết khối hình thành sau khi mảng xơ vữa nứt vỡ kích hoạt một chuỗi quá trình đông máu. Huyết khối phát triển gây nghẽn mạch. Huyết khối xơ vữa cũng là nguồn gốc của lấp mạch, là cơ chế sinh bệnh học đầu tiên của NMN, đặc biệt huyết khối từ động mạch cảnh hoặc có nguồn gốc ở tim [43].

Khi thiếu máu cục bộ, vùng trung tâm bị hoại tử có lưu lượng máu 10 – 15 ml/100g não/phút và khu vực bao quanh vùng hoại tử có lưu lượng máu 23ml/100g não/phút, với lưu lượng này đủ cho tế bào không chết nhưng không hoạt động được gọi là vùng tranh tối tranh sáng (vùng tranh tối tranh sáng tồn tại dưới 4,5 giờ) hay còn gọi là vùng điều trị vì nếu hồi phục lưu lượng máu thì tế bào não hoạt động trở lại bình thường. Trong vùng trung tâm các tế bào hình sao tổn thương sớm nhất, phù não xuất hiện vào khoảng 3 giờ sau tai biến và tiến tới tối đa 4 giờ, tồn tại hơn 72 giờ, còn neuron bị tổn thương chậm hơn sau 6 giờ và đặc biệt rõ sau 24 giờ và kéo dài khoảng một tháng, kể đó là thực bào bạch cầu đa nhân và các đại thực bào kéo dài một tháng hoặc hơn [13], [15].



NMDA = N-methyl-D-aspartate

AMPA = α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-Isloxazolepropionic acid

Sơ đồ 1.1. Cơ chế thiếu máu cục bộ não [13], [15]

Cơ chế chết tế bào

Trong vòng vài giây đến vài phút sau khi dòng máu đến não bị ngưng diễn tiến đột quy bắt đầu ngay lập tức. Dòng máu đến khu vực đó bị ngưng dẫn đến giảm cung cấp oxy và dưỡng chất cho tế bào thần kinh đây là nguyên nhân làm giảm ATP và cạn kiệt năng lượng. Điều này bao gồm hàng loạt biến cố sinh hóa xảy ra tiếp theo dẫn đến tan rã thực sự màng tế bào và chết tế bào thần kinh vùng lõi nhồi máu. Những biến cố sinh hóa này bao gồm: mất cân bằng ion, phóng thích quá mức glutamate vào khoang ngoại bào dẫn đến nhiễm độc tế bào, tăng kích phát canxi nội bào gây biến động nhiều phần nội bào như suy chức năng ty thể, suy giảm hàng rào máu não, stress oxi hóa, nitro hóa và bắt đầu quá trình viêm sau đột quy và cuối cùng dẫn đến chết tế bào thần kinh, tế bào nội mô và tế bào thần kinh đệm, vùng tranh tối tranh sáng bao quanh lõi nhồi máu, tuy nhiên, phần mô được bảo tồn trong khoảng thời gian nhất định tùy vào dòng máu được phục hồi (sơ đồ 1.1) [13], [72], [138].

Phù não và những hậu quả của nó

Phù tế bào hay nhiễm độc tế bào: tiến triển trong vài phút đến vài giờ và có khả năng thay đổi được. Phù não có đặc tính là tất cả nhân tế bào của não phồng lên, bao gồm các tế bào thần kinh, tế bào thần kinh đệm, tế bào nội mô [48].

Phù do nguồn gốc mạch máu: xảy ra vài giờ, vài ngày và không thể thay đổi được. Phù do nguồn gốc mạch máu gây tăng tính thấm của các tế bào nội mạc mao mạch não đối với các protein huyết thanh có phân tử lớn (ví dụ: albumin), hậu quả làm tăng thể tích dịch ngoại bào cùng với tăng áp lực nội sọ gây đè ép lên các tế bào thần kinh, dây thần kinh, và động mạch não. Tăng áp lực nội sọ gây thiếu máu kéo dài, nguy hại đối với tế bào não là không thể thay đổi được, trầm trọng hơn có thể dẫn đến xuất huyết não và tử vong [48].

Hạ oxy máu cấp lúc đầu gây phù nhiễm độc tế bào, sau đó nhường chỗ cho phù do nguồn gốc mạch máu với sự tiến triển của nhồi máu [48].

1.1.2. Xuất huyết não

Có hai thuyết chính về cơ chế bệnh sinh của xuất huyết não:

- Thuyết vỡ túi phòng động mạch vi thể của Charcot và Bouchard
- Thuyết xuyên mạch của Rouchoux

Cơ chế tổn thương não trong xuất huyết não

Xuất huyết não lúc đầu là những ổ nhỏ hình bầu dục, lớn lên dần và bóc tách, đẩy, chèn ép tổ chức não. Sự lan rộng của cục máu bao giờ cũng đi vào hướng trung tâm đến các não thất. Vì ổ xuất huyết nằm sâu ở các tổ chức đường giữa, nơi có nhiều chức năng sinh tồn quan trọng nên rất dễ gây tử vong. Hầu hết XHN sẽ tạo thành ổ máu tụ trong não và máu sẽ tự cầm trong ít phút. Một số trường hợp chảy máu não sẽ kéo dài trong 30 – 60 phút và nếu do các thuốc chống đông thì thời gian có thể kéo dài 24 – 48 giờ. Tổ chức não quanh ổ chảy máu bị chèn ép gây phù não và làm cho các triệu chứng lâm sàng nặng lên [20].

Trong những năm gần đây, người ta chú ý đến tổn thương não ở ngoại vi ổ máu tụ, gọi là vùng tranh tối – tranh sáng. Thể tích vùng thiếu máu này có thể gấp vài lần thể tích của vùng chảy máu. Nơron bị tổn thương là do các nguyên nhân sau:

- Hạ oxy máu do mạch máu cung cấp bị vỡ.
- Khối máu tụ đè ép hoặc do tăng áp lực nội sọ.
- Bị nhiễm độc các chất hóa học do thoái giáng hemoglobin.
- Thiếu máu do giảm áp lực máu tại chỗ và một phần do chất co mạch

sẵn có trong máu. Tổn thương thiếu máu thậm chí có thể xảy ra ngay tại thời điểm chảy máu và 48 giờ sau chảy máu não, máu tụ ảnh hưởng trực tiếp đến tổ chức não lân cận gây ra một lớp hoại tử, tổn thương này là phần không thể hồi phục được [20], [48], [43].

Sự suy giảm thần kinh xảy ra trong khoảng một phần ba số bệnh nhân, có thể là do hậu quả trực tiếp của các quá trình nêu trên hoặc gián tiếp do chảy máu tối cấp trong vùng ngoại vi của tổn thương hoặc do thoát vị não liên quan đến tình trạng phù não. Nghiên cứu thực nghiệm cho thấy độc tế bào và vỡ hàng rào máu não (do thrombin giải phóng từ cục máu) là những chất gây phù não sau chảy máu não [20].

Trường hợp máu tụ nhu mô não tích tụ nhanh, hoặc ổ máu tụ tăng kích thước sẽ gây đè ép các tổ chức lân cận. Tiến triển của choán chỗ trong chảy máu não xảy ra tại hai thời điểm rõ ràng: trong vòng hai ngày đầu kết hợp với máu tụ lan rộng và ngày thứ ba kết hợp với phù não tăng lên. Choán chỗ trong chảy máu não kéo dài hơn trong NMN, thường sau 17 ngày nó mới giảm dần nếu là chảy máu nhỏ. Nhưng nếu là chảy máu lớn có khi kéo dài đến vài tháng [20]. Sau khoảng vài tháng, tồn dư của khối huyết tụ là hóc màu đỏ giới hạn bởi các đại thực bào chứa đầy sắc tố chứa sắt [43].

1.2. CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG

1.2.1. Yếu tố tiên lượng trong nhồi máu não

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng đột quy NMN bao gồm tuổi, mức độ nặng của đột quy, cơ chế đột quy, vị trí nhồi máu, các yếu tố kết hợp, những phát hiện trên lâm sàng, và các biến chứng liên quan [14]. Thêm vào đó, các can thiệp như tiêu sợi huyết, đơn vị chăm sóc đột quy, và phục hồi sau đột quy đóng vai trò quan trọng trong kết cục của bệnh nhân NMN.

Mức độ nghiêm trọng của tổn thương thần kinh:

Mức độ nặng của đột quy ảnh hưởng quan trọng nhất với tiên lượng gần và xa của kết cục đột quy. Nhiều phương pháp nghiên cứu trong thực hành lâm sàng đánh giá mức độ nặng trong đó có thang điểm NIHSS.

Nhiều nghiên cứu cho thấy thang điểm NIHSS là yếu tố quan trọng giúp cho tiên lượng kết cục của đột quy:

Nghiên cứu 312 bệnh nhân, sự trầm trọng tổn thương thần kinh ở mức trung bình dựa vào thang điểm NIHSS cải thiện trong suốt giai đoạn theo dõi 90 ngày. Thang điểm NIHSS từ 15 (IQR, 9,5-20) ở thời điểm 1 đến 3 giờ, đến 12 (IQR, 6-19) ở thời điểm 24 giờ, đến 7 (IQR, 2-19) ở thời điểm 90 ngày. Ở thời điểm 1 đến 3 giờ bệnh nhân tự cải thiện nhiều hơn bệnh nhân xấu: 39,1% so với 17,6% ($p < 0,001$). Các tác giả ghi nhận trong suốt 24 giờ đầu sau khởi phát, cải thiện tự nhiên xảy ra ở 2 trong 5 bệnh nhân NMN cấp. Mức độ tổn thương thần kinh gia tăng tiên lượng kết cục hoàn toàn bất lợi [116].

Để tiên lượng kết cục sau đột quy NMN cấp Frankel, M. R. và cs nhận thấy: kết cục xấu khi mà thang điểm NIHSS > 17 kèm theo rung nhĩ, với giá trị tiên đoán dương là 96% (95% CI, 88% - 100%). Tiên lượng kết cục xấu tại thời điểm 24 giờ khi thang điểm NIHSS > 22, với giá trị tiên đoán dương là 98% (95% CI, 93% - 100%). Tiên lượng kết cục xấu tại thời điểm 7 đến 10 ngày khi thang điểm NIHSS > 16, với giá trị tiên đoán dương là 92% (95% CI, 85% - 99%). Các tác giả kết luận sử dụng thang điểm NIHSS trong tuần đầu của NMN cấp có thể nhận ra nhóm bệnh nhân có kết cục xấu [58].

Tuổi

Tuổi càng cao ảnh hưởng càng xấu đến tỷ lệ tử vong và kết cục lâu dài của đột quy.

Andersen, K. K. và cs nghiên cứu 26818 bệnh nhân NMN lần đầu với thông tin đột quy nặng dựa vào chụp não cắt lớp vi tính, yếu tố nguy cơ tim mạch,..dùng phân tích hồi qui đa biến tìm yếu tố tiên đoán các tác giả nhận thấy tuổi và độ nặng đột quy là yếu tố tiên đoán tử vong có ý nghĩa trong tuần đầu tiên sau đột quy [36].

Béjot, Y. và cs nghiên cứu 1069 bệnh nhân đột quy, phân tích hồi qui đa biến nhận thấy những bệnh nhân lớn tuổi bị đột quy nặng khi nhập viện, thời gian nằm viện kéo dài. Tuổi càng lớn đột quy ban đầu nặng thì kết cục bất lợi nhiều hơn [41].

Knoflach, M. và cs nghiên cứu 43163 bệnh nhân NMN ghi nhận kết cục tốt đạt 88,2% ở những bệnh nhân đột quy ≤ 55 tuổi. Phân tích hồi qui đa biến cho thấy tuổi như một yếu tố tiên đoán kết cục có ý nghĩa độc lập với mức độ nặng đột quy, yếu tố nguy cơ, biến chứng,..Khi lấy nhóm tuổi 55-65 làm tham chiếu. Các tác giả nhận thấy kết cục tốt OR = 3,4 (95% CI; 1,9-6,4) ở nhóm bệnh nhân 18-35 tuổi, OR = 2,2 (95% CI; 1,6-3,2) ở nhóm bệnh nhân 36-45 tuổi, OR = 1,5 (95% CI; 1,2-1,9) ở nhóm bệnh nhân 46-55 tuổi và OR = 0,70 (95% CI; 0,60-0,81), OR = 0,32 (95% CI; 0,28-0,37), và OR = 0,18 (95% CI; 0,14-0,22) cho các nhóm tuổi 66-75, 76-85, và >85 tuổi ($p < 0.001$) [79].

Thế tích vùng nhồi máu

Thế tích vùng nhồi máu cấp trên hình ảnh thần kinh có thể sử dụng ước tính kết cục đột quy.

Nghiên cứu 66 bệnh nhân nhập viện trong vòng 36 giờ sau khởi phát NMN cấp nhằm tìm kiếm yếu tố tiên lượng trong những giờ đầu sau đột quy. Baird, A. E. và cs đã kết luận phương pháp kết hợp giữa thang điểm NIHSS với hình ảnh cộng hưởng từ khuếch tán và thế tích tổn thương não trên phim cộng hưởng từ trong những giờ đầu sau khởi phát đột quy cho kết quả tiên lượng tốt hơn khi sử dụng đơn lẻ một yếu tố [37].

Một nghiên cứu thuần tập lớn với hơn 1800 bệnh nhân NMN cấp, được chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ trong vòng 72 giờ sau khi khởi phát, Vogt, G. và cs đã tìm ra thế tích tổn thương não ban đầu là một yếu tố tiên đoán độc lập và mạnh với kết cục NMN tại thời điểm ngày thứ 90 cùng với tuổi và thang điểm NIHSS [130].

Vị trí nhồi máu

Tiên lượng hồi phục của đột quy có lẽ ảnh hưởng nhiều từ vùng mạch máu chi phối và vị trí tổn thương não nhồi máu.

Tắc nghẽn cấp của động mạch cảnh ngoài, động mạch nền, hoặc động mạch nội sọ lớn có liên quan với tăng nguy cơ kết cục xấu.

Với mục tiêu đánh giá tiên lượng gần của bệnh nhân NMN cấp với triệu chứng tắc động mạch cảnh trong. Burke, M. J. và cs nghiên cứu 4144 bệnh nhân được chia làm bốn nhóm dựa trên hình ảnh mạch máu của động mạch cảnh trong cùng bên là tắc nghẽn hoàn toàn, hẹp nặng, hẹp trung bình, hẹp nhẹ/ hoặc không hẹp. Kết quả 283 bệnh nhân có triệu chứng tắc hoàn toàn động mạch cảnh trong. So với nhóm bệnh nhân tắc nghẽn hoàn toàn các nhóm còn lại có nguy cơ tử vong nội viện, dấu hiệu thần kinh xấu, và kết cục chức năng kém ít hơn. Đặc biệt, nhóm bệnh nhân hẹp nặng động mạch cảnh trong có liên quan nguy cơ tử vong nội viện (OR= 0,4; 95% CI: 0,2-0,79), dấu hiệu thần kinh xấu (OR= 0,52; 95% CI: 0,34-0,78), và kết cục chức năng kém (OR= 0,62; 95% CI: 0,41-0,94) thấp hơn so với nhóm tắc hoàn toàn động

mạch cảnh trong. Vì vậy, những bệnh nhân tắc nghẽn hoàn toàn động mạch cảnh trong có triệu chứng thì nguy cơ kết cục bất lợi cao [45].

Lau, A. Y. và cs nghiên cứu 539 bệnh nhân đột quy có 212 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh hẹp - tắc động mạch nội sọ thông qua chụp mạch cắt lớp vi tính. Các tác giả ghi nhận những bệnh nhân được chẩn đoán hẹp - tắc động mạch nội sọ đột quy nặng hơn (thang điểm NIHSS trung bình 9 so với 3; $p < 0,001$), kết cục xấu hơn ở tháng thứ sáu (thang điểm Rankin sửa đổi, 0-2; 57% so với 73%; $p < 0,001$), và tỷ lệ tử vong cao hơn (18% so với 8%, $p = 0,001$). Phân tích hồi qui đa biến tuổi, giới, vị trí tắc, tắc nghẽn hoàn toàn, và đồng thời tổn thương động mạch ngoài sọ. Các tác giả kết luận phát hiện nhiều vị trí tổn thương động mạch nội sọ, tổn thương động mạch ngoài sọ đi kèm, tắc nghẽn động mạch hoàn toàn là những yếu tố tiên đoán độc lập với kết cục bất lợi của bệnh nhân NMN ở tháng thứ 6 [85].

Nhồi máu vùng thùy đảo (được cung cấp máu bởi nhánh của động mạch não giữa) có liên quan đến tăng tỷ lệ tử vong, thường do mất điều hòa lưu lượng máu kết hợp với kích thích vùng nhồi máu.

Nhồi máu động mạch mạc mạc trước, trong một nghiên cứu tiến cứu 1350 bệnh nhân NMN cấp do động mạch mạc mạc trước bị tắc nghẽn. Dựa vào tổn thương trên phim chụp cộng hưởng từ khuếch tán chia đột quy thành hai nhóm: nhỏ (< 20 mm) hoặc lớn (≥ 20 mm). Kết quả có 112 bệnh nhân NMN (40 bệnh nhân: lớn, 72 bệnh nhân: nhỏ). Các tác giả nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa những bệnh nhân đột quy động mạch mạc mạc trước loại lớn có liên hệ cao với nguồn gốc lấp mạch và tiên lượng xấu hơn đột quy động mạch mạc mạc trước loại nhỏ [107].

Kết cục NMN xảy ra ở vùng ranh giới chi phối bởi các động mạch kề nhau ví dụ như là vùng chi phối của động mạch não giữa và động mạch não trước còn nhiều tranh cãi. Một vài nghiên cứu cho rằng độ trầm trọng thấp tại thời điểm khởi phát và tiên lượng tốt trong hầu hết các trường hợp [71].

Các hình ảnh khác

Sự bất tương hợp giữa khuếch tán-tươi máu trên cộng hưởng từ có thể dự đoán nguy cơ cao tổn thương lan rộng.

Tuần hoàn bàng hệ cũng liên quan đến yếu tố tiên lượng. Nghiên cứu 196 bệnh nhân NMN cấp do tắc nghẽn hoàn toàn động mạch cảnh trong và hoặc động mạch não giữa (có chụp mạch cắt lớp vi tính), tuần hoàn bàng hệ màng não tủy mềm (màng nhện, màng nuôi) cũng được xác định bằng chụp mạch cắt lớp vi tính. Các tác giả nhận thấy tuần hoàn bàng hệ màng não tủy mềm là yếu tố tiên đoán độc lập với kết cục tốt (OR = 1,93; 95% CI, 1,06 - 3,34; p = 0,03) [88].

Phù não phát triển ở bệnh nhân NMN không phải lỗ khuyết: Hai nghiên cứu thuần tập ở bệnh nhân NMN cấp với theo dõi phim cộng hưởng từ não. Battey, T. W. và cs, kết luận phù não là yếu tố tiên đoán độc lập với kết cục xấu của đột quy (OR = 1,09; 95% CI, 1,03 – 1,17; p < 0,005) [40].

Cơ chế của đột quy

Bệnh nhân nhồi máu lỗ khuyết có tiên lượng tốt hơn các nhồi máu khác tại thời điểm một năm sau khởi phát. Tuy nhiên, tiên lượng xa sau nhồi máu lỗ khuyết không khác biệt lớn so với nhồi máu không phải lỗ khuyết [111].

So sánh các nhóm nhồi máu khác, nhồi máu không rõ nguồn gốc, cơ chế nhồi máu chưa được xác định, có khuynh hướng tiên lượng tốt hơn tại thời điểm một năm sau khởi phát.

Bệnh nhân đột quy do lấp mạch từ tim hoặc nguồn gốc từ các động mạch lớn có tiên lượng hồi phục xấu hơn so với các nhóm nhồi máu khác [87].

Sự kết hợp các bệnh khác ở bệnh nhân trước đột quy

Thiếu máu

Phân tích dữ liệu của 8013 bệnh nhân đột quy Barlas, R. S. và cs đã ghi nhận thiếu máu tại thời điểm nhập viện liên quan tăng nguy cơ tử vong ở cả NMN (8 nghiên cứu: OR = 1,97 [95% CI: 1,57 – 2,47]) và XHN (4 nghiên cứu, OR = 1,46 [95% CI: 1,23 – 1,74]) [39].

Rung nhĩ tăng nguy cơ nặng, tử vong ở bệnh nhân đột quy [92].

Ung thư là yếu tố tiên đoán cho kết cục xấu của bệnh nhân sau nhập viện do NMN cấp [106].

Bệnh mạch vành, suy tim, nhồi máu cơ tim, sa sút trí tuệ, sự phụ thuộc là những yếu tố tiên đoán cho kết cục xấu của bệnh nhân sau nhập viện do NMN cấp [106].

Đái tháo đường liên quan đến kết cục lâm sàng bất lợi ở bệnh nhân NMN cấp. *Tăng đường huyết cấp* ở bệnh nhân NMN mà trước đó không bị ĐTĐ tiên đoán tăng nguy cơ tử vong khi nhập viện và phục hồi chức năng [46].

Bệnh thận mạn là một yếu tố tiên đoán độc lập mạnh đối với tỷ lệ tử vong và kết cục lâm sàng xấu ở bệnh nhân NMN cấp [82].

Những bệnh nhân đột quy với tình trạng dinh dưỡng kém có nguy cơ tử vong cao hơn những bệnh nhân có tình trạng dinh dưỡng bình thường (OR = 2,32; 95% CI, 1,78 – 3,02). Vì những bệnh nhân này thường bị viêm phổi, hay các nhiễm trùng khác và xuất huyết tiêu hóa trong thời gian nhập viện [57].

Biến chứng đột quy

Biến chứng sau NMN cấp thường ảnh hưởng đến kết cục sau NMN. Biến chứng nặng thường gặp bao gồm viêm phổi, xuất huyết tiêu hóa, suy tim sung huyết, ngừng tim, huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi và nhiễm trùng tiết niệu.

Nghiên cứu 489 bệnh nhân NMN cấp theo dõi các biến chứng trong tuần đầu. Indredavik, B. và cs ghi nhận 63,8% bệnh nhân có ít nhất một biến chứng: đau (23,9%), viêm phổi (11,2%), nhồi máu cơ tim (11,7%), nhiễm trùng đường tiểu (16%), đột quy tiến triển (18,4%)... hầu hết các biến chứng xảy ra trong 4 ngày đầu. Những biến chứng này là nguy cơ quan trọng của đột quy [66].

Dấu hiệu thần kinh xấu đi xảy ra sớm trong NMN giai đoạn cấp có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong. Dấu hiệu thần kinh xấu đi xảy ra do nhiều cơ chế phức tạp bao gồm nhồi máu lan rộng đến vùng mô não giảm tưới máu, phù não tiến triển, tăng áp lực nội sọ, co giật, và chuyển dạng xuất huyết trong nhồi máu [125].

1.2.2. Yếu tố tiên lượng trong xuất huyết não

Trong XHN bệnh cảnh bao giờ cũng nặng nề, cấp bách nhưng nếu qua được tử vong thì các chức năng não phục hồi tốt hơn NMN.

Tiên lượng phụ thuộc vào các yếu tố: tuổi > 65 tuổi, thang điểm Glasgow thấp, rối loạn thần kinh thực vật nặng thì càng nặng, thân nhiệt cao > 38°C, liệt vận động lan xuống chi dưới, kích thước ổ xuất huyết lớn, cấu trúc đường giữa lệch hơn 1cm, chảy máu vào não thất trên phim chụp cắt lớp vi tính lần đầu là những yếu tố được xem là tiên đoán tử vong cao [14], [113].

Theo Broderick, J. B. và cs, đã tìm ra tỷ lệ tử vong trong tháng đầu được tiên đoán bằng cách xác định điểm Glasgow vào viện và thể tích ổ xuất huyết ban đầu. Những bệnh nhân có điểm Glasgow < 9 và thể tích ổ xuất huyết > 60 mL, có tỷ lệ tử vong là 90%, trong khi đó những bệnh nhân có điểm Glasgow ≥ 9 và thể tích ổ xuất huyết < 30 mL thì tỷ lệ tử vong chỉ 17% [113].

Nghiên cứu 70 bệnh nhân XHN Lee, S. H. và cs kết luận nhóm có tiên lượng xấu có điểm Glasgow: $7,74 \pm 3,21$ thấp hơn nhóm có tiên lượng tốt ($13,79 \pm 1,67$; $p < 0,001$). Những bệnh nhân có thêm các biến chứng cũng có tiên lượng xấu. Phân tích hồi qui logistic đa biến các yếu tố: xuất huyết não thất, thể tích ổ xuất huyết, não úng thủy, điểm Glasgow ban đầu, cùng có thêm biến chứng hệ thống. Kết quả chỉ có điểm Glasgow ban đầu (OR = 1,761; 95% CI: 1,223 – 2,536, $p = 0,002$), có thêm biến chứng hệ thống (OR = 0,059; 95% CI: 0,006 – 0,573, $p = 0,015$) có liên quan độc lập đến kết cục lâm sàng [86].

1.2.3. Chất chỉ điểm sinh học trong tiên lượng tai biến mạch máu não

Ngoài các yếu tố tiên lượng như đã nêu trên hiện nay chất chỉ điểm sinh học đã được nghiên cứu và ứng dụng trong chẩn đoán và tiên lượng ở bệnh nhân tai biến mạch máu não.

Các chất chỉ điểm sinh học có quan đến hàng rào máu não đã được nghiên cứu rộng rãi nhất. Các chất chỉ điểm sinh học này phản ánh tính nguyên vẹn của hàng rào máu não. Phù não và chuyển dạng xuất huyết ở bệnh nhân NMN có thể nhận thấy do tổn thương hàng rào máu não. Men chính làm suy giảm hàng rào máu não đó là MMP-9 (Matrix metalloproteinase-9), có liên hệ với phù não. Một nghiên cứu đã báo cáo nồng độ MMP-9 ≥ 140 ng/mL có độ nhạy 64% và độ đặc

hiệu 88% trong tiên đoán NMN. MMP-9 tăng cũng liên quan đến tăng nguy cơ chuyển dạng xuất huyết [136].

Nhiều nghiên cứu cho thấy MMP-9 tăng ở bệnh nhân NMN trong vòng 6 giờ đầu sau đột quỵ khởi phát. Tổn thương mô não trong NMN có liên hệ với MMP-9, tăng MMP-9 có liên hệ với thể tích tổn thương não [93].

Các chất chỉ điểm sinh học khác dùng trong tiên đoán phù não bao gồm fibronectin tế bào (cellular fibronectin, c-Fn), một thành phần lớp cơ bản. fibronectin tế bào tăng $> 16,6 \mu\text{g/mL}$ tiên đoán phù não với độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 100%. S100 β chất chỉ điểm của tế bào đệm, tăng tương quan với kích thước ổ nhồi máu. S100 β trong huyết thanh tăng $> 1,03 \mu\text{g/mL}$ ở thời điểm 24 giờ có liên quan với nhồi máu lớn [136].

Theo tác giả Hoàng Trọng Hanh [7] nghiên cứu 98 bệnh nhân NMN cấp và 112 trường hợp chứng. Trung vị nồng độ protein S100 β ở nhóm bệnh là 0,404 ng/mL cao hơn nhóm chứng. Điểm cắt protein S100 $\beta > 0,115 \text{ ng/mL}$, NSE $> 22,3 \text{ ng/mL}$ có giá trị chẩn đoán NMN, tương ứng với độ nhạy 85,7% và 61,2%, độ đặc hiệu 100% và 100%. Tăng đồng thời protein S100 β và NSE có ý nghĩa tiên lượng tử vong tại bệnh viện ở 7 ngày và 28 ngày.

Xét nghiệm Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) huyết thanh đã được Cơ quan Dược phẩm Thực phẩm Hoa Kỳ chấp nhận đánh giá nguy cơ đột quỵ và bệnh mạch vành [93].

Nghiên cứu 119 bệnh nhân NMN cấp và 115 trường hợp chứng tác giả Lê Văn Tâm nhận thấy bệnh nhân NMN có nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh cao hơn nhóm chứng. Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh tăng ở bệnh nhân NMN 52,1% so với 2,6% ở nhóm chứng. Điểm cắt Lp-PLA2 $\geq 19,11 \text{ IU/mL}$ có giá trị trong dự báo nguy cơ NMN với độ nhạy 62% và độ đặc hiệu 94%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,83 ($p < 0,001$) [21].

Protein phản ứng C tăng liên quan đến phá hủy lớp nội mạc và thúc đẩy quá trình xơ vữa. Nồng độ Protein phản ứng C tăng có tương quan với biến cố mạch vành và mạch não [93]. Nghiên cứu 80 bệnh nhân nhồi máu não và 74 trường hợp chứng tác giả Lê Chuyển ghi nhận nồng độ Protein phản ứng C

huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não lúc vào viện là $14,64 \pm 11,33$ mg/L cao hơn nhiều so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) [4].

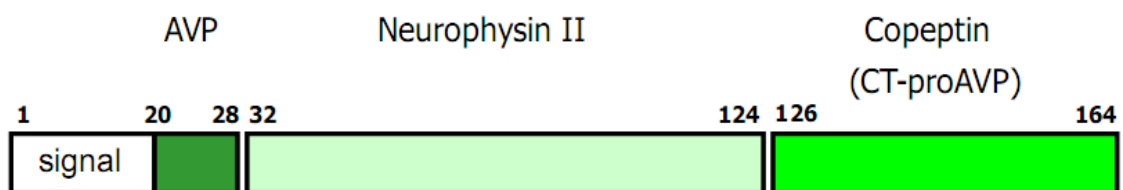
Nghiên cứu nồng độ PAI-1 và TNF α huyết tương của 80 bệnh nhân NMN cấp và 80 trường hợp chứng tác giả Nguyễn Đình Toàn rút ra kết luận nồng độ PAI-1 và TNF α huyết tương ở bệnh nhân NMN cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê [22]. Tương tự phân tích gộp từ nhiều nghiên cứu cho thấy PAI-1 và TNF α có thể phân biệt giữa bệnh nhân NMN cấp với nhóm chứng [96].

Hiện nay nhiều nghiên cứu cho thấy copeptin có giá trị tiên đoán cho kết cục và tử vong ở bệnh nhân NMN cấp [93]. Một phân tích gộp cho rằng copeptin có thể phân biệt giữa đột quy và những bệnh giống đột quy [96]. Nhiều nghiên cứu thuần tập cho thấy copeptin tiên đoán phân loại kết cục chức năng 40% và tử vong 50% có giá trị trong phân tầng nguy cơ ở bệnh nhân đột quy [73]. Copeptin là một yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân đột quy [119]. Chúng ta sẽ tìm hiểu kỹ hơn về vai trò của copeptin ở bệnh nhân tai biến mạch máu não ở phần sau.

1.3. COPEPTIN CHẤT CHỈ ĐIỂM SINH HỌC TRONG TAI BIẾN MẠCH MÁU NÃO

1.3.1. Giới thiệu về copeptin và cơ chế phóng thích AVP/copeptin

Copeptin là một peptide có 39 acid amin được glycosyl hóa với đoạn lõi giàu leucine. Trọng lượng phân tử của nó là 4021 daltons (hình 1.1) [53], [100], [103], [112].



Hình 1.1. Peptide tiền chất có 164 amino acid của AVP, sơ - tiền vasopressin [103]

Copeptin được tổng hợp từ gene đầu tiên của AVP nằm ở vị trí nhiễm sắc thể thứ 20 p13 sắp xếp song song và ngược với gene oxytocin. Sau khi sao chép, copeptin được dẫn xuất từ sợi trực thứ 3 của ba sợi trực mã hóa mRNA cùng với 17 acid amin cuối của phần cuối C của neurophysin-II (NP-II). Hai sợi trực khác sẽ được chuyển vào trong peptide tín hiệu, AVP và (NP-II (hình 1.1). Sự dịch mã của

“sơ-tiền” vasopressin (preprovasopressin) mRNA, 164 acid amin “sơ-tiền” vasopressin sẽ được sản xuất. Peptide 164 acid amin này sẽ được phân chia thành peptide tín hiệu 23 acid amin, AVP 9 acid amin, NP-II giàu cysteine hoặc giàu disulfide 93 acid amin và copeptin là một glycoprotein 39 acid amin (hình 1.1) [53].

Quá trình phân chia sơ-tiền vasopressin là kết quả của một chuỗi của bốn phản ứng thủy phân do các men tương ứng là endopeptidase, exopeptidase, monooxygenase và lyase trong suốt quá trình vận chuyển từ nhân trên thị (supraoptic nucleus: SON) và nhân cạnh não thất (paraventricular nucleus: PVN) của vùng dưới đồi đến thùy sau tuyến yên.

Hai cơ chế được cho là liên quan đến tổng hợp và vận chuyển tiền thân AVP.

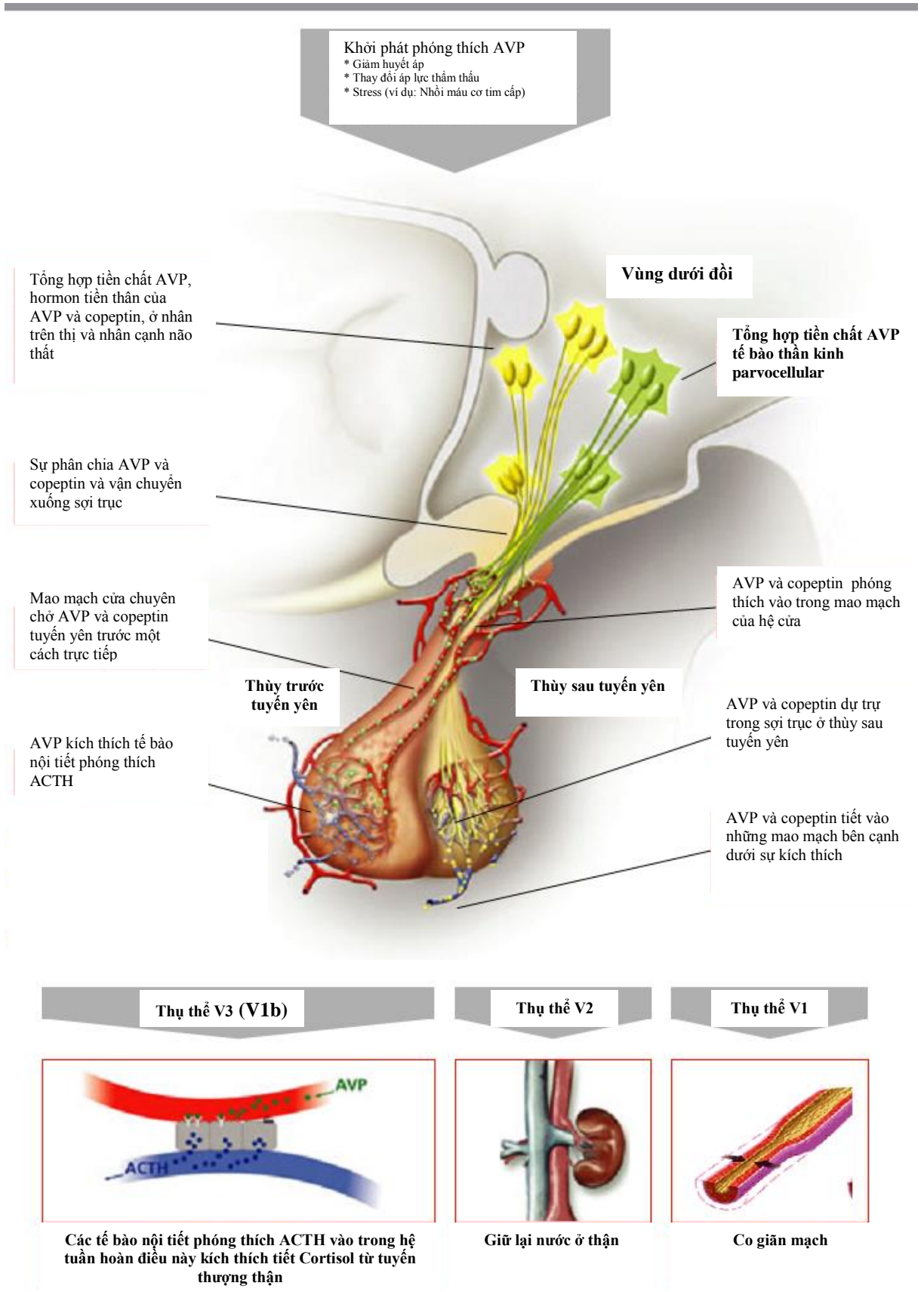
Cơ chế đầu tiên các tế bào thần kinh bao gồm nhiều tế bào lớn (magnocellular) của nhân trên thị cùng với nhân cạnh não thất cung cấp các tế bào thần kinh của vùng hạ đồi nơi sợi trục đi ngang qua phần lõi giữa hạ đồi để vào trong thùy sau của tuyến yên. Trong quá trình vận chuyển ở sợi trục, AVP, NP-II và copeptin được ly giải từ các tiền chất “sơ-tiền” protein (preproprotein) qua chuỗi 4 enzym liên nhau. Chúng vận chuyển đến thùy sau tuyến yên trong các tiểu tế bào thần kinh nội tiết được dự trữ tại cực tận cùng ở thùy sau tuyến yên [53], [54].

Cơ chế thứ hai là từ các tế bào thần kinh bao gồm nhiều tế bào nhỏ (parvocellular) có nguồn gốc ở nhân cạnh não thất ở vùng dưới đồi và đoạn cuối trong vùng lõi giữa hạ đồi. Vùng này là nơi hạ đồi phóng thích hormon như là hormon giải phóng hormon hướng võ thượng thận (CRH: Corticotropic releasing hormone). AVP và CRH được tổng hợp bên trong các tế bào thần kinh nhỏ (parvocellular), được đổ vào tĩnh mạch cửa đến thùy trước tuyến yên [53], [97].

Copeptin được phóng thích ngang bằng cùng với AVP [53], [97].

1.3.2. Chức năng sinh lý của AVP/copeptin

AVP là một nonapeptid vòng với liên kết disulfide nội bào giữa Cys4 và Cys9. AVP cũng là tên của hormon chống bài niệu do tác dụng điều hòa thể tích máu. AVP tác dụng tại tế bào thông qua ba thụ thể là: thụ thể chủ yếu ở mạch máu AV1a (AV1aR), thụ thể thần kinh nội tiết AV1b (còn gọi là thụ thể AV3R), và thụ thể thận AV2R (hình 1.2) [53], [54], [97], [124].



Hình 1.2. Tổng hợp và bài tiết của AVP và copeptin ở vùng dưới đồi, tuyến yên và ảnh hưởng của AVP lên 3 loại thụ thể vasopressin khác nhau [97]

Thụ thể AV1a được phân bố rộng rãi và thụ thể chủ yếu đối với AVP. Tác dụng sinh lý của AVP thông qua hoạt động gắn kết protein Gq của nó và chuỗi phản ứng của phospholipase C/ inositol triphosphate/ hệ thống protein kinase C để tăng canxi nội bào. Thụ thể này nằm ở lớp cơ trơn nội mạc, tuyến thượng thận, cơ tử cung, bàng quang, tế bào mỡ, tế bào gan, tiểu cầu, các tế bào ở tủy thận, ống dẫn, lách, tinh hoàn và nhiều cấu trúc của hệ thần kinh trung ương. Thụ thể V1a được biết là thụ thể mạch máu hiện diện hầu hết các tế bào. Vị trí của thụ thể này ở các tế bào thần kinh, các tế bào hình sao, các mạch máu trong và ngoài nhu mô và trong đám rối mạc mạch. Thông qua thụ thể AV1a, AVP có thể gây co tiểu động mạch, co cơ tim, kết tập tiểu cầu, tổng hợp các steroid của thượng thận, phân hủy glucose ở gan, tăng sinh tế bào cơ tim, tế bào gan và tế bào cơ trơn, co tử cung, nhu động dạ dày ruột, điều hòa huyết áp, nhịp tim, thân nhiệt, cảm xúc, trí nhớ và đáp ứng với stress [53], [54], [90], [97], [124].

Thụ thể AV1b còn gọi là thụ thể AV3, gắn kết với protein Gq mà hoạt hóa tương tự như chuỗi phản ứng ở nội bào của AV1a. Thụ thể AV1b nằm chủ yếu ở hệ thần kinh trung ương trên những tế bào hướng võ thượng thận ở vùng hạch tuyến yên, vùng dưới đồi, tiểu não. Chúng có cơ chế điều khiển thần kinh nội tiết quan trọng trong việc phóng thích ACTH từ thùy trước tuyến yên thông qua sự kích hoạt của hormon giải phóng hormon hướng thượng thận (CRH). Những thụ thể AV3 được xem như những thụ thể thần kinh nội tiết, bởi vì hoạt động của chúng dường như thúc đẩy bài tiết các hormon khác bao gồm prolactin, hormon tăng trưởng, insulin, angiotensin, endothelin, peptide lợi niệu nhĩ. Cuối cùng, thụ thể AV3 có thể có vai trò trong hành vi xã hội và điều hòa khí sắc [53], [54], [90], [97], [124].

Vị trí phân bố chính của thụ thể AV2 là các tế bào ống góp và ống lượn xa. Ở chuột V2 được tìm thấy ở tiểu não. Những thụ thể này gắn kết với những thụ thể Gs kích hoạt hệ thống adenylylcyclase/5 cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A qua trung gian AVP ảnh hưởng lên lượng nước. Thụ thể AV2 tác động đến màng tế bào ống góp và ống lượn xa ảnh

hưởng việc hấp thu nước vào hệ tuần hoàn. Tế bào nội mạc mạch máu chứa thụ thể AV2 có vai trò quan trọng trong cơ chế đông máu do chúng làm tăng yếu tố von Willebrand, yếu tố VIII và hoạt hóa plasminogen [53], [54], [90], [97], [124].

Chức năng sinh lý của copeptin chưa được biết một cách đầy đủ. Hiện nay có nhiều giả thuyết về chức năng của copeptin. Một trong những giả thuyết đó là copeptin được xem như yếu tố phóng thích prolactin, nhưng sau đó giả thuyết này không đúng. Một giả thuyết khác gợi ý, copeptin cùng với NP-II là những chất chuyên chở AVP trong quá trình vận chuyển trong sợi trục từ nhân trên thị và nhân cạnh não thất của vùng hạ đồi đến thùy sau tuyến yên. Giả thuyết sau cùng cho rằng copeptin cần thiết cho sự ổn định cấu trúc của tiền chất vasopressin. Giả thuyết này được tìm thấy liên quan đến bệnh học của đái tháo nhạt trung ương [53].

Copeptin/AVP là những peptid thần kinh nội tiết đối với stress

Hoạt động của trục Dưới đồi - Tuyến yên - Thượng thận đại diện cho những phản ứng thích ứng nội tiết chính đối với stress. Trục này hoạt động khi các tác nhân stress được ghi nhận bởi thân não và hệ viền nơi mà các phản ứng cảm xúc được khống chế. Sau đó các tế bào thần kinh bao gồm các tế bào nhỏ ở nhân cạnh não thất thuộc dưới đồi sẽ bị kích thích để tổng hợp và giải phóng cả AVP và CRH vào tĩnh mạch cửa đến thùy trước tuyến yên để tác động đến các tế bào corticotrophic của thùy trước tuyến yên, kích thích tổng hợp và phóng thích ACTH mà kết quả là kích thích tuyến thượng thận tổng hợp và tiết cortisol. Trong cơ chế này, gần 50% tế bào thần kinh bao gồm các tế bào nhỏ CRH gắn với gen AVP để tổng hợp và giải phóng vận chuyển một lượt với CRH đến thùy trước tuyến yên để vận hành thụ thể V3 thần kinh nội tiết ở thùy trước tuyến yên cùng hợp lực với CRH tác động đến sự sản xuất ACTH. Thêm vào đó sự điều hòa trục Dưới đồi - Tuyến yên - Thượng thận, AVP cùng với CRH có vai trò chính trong kiểm soát hệ thần kinh tự động đáp ứng với stress. Peptide thần kinh AVP dưới đồi điều hòa hệ viền đáp ứng với stress ở đó nó hỗ trợ đáp ứng stress với hành vi [53], [54].

Năm 2008, Katan, M. và cs đã báo cáo mối tương quan thuận có ý nghĩa giữa copeptin huyết tương và mức độ stress cá nhân. Dùng copeptin ổn định hơn so với cortisol vì cortisol huyết tương thay đổi theo nhịp sinh lý trong ngày. Với những bệnh lý cấp tính, stress cấp thường có nồng độ copeptin cao trong huyết tương. Copeptin như là một peptide thần kinh của hệ thống AVP/CRH. Những phát hiện này cho thấy copeptin như là một chất chỉ điểm sinh học trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh lý cấp tính [53].

Copeptin là chất đại diện cho AVP

Mặc dù “sơ tiên” AVP có kích thước lớn (peptide 164 axit amin) và đích gắn kháng thể về lý thuyết là khác nhau, nó không thể phát triển thành một xét nghiệm thực sự do sự hiện diện peptide nối giữa các thành phần của nó cực kỳ ngắn (Gly-Lys-Arg giữa AVP và NP-II, và chỉ có Arg giữa NP-II và copeptin) [53].

Đối với NP-II, nó không phải là đại diện lý tưởng cho AVP, do cấu trúc phức tạp của 7 cầu nối disulfide (lưu huỳnh) trong phân tử và tính giống nhau của nó để gắn với AVP. Chính vì vậy mà copeptin được lựa chọn như chất chỉ điểm sinh học đại diện cho hệ vasopressinergic thông qua tiền chất Arginine Vasopressin (AVP) và Neurophysin II (NP-II) [53].

Trong một nghiên cứu với 24 người tình nguyện khoẻ mạnh (16 nam, 8 nữ), nghiên cứu sự thay đổi của copeptin trong suốt quá trình thay đổi thể tích tuần hoàn hoặc áp lực thẩm thấu. Szinnai G và cs nhận thấy sự thay đổi nồng độ copeptin giống như những thay đổi của AVP đã được thấy trước đó: mất nước làm tăng nồng độ copeptin huyết tương từ $4,6 \pm 1,7$ pmol/L lên $9,2 \pm 5,2$ pmol/L ($p < 0,0001$). Truyền dung dịch muối ưu trương làm tăng nồng độ copeptin từ $4,9 \pm 3$ pmol/L lên $19,9 \pm 4,8$ pmol/L ($p < 0,0001$). Ngược lại, truyền dung dịch muối nhược trương nồng độ copeptin giảm từ $6,2 \pm 2,4$ pmol/L xuống $2,4 \pm 2,1$ pmol/L. Nghiên cứu này chứng minh rằng copeptin giống như AVP và có thể thích hợp như một dấu ấn thay thế cho AVP [98], [123].

Nghiên cứu mối tương quan giữa nồng độ copeptin huyết tương với độ thẩm thấu huyết tương và nồng độ vasopressin ở người khỏe mạnh trong điều kiện áp lực thẩm thấu bình thường, áp lực thẩm thấu tăng hoặc giảm. Hai mươi người tình nguyện (8 nam, 12 nữ) được đo nồng độ vasopressin, copeptin, áp lực thẩm thấu tại thời điểm ban đầu, sau khi uống nhiều nước, trong và sau khi truyền dung dịch muối 3%. Tương quan được xác định giữa áp lực thẩm thấu huyết tương và nồng độ copeptin và nồng độ vasopressin, cũng như tương quan giữa nồng độ copeptin và vasopressin. Kết quả; trung vị áp lực thẩm thấu huyết tương giảm từ 290 mOsm/kg (284 - 302) đến 281 (273 - 288) mOsm/kg sau khi uống nhiều nước và tăng đến 301 (298 - 307) mOsm/kg sau khi truyền dung dịch muối ưu trương. Trung vị nồng độ copeptin bình thường từ 3,3 pmol/L (1,1 - 36,4) giảm đến 2 pmol/L (0,9 - 10,4) sau khi uống nhiều nước và tăng đến 13,6 pmol/L (3,7 - 43,3) sau khi truyền dung dịch muối ưu trương. Các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin và vasopressin có tương quan với áp lực thẩm thấu huyết tương. Có mối liên quan chặt chẽ giữa copeptin và vasopressin [38].

Như vậy, copeptin là chất đại diện cho AVP.

1.3.3. Cơ chế sinh lý bệnh của copeptin trong đột quỵ

Nghiên cứu vai trò của thụ thể V1b, Tanoue, A. và cs tạo ra mô hình chuột thiếu gen thụ thể V1b đã chứng minh được thụ thể V1b đóng một vai trò quan trọng trong điều chỉnh hoạt động trục Dưới đồi - Tuyến yên - Thượng thận (hypothalamo-pituitary-adrenal: HPA). Nó điều chỉnh bằng cách duy trì nồng độ ACTH và corticosterone, không chỉ khi stress (stress: Disruption of homeostatic balance; phá vỡ cân bằng nội môi) mà còn cả trong điều kiện bình thường [124].

Với bất kỳ một mối đe dọa đặc biệt đối với cơ thể sẽ kích hoạt trục Dưới đồi - Tuyến yên - Thượng thận dẫn đến tăng nồng độ hormon stress của tuyến thượng thận, cortisol. Một trong những hormon stress chính khác của vùng dưới đồi, mà được kích thích bởi các stressor, là vasopressin (AVP). Đo lường AVP trong hệ tuần hoàn là khó thực hiện. AVP cùng copeptin tách ra

từ một tiền chất với tỷ lệ bằng nhau như đã nói trên vì vậy định lượng copeptin cũng phản ánh được mức độ phản ứng của trục Dưới đồi - Tuyến yên - Thượng thận với stress [35], [74].

Đột quy thiếu máu não cấp kèm với tổn thương não cấp, tăng stress oxy hóa, các biến cố chuyển hóa dẫn đến chết tế bào thần kinh. Đột quy thiếu máu não cấp kích hoạt chuỗi phản ứng trong hệ thần kinh trung ương và trục Dưới đồi – Tuyến yên – Thượng thận dẫn đến tăng lượng vasopressin/copeptin [109].

Hoạt động của trục Dưới đồi - Tuyến yên - Thượng thận là một trong những đáp ứng sinh lý có thể đo lường đầu tiên đối với NMN. Sự hoạt động của trục Dưới đồi - Tuyến yên - Thượng thận và sự gián đoạn liên tiếp của vòng thần kinh nội tiết gợi ý cho mức độ nặng của NMN [74]. Nhằm đánh giá đáp ứng của trục Dưới đồi - Tuyến yên - Thượng thận trong những giờ đầu của NMN và mối liên hệ mức độ của nó với thể tích NMN, kết cục lâm sàng,... Fassbender, K. và cs nghiên cứu 23 bệnh nhân NMN bằng cách đo ACTH và cortisol vào giờ thứ 4, 6, 8, 10, 14 và ngày 1, 3, 5, 7 sau khi khởi phát triệu chứng, đánh giá thể tích tổn thương não trên phim chụp não cắt lớp vi tính, ... các tác giả kết luận tồn tại sớm hoạt động của trục Dưới đồi - Tuyến yên - Thượng thận và liên hệ với mức độ nặng của bệnh [55].

Tóm lại: Copeptin, tấm gương phản chiếu của AVP, tăng trong đột quy thông qua đáp ứng của trục Dưới đồi - Tuyến yên - Thượng thận.

Vasopressin và điều hòa mạch

Vasopressin được biết như một chất co mạch mạnh ở hầu hết các tiểu động mạch, các động mạch và ngoại trừ các vi tuần hoàn. Nó đã được chứng minh rằng vasopressin ngoại sinh làm giãn mạch phổi, mạch não, mạch vành khi được cho liều thấp, sinh lý. Giãn mạch não được quan sát ở các động mạch não bị cô lập hoặc các mạch máu màng mềm ở các loài khác. Suzuki, Y. và cs [122] nhận thấy rằng AVP làm giãn động mạch cảnh ở chó. Kết luận tương tự được rút ra từ các thí nghiệm của Faraci và cs, các thí nghiệm này đã cho thấy đáp ứng đối với AVP sự đề kháng của các động mạch lớn giảm. Sự giãn mạch

sau khi cho vasopressin phụ thuộc vào thụ thể V1a và NO và sự giãn mạch không được quan sát thấy khi chất đối kháng thụ thể V1a hoặc ức chế tổng hợp NO được cho trước vasopressin. Nghiên cứu trên động mạch chó bị cô lập Katusic ghi nhận AVP gây giãn mạch phụ thuộc lớp nội mạc động mạch ở thân não nhưng không thấy ở các nhánh của động mạch não giữa. Theo Kozniowska sự giãn mạch phụ thuộc NO của động mạch não giữa trên chuột ngay cả khi AVP liều thấp. Nghiên cứu đo lường sự thay đổi lưu lượng máu não sau khi cho vasopressin ở dê Fernandez, N. và cs nhận thấy sự gia tăng sức đề kháng mạch máu não sau khi cho AVP và ảnh hưởng này gia tăng có ý nghĩa khi ức chế tổng hợp NO. Như vậy sự co mạch phụ thuộc AVP suy giảm bởi NO [56].

Nghiên cứu tiêm vasopressin vào động mạch cảnh trong ở chuột làm tăng lưu lượng máu đồng thời gia tăng sử dụng oxy. Điều này cho thấy giãn mạch não sau khi dùng vasopressin là gián tiếp và gây nên gia tăng chuyển hóa của não [81].

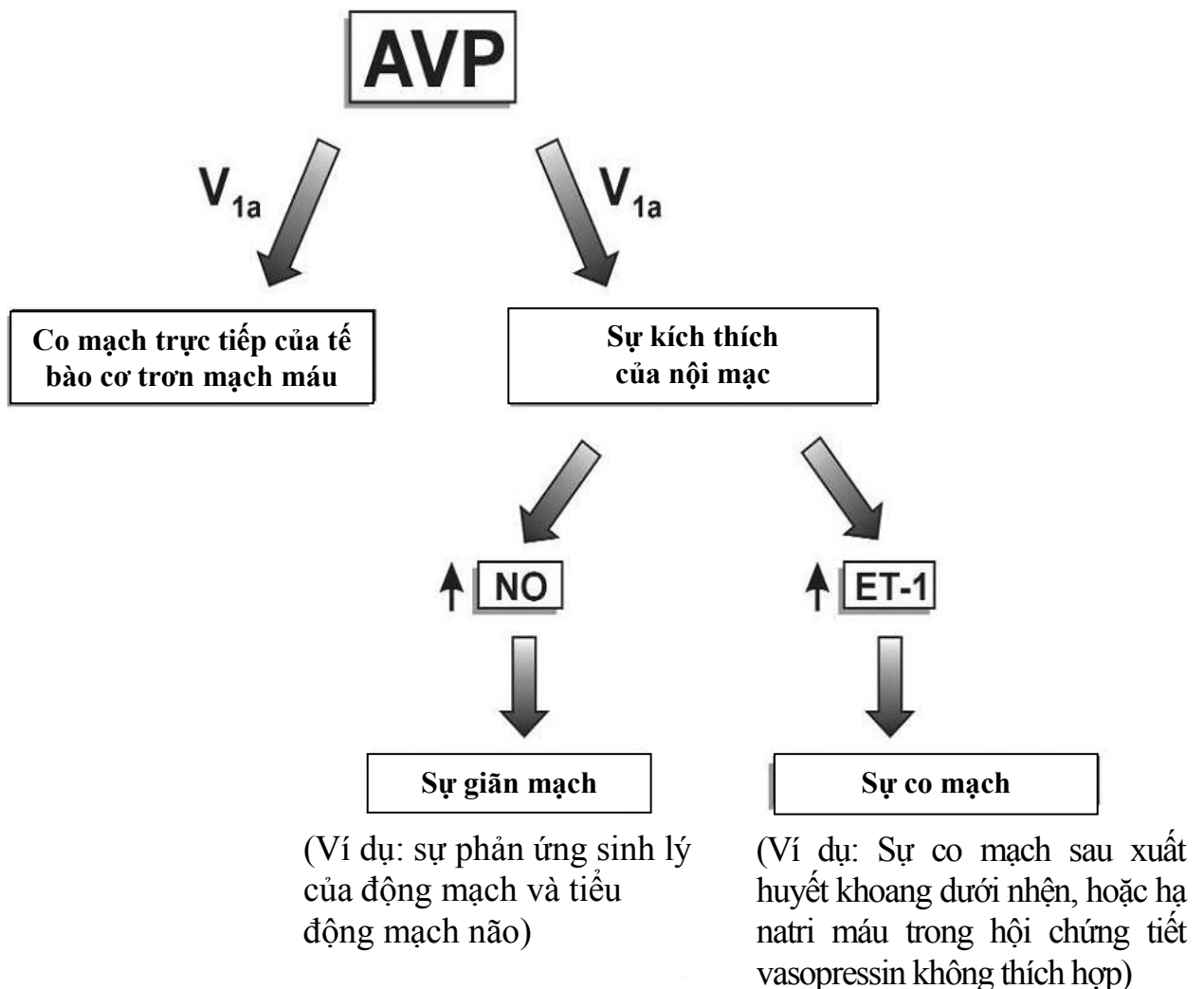
Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng ảnh hưởng co mạch của AVP là tăng co thắt động mạch nền đáng kể sau xuất huyết khoang dưới nhện ở chuột và sự co thắt này giảm bớt khi được điều trị trước với kháng thụ thể V1 [81].

Một nghiên cứu khác chỉ ra vai trò của vasopressin trong bệnh lý mạch máu não liên quan đến hạ natri máu ở bệnh nhân phẫu thuật thần kinh sau chấn thương não, xuất huyết khoang dưới nhện. Sự giãn mạch không xuất hiện sau khi loại bỏ lớp nội mạc, hoặc điều trị trước với chất ức chế tổng hợp NO. Sự co mạch sau khi điều trị AVP bị chặn bởi chất đối kháng thụ thể V1a hoặc thuốc đối kháng không chọn lọc của thụ thể endothelin-1 (ET -1). Kết quả này cho thấy rằng trong điều kiện hạ natri máu vasopressin kích thích nội mạc phóng thích ET-1 và không NO. Vasopressin có khả năng kích thích nội mạc mạch máu não sản xuất và phóng thích ET-1 [65], [81].

Các thụ thể vasopressin được phân bố rộng khắp trong não, chúng hiện diện ở tế bào thần kinh và tế bào hình sao những vị trí này gợi ý vasopressin

tham gia điều hòa sức đề kháng mạch máu trong tuần hoàn não và cân bằng nước trong não [133].

Tóm lại, ở điều kiện sinh lý vasopressin làm giãn mạch với các động mạch lớn ở não và các tiểu động mạch theo cách phụ thuộc NO nhưng có lẽ không đóng góp đáng kể vào sự điều hòa cung cấp máu cho não. Tuy nhiên, sau xuất huyết khoang dưới nhện hoặc trong hạ natri máu liên quan đến tăng nồng độ AVP trong huyết tương (như trong hội chứng tiết vasopressin không thích hợp), vasopressin có thể gây co mạch (hình 1.3).

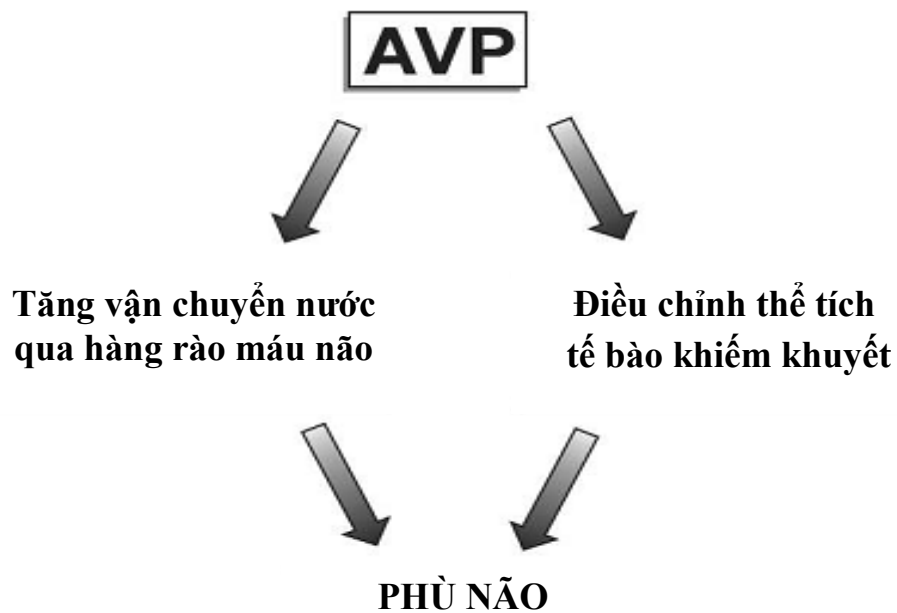


Hình 1.3. Những ảnh hưởng của vasopressin lên mạch máu não [81]
NO - nitric oxide, ET -1 - endothelin-1

Vasopressin và cân bằng nước/ điện giải

Một vài nghiên cứu đã chứng minh rằng vasopressin tham gia vào điều hòa sinh lý của cân bằng nước/ ion trong não. Theo Niermann, H. và cs [104], vasopressin và kháng thụ thể V1a tạo điều kiện thuận lợi cho chuyển động của nước đến các tế bào hình sao trong suốt quá trình đệm K^+ . Nghiên cứu này chỉ ra rằng hoạt động thần kinh tăng lên đã tạo ra dòng nước đi vào võ não? Qua kênh AQP-4. Quá trình này được tạo điều kiện bởi vasopressin qua thụ thể V1a. Kháng thụ thể V1a ngăn chặn ảnh hưởng thuận lợi của vasopressin và cũng làm giảm dòng nước này. Những dữ liệu này gợi ý vasopressin và thụ thể V1a đóng vai trò quan trọng trong điều hòa lượng nước và nội môi ion ở não, có thể thường nhất là điều chỉnh dòng nước qua trung gian AQP-4 qua màng tế bào hình sao [104].

Dựa vào dữ liệu ảnh hưởng kích thích của vasopressin lên quá trình vận chuyển nước qua hàng rào máu não nhiều nghiên cứu đã tiến hành để tìm ra ức chế quá trình tổng hợp vasopressin cải thiện phù não sau đột quy, xuất huyết khoang dưới nhện hoặc chấn thương não. Vai trò của vasopressin trong bệnh lý não sau thiếu máu não được chứng minh bởi các biểu hiện tăng mRNA đối với vasopressin và nồng độ AVP trong huyết tương tăng lên sau thiếu máu não thực nghiệm. Và nồng độ copeptin tăng lên cũng được báo cáo ở bệnh nhân đột quy. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng sử dụng AVP làm trầm trọng thêm chứng phù não ở bệnh nhân thiếu máu não cấp và sự trầm trọng này có thể giảm bớt bởi chất ức chế sự phóng thích AVP. Hơn nữa tế bào não giảm phù đã được quan sát sau khi cho chất đối kháng thụ thể V1a. Vasopressin làm ảnh hưởng đến các cơ chế ion chịu trách nhiệm cho việc điều chỉnh thể tích tế bào trong giảm natri huyết. Vậy vasopressin là một trong những yếu tố tham gia vào quá trình phù tế bào sau đột quy và trong hạ natri huyết (hình 1.4) [81].



Hình 1.4. Ảnh hưởng của vasopressin (AVP) trong việc cân bằng nội môi trong não [81]

Phù não là biến chứng nặng của nhồi máu não, bởi vì ngay cả những thay đổi nhỏ của thể tích não cũng có thể làm nguy hiểm cho lưu lượng máu não hoặc chèn ép các chức năng sống. Hertz, L. và cs trong nghiên cứu của mình đã chỉ ra rằng ức chế thụ thể V1 của AVP (tiến hành ngay sau khi đột quy khởi phát) có thể làm giảm phù não hoặc kích thích ổ nhồi máu [62].

AVP tác dụng thông qua các thụ thể không những ở tế bào thần kinh mà còn ở các tế bào hình sao, các tế bào hình sao trong não có các thụ thể V1.

Ức chế thụ thể V1 làm giảm phù não sau đột quy/tái tưới máu.

Vakili, A. và cs trong nghiên cứu trên chuột làm tắc nghẽn động mạch não giữa 60 phút theo đó tái tưới máu 23 giờ sau. Năm phút sau khi gây tắc động mạch não giữa, 100 ng [deamino-Pen (1), O-Me-Tyr (2), Arg (8)]-vasopressin (đối kháng thụ thể V1 của AVP) hoặc 500 ng [adamantaneacetyl (1), O-Et-D-Tyr (2), Val (4), Abu (6), Arg (8,9)]-vasopressin (đối kháng thụ thể V2 của AVP) được tiêm vào thất trái. Ức chế thụ thể V1 của AVP làm giảm thể tích nhồi máu so với nhóm chứng ($p < 0,001$), giảm hình thành phù não so với nhóm chứng ($p < 0,001$), giảm tổn thương hàng rào máu não

($p < 0,001$), và giảm thiểu sút chức năng sau 24 giờ đột quy, trong khi đó ức chế thụ thể V2 không thấy tác dụng. Các phát hiện hiện tại chỉ ra rằng thụ thể V1 của AVP (không phải thụ thể V2) liên quan đến sinh lý bệnh học tổn thương não thứ phát sau nhồi máu não [129].

Nghiên cứu thực nghiệm xác định vai trò kháng thụ thể của AVP trong tác dụng giảm phù não ở bệnh nhân nhồi máu não. Gây tắc nghẽn động mạch não giữa ở chuột, sau đó tiêm đối kháng chọn lọc thụ thể V1, V2 của AVP và nhóm chứng được tiêm nước muối 0,9%. Liu, X. và cs nhận thấy thể tích nhồi máu não và lượng nước chứa ở bán cầu nhồi máu giảm ở chuột được điều trị bằng chất đối kháng thụ thể V1 so với nhóm chứng, nhưng không có ý nghĩa so với điều trị kháng thụ thể V2 [89].

Trong nghiên cứu đối kháng thụ thể V1 AVP, ở chuột được gây đột quy; Điều trị SR-49059 (2 mg/kg), ngay sau khi làm tắc động mạch não giữa hoặc chậm hơn 1 giờ, thể tích nhồi máu giảm có ý nghĩa ($p < 0,05$) được đo tại thời điểm 48 giờ sau khi gây tắc động mạch. Điều trị SR-49059 ngay sau khi tắc động mạch cũng làm giảm các thiếu sót thần kinh và phù não sau nhồi máu [117].

Nghiên cứu của Kleindienst, A. và cs cũng chỉ ra rằng giảm phù não sau nhồi máu bằng ức chế thụ thể V1 AVP sau 2 giờ gây tắc động mạch não giữa [78].

Theo tác giả Zeynalov, E. và cs đột quy có kèm biến chứng phù não, suy giảm hàng rào máu não và thường đi kèm với tăng phóng thích AVP. Để đánh giá ảnh hưởng của ức chế thụ thể V1a và V2 (conivaptan; ức chế thụ thể V1a và V2, tolvaptan; ức chế thụ thể V2) đối với phù não sau đột quy và suy giảm hàng rào máu não, các tác giả gây tắc động mạch não giữa ở chuột và sau đó điều trị với conivaptan, tolvaptan hoặc dextrose 5%, nước muối đẳng trương (nhóm chứng). Kết quả conivaptan làm cải thiện điểm thiếu sót thần kinh và làm giảm lượng nước chứa trong não ở bán cầu não cùng bên so với nhóm chứng ($p < 0,05$). Như vậy ức chế thụ thể V1 của AVP làm giảm phù não và suy giảm hàng rào máu não sau đột quy [141].

Ảnh hưởng của ức chế thụ thể V2 5-dimethylamino-1-[4-(2-methylbenzoylamino) benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepine hydrochloride (OPC-31260) đối với phù não do hạ oxy não chung được nghiên cứu trên chuột bằng cách thắt động mạch cảnh chung hai bên. Phù não giảm có ý nghĩa khi cho OPC-31260 bằng đường uống. Những quan sát này có thể gợi ý một tiếp cận hiệu quả trong điều trị phù não ở người do hạ oxy máu toàn bộ [95].

AVP chỉ tăng lượng nước trong tế bào hình sao gây phù tế bào

Các tế bào hình sao có một cơ chế để điều chỉnh thể tích mà phụ thuộc vào cả AVP và NKCC1. AVP gây phù các tế bào hình sao nuôi cấy tiếp xúc với nồng độ K^+ cao hoặc môi trường xung quanh nhược trương [62].

AVP và chủ vận thụ thể V1 tạo thuận lợi cho dòng nước đi vào tế bào hình sao, bị ức chế bởi chất kháng thụ thể V1. Các chất chủ vận hoặc thuốc đối kháng V2 không có hiệu quả [62].

Hiệu ứng AVP chủ yếu gây ra trên thụ thể V1a, các thụ thể V1b chưa được thảo luận. Hầu hết các nghiên cứu ở tế bào hình sao nuôi cấy xem xét các tác động của AVP qua trung gian V1a trong não, vỏ não [62].

Tóm lại: Các chất đối kháng của thụ thể V1 của AVP có khả năng làm giảm phù não thực nghiệm sau khi làm tắc động mạch não giữa/ tái tưới máu.

Như vậy, AVP/copeptin tăng trong đột quy là do phản ứng stress thông qua trục Dưới đồi - Tuyến yên - Thượng thận. AVP tăng thông qua thụ thể V1 gây tổn thương phù tế bào hình sao, tổn thương hàng rào máu não làm phù não. Ức chế thụ thể V1 làm giảm phù não trên thực nghiệm.

Ở bệnh nhân XHN có hình thành phù não cho thấy kết cục bất lợi. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy rằng chẹn các thụ thể của AVP làm giảm phù não. Như vậy AVP có vai trò quan trọng trong phù não. Chính vì thế các phương pháp đo copeptin có thể chỉ ra sự tồn tại của phù não hoặc tiến triển phù não; điều này có thể giúp nhận diện những bệnh nhân tăng nguy cơ hình thành phù não. Nồng độ copeptin huyết thanh sau XHN tăng phản ánh mức độ nặng của bệnh và tiên lượng xa với kết cục lâm sàng của bệnh nhân. Copeptin cũng có thể giúp tìm ra những bệnh nhân có dấu hiệu thần kinh

xấu xảy ra sớm và tương quan với thể tích ổ xuất huyết, điều này có liên hệ trực tiếp với mức độ nặng trên lâm sàng và kết cục sau xuất huyết não [50].

Tương tự như vậy ở những bệnh nhân nhồi máu não và xuất huyết khoang dưới nhện nồng độ copeptin tăng cao cho thấy kết cục lâm sàng bất lợi [50].

1.4. CÁC NGHIÊN CỨU VỀ COPEPTIN TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC

1.4.1. Các nghiên cứu ở nước ngoài

Để đánh giá mối tương quan của copeptin huyết thanh với độ nặng trên lâm sàng, hình ảnh học và giá trị tiên lượng của nó với kết cục chức năng ở bệnh nhân NMN. Alemam, A. I. và cs (2016) đã tiến hành nghiên cứu trên 55 bệnh nhân NMN nhập viện trong vòng 24 giờ kể từ khi khởi phát NMN. Bệnh nhân được khám tổng quát và thần kinh, xét nghiệm nồng độ copeptin huyết thanh, chụp não cắt lớp vi tính, hoặc chụp cộng hưởng từ não. Các vị trí giải phẫu của đột quy được đánh giá bằng cách sử dụng phân loại Oxford Community Stroke Project (OCSP). Các phân nhóm gây bệnh đột quy được phân loại theo Thử nghiệm của Tổ chức 10172 trong phân loại điều trị đột quy cấp (TOAST: Trial of Organization 10172 in Acute Stroke Treatment). Mức độ nặng của đột quy được đánh giá theo thang điểm NIHSS và mức độ tàn tật được đánh giá theo thang điểm Rankin sửa đổi tại thời điểm nhập viện và tại thời điểm 30 ngày [35]. Nghiên cứu này cho thấy có mối tương quan cao có ý nghĩa thống kê giữa giá trị trung bình của nồng độ copeptin và mức độ nặng của NMN ($p < 0,001$), kích thước ổ nhồi máu ($p < 0,001$). Nồng độ copeptin giữa các nhóm nghiên cứu theo vị trí nhồi máu khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Ngoài ra, có sự khác biệt giữa nồng độ copeptin và các phân nhóm gây bệnh đột quy ($p < 0,001$). Kết cục thuận lợi của NMN là ở điểm cắt copeptin $< 21,5$ ng/mL. Qua nghiên cứu này các tác giả kết luận nồng độ copeptin huyết thanh có thể giúp tiên lượng mức độ nặng của NMN, kích thước ổ nhồi máu, vị trí, các phân nhóm gây bệnh và kết cục chức năng [35].

Tu, W. J. và cs tiến hành một nghiên cứu tiên cứu thuần tập để đánh giá giá trị tiên đoán của copeptin ở bệnh nhân đột quy cấp. 69 bệnh nhân được nhập viện tại 3 bệnh viện với chẩn đoán NMN được xác định bằng chụp não

cắt lớp vi tính. Ở những bệnh nhân tử vong trong vòng 24 giờ sau khi nhập viện hoặc bệnh nhân được xuất viện, số liệu từ khi nhập viện hoặc cho đến khi xuất viện đã được thu thập. Thang điểm NIHSS được đánh giá khi vào viện. Kết cục chức năng ở 90 ngày được đánh giá bằng thang điểm Rankin sửa đổi kết hợp với nồng độ copeptin. Kết quả: Tuổi trung bình của 69 bệnh nhân là 62 tuổi (IQR, 55-84), điểm NIHSS trung bình khi nhập viện là 7 điểm (IQR, 3-12). Trong 38 bệnh nhân (55%) có kết cục chức năng kém (13 bệnh nhân chết), nồng độ copeptin cao hơn so với bệnh nhân có kết cục tốt [23,5 (IQR; 10,6 - 64,3) pmol/L so với 7,5 (IQR; 3,8 - 13,6) pmol/L, $p < 0,0001$]. Phân tích hồi qui đa biến được điều chỉnh theo tuổi và điểm NIHSS cho thấy copeptin là một yếu tố tiên đoán độc lập kết quả chức năng kém (OR = 3,12, 95% CI, 1,54-6,46). Diện tích dưới đường cong của copeptin là 0,64 (95% CI, 0,58-0,71) cho kết cục chức năng kém. Kết quả này cho thấy nồng độ copeptin là một chất chỉ điểm sinh học hữu ích để dự đoán kết cục 3 tháng sau NMN [126].

Dong, X. và cs tiến hành nghiên cứu giá trị tiên đoán của copeptin đối với kết cục chức năng tại thời điểm 90 ngày theo dõi từ khi đột quỵ khởi phát. Nhóm nghiên cứu tiến hành nghiên cứu thuần tập, quan sát, tiền cứu với 125 bệnh nhân NMN. Nồng độ copeptin huyết tương được xác định bằng xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang CT-proAVP. Các tác giả nhận thấy có mối tương quan thuận chặt chẽ giữa nồng độ copeptin huyết tương với điểm NIHSS ($r = 0,733$, $p < 0,01$). Trong 41 bệnh nhân (32,8%) có kết cục chức năng xấu, nồng độ copeptin cao hơn so với những bệnh nhân có kết cục tốt (27,3; IQR, 14,9–34,8 pmol/L so với 12,9; IQR, 9,4–21,6 pmol/L; $p < 0,0001$). Nồng độ copeptin ở 18 bệnh nhân tử vong cao hơn 2 lần so với bệnh nhân sống (32,4; IQR, 18,7–38,5 pmol/L so với 15,1; IQR, 12,4–24,6 pmol/L; $p < 0,0001$). Sau khi điều chỉnh tất cả các yếu tố tiên đoán kết cục có ý nghĩa khác, nồng độ copeptin vẫn là một yếu tố tiên đoán độc lập với kết cục chức năng xấu và tử vong với OR = 3,12 (95 % CI, 1,54–6,46), và 3,16 (95 % CI, 0,92–6,15). Từ kết quả này nhóm nghiên

cứu kết luận copeptin là chất chỉ điểm sinh học có giá trị tiên đoán cho kết cục và tử vong 3 tháng sau NMN cấp và có thể hỗ trợ các bác sĩ trong thực hành lâm sàng [51].

Mục tiêu nghiên cứu dự đoán kết cục lâu dài chính xác để có thể cải thiện việc quản lý bệnh nhân đột quỵ. Urwyler, S. A. và cs nghiên cứu khả năng tiên đoán của copeptin với kết cục 1 năm ở bệnh nhân đột quỵ. Các tác giả đã tiến hành đánh giá điểm NIHSS và nồng độ copeptin được đo khi bệnh nhân nhập viện. Điểm kết thúc đầu tiên là kết cục chức năng (điểm theo thang điểm Rankin sửa đổi < 3 hoặc 3-6) sau 1 năm. Điểm kết thúc thứ hai là tất cả các nguyên nhân tử vong. Kết quả: trong số 362 bệnh nhân, 341 (94,2%) hoàn thành theo dõi 1 năm, 146 (43%) bệnh nhân có một kết cục chức năng bất lợi, và 66 (20%) tử vong. Phân tích hồi qui đa biến được điều chỉnh theo tuổi và thang điểm NIHSS cho thấy copeptin là yếu tố tiên đoán độc lập kết cục chức năng (OR = 4,00, 95% CI; 1,94 - 8,19) và tử vong (OR = 2,68, 95% CI; 1,24 - 5,82). Diện tích dưới đường cong của copeptin là 0,72 (95% CI; 0,67 - 0,77) đối với kết cục chức năng và 0,74 (95% CI; 0,69 - 0,78) đối với tử vong. Copeptin giúp cải thiện diện tích dưới đường cong của điểm NIHSS đối với kết cục chức năng từ 0,70 (95% CI; 0,64 - 0,74) đến 0,76 (95% CI; 0,71 - 0,82; $p = 0,002$) và tử vong từ 0,74 (95% CI; 0,69 - 0,78) đến 0,78 (95% CI; 0,71 - 0,85, $p = 0,04$). Với kết quả này nhóm nghiên cứu kết luận nồng độ copeptin góp phần tiên đoán kết cục chức năng và tử vong 1 năm sau đột quỵ [128].

Để đánh giá vai trò copeptin như một chất chỉ điểm trong chẩn đoán bệnh nhân đột quỵ trước nhập viện. Wendt, M. và cs (2015) đã tiến hành nghiên cứu những bệnh nhân nghi ngờ đột quỵ được thăm khám trên xe cấp cứu đột quỵ di động có trang bị máy chụp cắt lớp vi tính và phòng xét nghiệm. Mẫu máu được lấy ở bệnh nhân ngay sau khi tiếp cận bệnh nhân. Nhóm nghiên cứu đã phân tích nồng độ copeptin ở những bệnh nhân có chẩn đoán cuối cùng tại bệnh viện là đột quỵ hoặc giống đột quỵ. Bên cạnh đó, nhóm nghiên cứu đã đánh giá mối liên quan triệu chứng khởi phát với nồng độ copeptin và giá trị tiên lượng của copeptin ở bệnh nhân đột quỵ. Kết quả

nghiên cứu ghi nhận nồng độ copeptin không có sự khác biệt giữa những bệnh nhân bệnh mạch máu não ($n = 383$) và các bệnh giống đột quy ($n = 90$) ($p = 0,15$). Nhóm nghiên cứu chưa tìm thấy mối liên hệ giữa nồng độ copeptin và thời gian từ khi khởi phát đến khi lấy máu xét nghiệm. Số bệnh nhân sống sau 3 tháng NMN là 159 bệnh nhân. Nồng độ copeptin tăng theo mức độ nặng đột quy thông qua thang điểm NIHSS ($r = 0,275$, $p < 0,01$). Nồng độ copeptin ở những bệnh nhân tử vong [$n = 8$, trung vị; 27,4 (IQR; 20,2-54,7) pmol / L] cao hơn có ý nghĩa so với những bệnh nhân còn sống [$n = 151$, trung vị; 11,7 (IQR; 5,2-30,9) pmol/L, $p = 0,024$]. Nghiên cứu này cho thấy ở thời điểm trước nhập viện, copeptin không thích hợp để phân biệt giữa đột quy và bệnh giống đột quy . Nồng độ copeptin có giá trị trong tiên lượng mức độ nặng của đột quy [135].

Zhang, X. và cs nghiên cứu 89 bệnh nhân XHN với 50 người bình thường ở nhóm chứng tương đồng về tuổi giới. Mục tiêu nghiên cứu của nhóm là đánh giá mối quan hệ giữa nồng độ copeptin huyết tương với kết cục dài hạn và suy giảm chức năng thần kinh sớm sau XHN. Suy giảm chức năng thần kinh sớm được nhóm nghiên cứu xác định điểm NIHSS tăng ≥ 4 điểm tại thời điểm 24 giờ kể từ khi khởi phát triệu chứng. Thang điểm Rankin sửa đổi tại thời điểm một năm được sử dụng đánh giá kết cục chức năng. Những bệnh nhân có điểm Rankin sửa đổi > 2 được xem như có kết cục bất lợi. Kết quả: Nồng độ copeptin huyết tương trung bình ở bệnh nhân XHN cao hơn so với nhóm chứng ($24,3 \pm 12,4$ pmol/L so với $5,4 \pm 1,6$ pmol/L; $p < 0,001$). Phân tích đa biến điểm NIHSS (OR = 1,219; 95% CI, 1,148–1,498; $p < 0,001$) và nồng độ copeptin huyết tương ban đầu (OR = 1,138, 95% CI, 1,063-1,345; $p < 0,001$) như yếu tố tiên đoán độc lập cho tử vong 1 năm. Phân tích đa biến điểm NIHSS (OR = 1,385; 95% CI, 1,211–1,680; $p < 0,001$) và nồng độ copeptin huyết tương ban đầu (OR = 1,191; 95% CI, 1,102–1,323; $p < 0,001$) như yếu tố tiên đoán độc lập cho kết cục bất lợi 1 năm. Phân tích đa biến điểm NIHSS (OR = 1,321; 95% CI, 1,140–1,430; $p < 0,001$) và nồng độ copeptin huyết tương ban đầu (OR = 1,217; 95% CI, 1,139–1,398; $p < 0,001$)

như yếu tố tiên đoán độc lập cho suy giảm chức năng thần kinh sớm. Với những kết quả trên các tác giả đi đến kết luận nồng độ copeptin huyết tương tăng là một yếu tố tiên đoán độc lập kết cục tử vong 1 năm, kết cục bất lợi và suy giảm chức năng thần kinh sớm sau XHN [145].

Zweifel, C. và cs tiến hành nghiên cứu trên 40 bệnh nhân được nhập viện trong vòng 72 giờ sau khi XHN. Nồng độ copeptin huyết tương được đo khi nhập viện. Giá trị tiên đoán của copeptin với tử vong 30 ngày và kết cục chức năng sau 90 ngày được đánh giá. Một kết cục thuận lợi được định nghĩa là điểm Barthel trên 85 điểm và điểm Rankin sửa đổi dưới 3 điểm. Các tác giả nhận thấy copeptin tương quan thuận với thể tích ổ xuất huyết ($r = 0,32$, $p < 0,05$) và tương quan nghịch với thang điểm Glasgow khi nhập viện ($r = -0,35$, $p < 0,05$). Nồng độ copeptin ở những bệnh nhân tử vong trong vòng 30 ngày cao hơn so với những bệnh nhân sống [179,0 pmol/L (IQR 33,7- 566,0) so với 12,9 pmol/L (IQR 5,2 - 42,8), $p = 0,003$]. Nồng độ copeptin ở những bệnh nhân có kết cục chức năng bất lợi ở 90 ngày cao hơn so với bệnh nhân có kết cục thuận lợi [32,4 pmol/L (IQR 9,5-97,8) so với 11,9 pmol/L (IQR 3,2-19,8), $p = 0,04$]. Tiên đoán tử vong, diện tích dưới đường cong (AUC) của copeptin là 0,88 (95% CI; 0,75-1,00). Giá trị tiên đoán của nồng độ copeptin tương tự như của thang điểm Glasgow [AUC 0,82 (95% CI 0,59-1,00), $p = 0,53$]. Nhóm nghiên cứu kết luận copeptin là một chất chỉ điểm tiên đoán mới ở bệnh nhân XHN. Nếu phát hiện này có thể được khẳng định trong các nghiên cứu lớn hơn, copeptin có thể là một công cụ bổ sung có giá trị cho phân tầng nguy cơ và ra quyết định trong giai đoạn cấp của XHN [147].

Zhang, A. và cs nghiên cứu 120 bệnh nhân xuất huyết não cấp. Nồng độ copeptin huyết tương được đo bằng phương pháp xét nghiệm miễn dịch sandwich. Thể tích ổ xuất huyết, điểm Glasgow và điểm Hemphill được đánh giá. Kết cục chức năng 90 ngày được đo bằng thang điểm Rankin sửa đổi. Nghiên cứu có kết quả: Nồng độ copeptin tương quan thuận với thể tích ổ xuất huyết ($r = 0,61$, $p = 0,000$), điểm Hemphill ($r = 0,78$, $p = 0,000$), số lượng bạch cầu ($r = 0,58$, $p = 0,000$) và tương quan nghịch với điểm Glasgow ($r = -0,79$, p

= 0,000). Nồng độ copeptin ở những bệnh nhân có kết cục chức năng bất lợi vào thời điểm 90 ngày cao hơn so với bệnh nhân có kết cục tốt ($4,14 \pm 0,87$ so với $3,09 \pm 0,30$ ng/ml, $t = 8,001$, $p = 0,001$). Các kết quả phân tích hồi qui đơn biến cho thấy copeptin là yếu tố tiên đoán kết cục chức năng 90 ngày của bệnh nhân XHN (OR = 3,17, 95% CI; 2,01-4,35, $p = 0,003$). Kết quả phân tích hồi qui đa biến cho thấy rằng copeptin là một yếu tố tiên đoán độc lập kết cục chức năng 90 ngày của bệnh nhân XHN. Như vậy copeptin là yếu tố tiên đoán mức độ nặng của XHN trong giai đoạn cấp. Và copeptin là một yếu tố tiên đoán độc lập kết cục chức năng 90 ngày của bệnh nhân XHN [142].

Dong, X. Q. và cs thực hiện nghiên cứu trên 86 bệnh nhân XHN và 30 người khỏe mạnh tương đồng tuổi giới ở nhóm chứng được đưa vào nghiên cứu. Bệnh nhân vào khoa Cấp cứu được khám chi tiết về bệnh sử, lâm sàng. Chụp não cắt lớp vi tính, kết quả được đọc bởi chuyên gia chẩn đoán hình ảnh (mù thông tin về lâm sàng), thể tích tổn thương não, phù não được ghi nhận. Nồng độ copeptin ở bệnh nhân XHN được xét nghiệm ở thời điểm nhập viện (xác định như ngày 0), 8 giờ sáng ngày 1, 2, 3, 5, 7 sau XHN. Xét nghiệm copeptin được thực hiện bằng kỹ thuật xét nghiệm miễn dịch hấp phụ gắn enzyme (ELISA: Enzyme – linked immunosorbent assay). Kết cục được đánh giá là tử vong trong 1 tuần. Nguyên nhân tử vong trong suốt nghiên cứu cho tất cả các bệnh nhân là XHN. Kết quả sau xuất huyết não nồng độ copeptin trong huyết tương của bệnh nhân tăng ngay lập tức trong 6 giờ đầu, đạt đỉnh trong 24 giờ, giảm dần sau đó và luôn cao hơn nhóm chứng, trong suốt 7 ngày đầu. Nồng độ copeptin là yếu tố tiên đoán độc lập tỷ lệ tử vong trong 1 tuần (OR = 1,013, 95% CI, 1,003-1,023; $p < 0,001$). Nồng độ copeptin tương quan thuận với thể tích ổ xuất huyết ($r = 0,552$, $p < 0,000$). Như vậy trong nghiên cứu này, nồng độ copeptin trong huyết tương tăng lên có liên quan đến thể tích ổ xuất huyết và copeptin là một chất chỉ điểm tiên lượng độc lập tử vong sau XHN [52].

1.4.2. Các nghiên cứu trong nước về copeptin

Chưa có nghiên cứu nào về copeptin ở bệnh nhân tai biến mạch máu não.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu từ 18 tuổi trở lên được chia thành 2 nhóm: nhóm bệnh và nhóm chứng

2.2.1. Nhóm bệnh

Gồm 92 trường hợp tai biến mạch máu não giai đoạn cấp (48 trường hợp nhồi máu não và 44 trường hợp xuất huyết não) nhập viện tại Khoa Nội Tim mạch, Khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ tháng 9 năm 2015 đến tháng 12 năm 2017.

2.2.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán tai biến mạch máu não

- Lâm sàng: Dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng của Tổ Chức Y tế Thế giới về đột quỵ não là sự khởi phát đột ngột một thiếu sót thần kinh khu trú kéo dài trên 24 giờ và đã loại trừ các nguyên nhân không phải mạch máu [2].

Chẩn đoán giai đoạn TBMMN: dựa trên tiêu chuẩn của S. Oppenheimer và V. Hachinski [108].

- Giai đoạn cấp : tuần đầu
- Giai đoạn bán cấp : tuần 2 – 4
- Giai đoạn mạn tính : trên 4 tuần.

- Cận lâm sàng: Kết quả chụp não cắt lớp vi tính cho thấy hình ảnh nhồi máu não (20 – 30 Hu), xuất huyết não (60 – 90 Hu) mới tương ứng với lâm sàng.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Không đồng ý tham gia nghiên cứu
- Chúng tôi không đưa vào nhóm nghiên cứu các trường hợp sau:
 - + TBMMN qua giai đoạn cấp
 - + Xuất huyết khoang dưới nhện

- + Bệnh thần kinh có trước (Parkinson, Huntington, rối loạn co giật) [132]
- + Chấn thương sọ não [52], [145], [146].
- + Bệnh tự miễn có hoặc không dùng liệu pháp ức chế miễn dịch [35], [52], [145].
- + Bệnh toàn thân có trước bao gồm: suy thận mạn, xơ gan, bệnh phổi mạn [52], [145], [146].
- + Phụ nữ mang thai [52], [145], [146].
- + Đang sử dụng thuốc chống kết tập tiểu cầu hoặc thuốc chống đông [145], [146]
- + Đang sử dụng thuốc corticosteroids [74].
- + Hội chứng tăng tiết ADH bất thường [35].
- + Suy tim mạn, bệnh tim thiếu máu cục bộ [35], [52], [145], [146].
- + Đái tháo nhạt [35].

2.1.2. Nhóm chứng

Gồm 64 người chứng tương đồng về tuổi, giới so với nhóm bệnh, đến khám kiểm tra sức khỏe tại Bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế.

Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng:

- Tự nguyện tham gia vào chương trình nghiên cứu.
- Không mắc các bệnh nằm trong tiêu chí loại trừ nêu trên.

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 đối chiếu với nhóm chứng.

2.2.2. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu chúng tôi được tiến hành tại Khoa Nội Tim mạch, Khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

2.2.3. Các bước tiến hành

2.2.3.1. Cách thức chọn mẫu

Các bệnh nhân vào viện được chẩn đoán xác định nhồi máu não hoặc xuất huyết não giai đoạn cấp

Cỡ mẫu: Dựa vào công thức ước tính cỡ mẫu cho một chỉ số trung bình

$$n = \frac{C}{(ES)^2}$$

Trong đó C là hằng số, với khoảng tin cậy 95% (hay $\alpha = 0,05$) và power = 0,8 (hay $\beta = 0,2$), thì C=7,85

ES là hệ số ảnh hưởng, dựa vào các nghiên cứu Sarfo F.S. và cs [115] nồng độ copeptin ở bệnh nhân NMN là $26,3 \pm 7,4$ pmol/L và XHN là $20,7 \pm 6,8$ pmol/L. Nếu chấp nhận sai số của nồng độ copeptin là 3 pmol/L thì ở nhóm nhồi máu não $ES = 3/7,4 = 0,405$ và $n = 7,85/(0,405)^2 > 47$; ở nhóm xuất huyết não $ES = 3/6,8 = 0,441$ và $n = 7,85/(0,441)^2 > 41$.

Như vậy, thực tế trong nghiên cứu của chúng tôi chọn cỡ mẫu $n = 48$ bệnh nhân NMN và $n = 44$ bệnh nhân XHN là phù hợp.

2.2.3.2. Khám lâm sàng

Bệnh nhân tai biến mạch máu não được tiến hành khám nghiên cứu qua hai thời điểm.

- **Khi bệnh nhân vào viện:** Khám lâm sàng tỉ mỉ và đánh giá thang điểm Glasgow, thang điểm NIHSS, hỏi tiền sử tăng huyết áp, tiền sử hút thuốc lá, tiền sử uống rượu,... ghi nhận tất cả vào hồ sơ nghiên cứu.

- Tiến hành lấy máu vào ngày đầu tiên khi nhập viện. Tiến hành làm các xét nghiệm copeptin, glucose, HbA1c, cholesterol toàn phần, triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol, hs-CRP, fibrinogen, bạch cầu.

- **Bảy ngày sau vào viện:** Khám lâm sàng tỉ mỉ và đánh giá lại thang điểm Glasgow, thang điểm NIHSS ghi vào hồ sơ nghiên cứu.

- Lấy máu xét nghiệm lại copeptin

- So sánh nồng độ copeptin giữa nhóm bệnh nhồi máu não so với nhóm chứng.

- So sánh nồng độ copeptin giữa nhóm bệnh xuất huyết não so với nhóm chứng.

- Giá trị tiên lượng của copeptin với mức độ nặng trên lâm sàng của bệnh nhân NMN, XHN.

2.2.3.3. Các biến số nghiên cứu trên lâm sàng

- Tuổi: Tuổi được tính theo năm đến thời điểm đang tiến hành nghiên cứu.

- Giới: Giới được phân thành hai nhóm là nam và nữ.

- Hút thuốc lá:

+ Tiền sử được khai thác bằng hỏi trực tiếp bệnh nhân. Trong trường hợp bệnh nhân bị thất vận ngôn hoặc rối loạn tri giác thì tiền sử được khai thác qua người nhà bệnh nhân).

Bệnh nhân trong nghiên cứu được chia làm hai nhóm: nhóm hút thuốc lá và nhóm không 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 [67].

+ Có hút thuốc lá: Là những người đã hút ít nhất 100 điếu thuốc, hiện tại còn đang hút thuốc lá [67]. Hút thuốc lá = số gói/ngày x số năm [137].

- Tiền sử rượu: Có uống rượu và không uống rượu (chúng tôi chỉ chọn những bệnh nhân uống > 2 drinks (đơn vị rượu)/ngày (1 drink = 14g rượu tương đương 355 ml bia hoặc 148 ml rượu vang đỏ hoặc 40 ml rượu mạnh) [21], [22].

- Tiền sử TBMMN cũ: ghi nhận có TBMMN 1 lần trước đó.

- Huyết áp:

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

Máy đo huyết áp đồng hồ ALP K2 của Nhật Bản (máy đã hiệu chỉnh bằng máy đo huyết áp thủy ngân).

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 [18].

Phải đo hai lần trở lên cách nhau hai phút rồi lấy trung bình cộng mới chính xác. Phải đo hai tay, lấy bên nào huyết áp cao hơn, đề phòng bên kia động mạch có chỗ hẹp.

Bảng 2.1. Phân loại tăng huyết áp [18]

Phân loại	HA tâm thu (mmHg)	HA tâm trương (mmHg)
Tối ưu	< 120	< 80
Bình thường	< 130	< 85
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
Tiền THA: HATT từ 120-139 mmHg và HATTr từ 80-89 mmHg		

- Đánh giá tình trạng ý thức bằng thang điểm Glasgow

Bảng 2.2. Thang điểm Glasgow [1], [84].

Thử nghiệm	Đáp ứng	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: Glasgow 3 đến 4 điểm: Hôn mê sâu
 Glasgow 5 đến 8 điểm: Hôn mê nông
 Glasgow 9 đến 12 điểm: Vừa
 Glasgow > 12 điểm: Nhẹ

- Nghiên cứu mức độ nặng trên lâm sàng bằng thang điểm đột quy của Viện sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS)

Bảng 2.3. Thang điểm đột quy của Viện sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ (NIHSS) [3], [91].

Khám	Biểu hiện chi tiết	Điểm
1a. Ý thức	Tỉnh táo (hoàn toàn tỉnh táo, đáp ứng ngay khi gọi, hợp tác tốt)	0
	Lơ mơ (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 thảng và tuổi bệnh nhân (2 câu hỏi)	Trả lời chính xác cả 2 câu	0
	Trả lời chính xác được 1 câu	1
	Không chính xác cả 2 câu	2
1c. Yêu cầu mở/nhắm mắt + nắm chặt tay (2 yêu cầu)	Làm theo đúng chỉ 1 yêu cầu	0
	Làm theo đúng cả 2 yêu cầu	1
	Không đúng theo cả 2 yêu cầu	2
2. Nhìn phối hợp	Bình thường	0
	Liệt vận nhãn một phần của 1 hay 2 mắt	1
	Xoay mắt đầu sang một bên hoặc liệt đờ 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 2 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 độ nếu ngồi, hoặc 45 độ 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
	Rơi tự do (tay rơi 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
	Rơi tự do (tay rơi hoàn toàn, cố nhưng không cưỡng lại được)	3
	Không hề cử động	4
6. Vận động chân phải: (nằm ngửa, gơ chân tạo góc 30 độ 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 (rơi xuống giường trước 5 giây)	2
	Rơi 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 (rơi xuống giường trước 5 giây)	2
	Rơi tự do	3
	Không hề cử động	4

7. Mất điều hòa vận động: (nghiệm pháp ngón trở - mũi và gót - gối)	Không có mất điều hòa	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 1 thứ: thị giác hoặc xúc giác hoặc thính giác	1
	Lãng quên ít nhất là 2 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 thể 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 5 mức độ theo thang điểm

NIHSS:

0 điểm: Suy giảm chức năng thần kinh không đáng kể

1-4 điểm: Suy giảm chức năng thần kinh nhẹ

5-14 điểm: Suy giảm chức năng thần kinh trung bình

15-20 điểm: Suy giảm chức năng thần kinh nặng

21-42 điểm: Suy giảm chức năng thần kinh rất nặng.

Mức thang điểm NIHSS 15 điểm được dùng để chia nhóm nghiên cứu thành hai nhóm: mức độ lâm sàng nặng (NIHSS \geq 15 điểm, suy giảm chức năng thần kinh nặng đến rất nặng) và mức độ lâm sàng không nặng (NIHSS $<$ 15 điểm, suy giảm chức năng thần kinh nhẹ đến trung bình) được đánh giá ở ngày vào viện và bảy ngày sau vào viện.

2.2.3.4. Các biến số nghiên cứu trên cận lâm sàng

- Chụp não cắt lớp vi tính

Bệnh nhân được chụp trên máy SOMATOM Scope do hãng Siemens của Đức và kết quả được đọc bởi các bác sỹ khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

Nguyên lý: Chụp X quang cắt lớp quy ước đã có từ hơn 30 năm nay, dựa trên nguyên tắc làm rõ các tạng ở một mặt phẳng đỉnh 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 3 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 [5], [9].

Nguyên lý tạo hình: Đầu đèn tia X phát chùm tia với độ dày nhất định, qua lát cắt ngang của vật thể, theo chiều hướng khác nhau. Lượng tia X sau khi đi qua vật thể được đo bằng các đầu dò. Dữ liệu thu nhận từ các đầu dò này sẽ được máy tính xử lý và tạo hình. Các lát cắt ngang qua vùng cơ thể khảo sát, được phân thành nhiều khối nhỏ. Các khối riêng lẻ này gọi là các phân tử thể tích hay khối thể tích mô. Thành phần, độ dày của khối thể tích mô cùng với tính chất chum tia X sẽ xác định mức độ hấp thu tia X của các khối này. Các dữ liệu số về sự hấp thu tia X của khối thể tích mô (μ) được máy tính chuyển thành các độ xám khác nhau của các phân tử hình hay điểm ảnh tương ứng trên hình [5], [9].

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 [5], [9]:

$$N_{(H)} = \frac{\mu(X) - \mu_{H_2O}}{\mu(H_2O)} \times K$$

$N_{(H)}$: 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)

+ Nước	:	0 Hu
+ Xương	:	1000 Hu
+ Không khí	:	- 1000 Hu
+ Chất xám	:	35-40 Hu
+ Chất trắng	:	29-35 Hu
+ Xuất huyết não	:	60-90 Hu
+ Nhồi máu não	:	20- 30 Hu
+ Vô hóa	:	>120 Hu

* Hình ảnh chụp não cắt lớp vi tính trong nhồi máu não [5]

+ 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 có hình thang (nhồi máu động mạch não giữa). Vùng giảm tỷ trọng có hình tam giác đáy quay ra ngoài (nhồi máu một nhánh của động mạch não giữa). Hình chữ nhật khu trú ở thùy trán (nhồi máu động mạch não trước). Hình tròn hoặc dấu phẩy (nhồi máu vùng sâu).

+ Vùng giảm tỷ trọng thay đổi theo thời gian:

Tuần 1: Vùng giảm đậm không rõ bờ hoặc đậm không đều.

Sau một tháng: vùng giảm đậm thu nhỏ hơn, bờ rõ hơn nhưng mức độ giảm đậm tăng lên.

- Nhồi máu não: vùng giảm tỷ trọng.

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

Thể tích ổ tổn thương nhồi máu não: được tính theo công thức sau [44], [77], [80], [120].

$$V = \frac{1}{2} a.b.c$$

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

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

Chúng tôi lấy máu xét nghiệm ngay ngày đầu tiên sau khi bệnh nhân nhập viện. Tất cả các xét nghiệm đều được thực hiện tại Đơn vị Xét nghiệm Trung tâm Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

- Công thức máu

Xét nghiệm công thức máu trên máy đếm tế bào máu hiệu XS-1000i hãng sản xuất SYSMEX - Nhật Bản tại Khoa Xét Nghiệm Huyết học, Đơn vị Xét nghiệm Trung tâm Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

Máy gồm hai kênh: đếm tế bào ở kênh quang học theo phương pháp đếm tế bào dòng chảy và kênh đo Hb theo phương pháp so màu.

Giá trị bình thường:

+ Số lượng hồng cầu : $4 - 5,8 \times 10^{12}/L$

+ Hemoglobin : 120 – 165 g/L

+ Hematocrit : 34 – 51%

+ Số lượng tiểu cầu : $150 - 450 \times 10^9/L$

+ Số lượng bạch cầu : $4 - 10 \times 10^9/L$

- Xét nghiệm bilan lipid máu

Các xét nghiệm lipid máu bằng phương pháp so màu dùng enzyme với bộ kit của hãng Roche được thực hiện trên máy Cobas 6000 tại Khoa Sinh hóa, Đơn vị Xét nghiệm Trung tâm Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

- Định lượng cholesterol toàn phần huyết thanh:

Nguyên lý: Cholesterol ester huyết thanh được thủy phân bởi Cholesterol esterase (CHE). Cholesterol tự do tạo ra sẽ bị oxy hóa bởi cholesterol oxidase.

(CHO) để tạo thành cholest-4-en-3 one và hydrogen peroxidase (H₂O₂). H₂O₂ sẽ kết hợp với 4-aminoantipyrin và phenol với sự hiện diện của peroxidase để tạo thành chất quinoneimin. Chất quinoneimin có màu đỏ được đo bằng máy đo quang phổ ở bước sóng 540/600nm.

Giá trị bình thường của cholesterol toàn phần huyết thanh: < 5,2 mmol/L [31].

- Định lượng triglycerid huyết thanh:

Nguyên lý: triglycerid được thủy phân bởi lipase để tạo ra glycerol và các acid béo. Sau đó glycerol được phosphoryl hóa bởi adenosin triphosphat ATP cùng với glycerol kinase (GK) tạo thành glycerol-3-phosphat. Glycerol-3-phosphat bị oxy hóa với sự hiện diện của glycerol phosphat oxidase (GPO) tạo thành H₂O₂ và dihydroxyaceton phosphat. H₂O₂ kết hợp với p-chlorophenol và 4-aminoantipyrin (4-AAP) dưới sự xúc tác của peroxidase để tạo ra quinoneimin có màu đỏ và được đo bằng máy quang phổ ở bước sóng 500nm.

Giá trị bình thường triglyceride huyết thanh: < 2,26 mmol/L [31].

- Định lượng HDL cholesterol huyết thanh:

Nguyên lý: thử nghiệm bao gồm 2 pha riêng biệt. Trong pha 1, cholesterol tự do trong các lipoprotein không HDL được hòa tan và dưới tác dụng của cholesteroxidase (CO), peroxidase và DSBmT sẽ tạo ra một sản phẩm không màu. Trong pha 2, một chất tẩy đặc hiệu cho HDL làm hòa tan HDL-lipoprotein. HDL cholesterol được phóng thích sẽ phản ứng với cholesterol esterase, cholesterol oxidase và hệ thống chromogen để tạo ra một phức hợp màu xanh dương và được đo bằng máy quang phổ ở bước sóng 600/700nm.

Giá trị bình thường HDL cholesterol huyết thanh: > 0,9 mmol/L [31].

- Định lượng LDL cholesterol huyết thanh:

Nguyên lý: thử nghiệm bao gồm 2 pha riêng biệt. Trong pha 1, chất tẩy đặc hòa tan cholesterol từ các hạt lipoprotein không LDL. Dưới tác dụng của cholesterol esterase, cholesterol oxidase, peroxidase và 4-aminoantipyrin (4-AAP), cholesterol sẽ tạo ra một sản phẩm cuối không màu. Trong pha 2, một chất tẩy thứ hai sẽ giải phóng cholesterol ra khỏi các LDL-lipoprotein. Cholesterol được phóng thích sẽ phản ứng với cholesterol esterase, cholesterol oxidase và hệ thống chromogen để tạo ra một phức hợp màu xanh dương và được đo bằng máy quang phổ ở bước sóng 540/660nm.

Khi nồng độ triglycerid dưới 4,5 mmol/l, LDL Cholesterol được tính theo công thức Friedwald: $LDL\ Cholesterol = Cholesterol\ toàn\ phần - [(HDL\ cholesterol + triglycerid)/2,2]$. Đơn vị biểu thị mmol/L.

Giá trị bình thường của LDL cholesterol huyết thanh: < 3,4 mmol/L [31].

- **Định lượng glucose máu**

Lấy máu tĩnh mạch và định lượng glucose máu theo phương pháp GOD PAP (phương pháp so màu dùng enzym).

Nguyên lý: Glucose bị phosphoryl hóa bởi enzym hexokinase khi có sự hiện diện của ATP. Glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6P-DH) sẽ oxy hóa đặc hiệu Glucose-6-phosphat thành gluconate-6-phosphat kèm theo phản ứng khử NAD^+ thành NADH. Sự hấp thụ ở bước sóng 340 nm tỉ lệ thuận với nồng độ glucose có mẫu nghiệm.

- Glucose máu: 5,6 mmol/l đến 6,9 mmol/l: Rối loạn glucose máu đói [11].

- Glucose ≥ 7 mmol/l: Tăng đường huyết mức đái tháo đường [11].

- **Định lượng HbA1c**

Nguyên tắc: Định lượng HbA1c bằng phương pháp miễn dịch ức chế đo độ đục cho máu toàn phần theo 3 bước:

- *Bước 1: Ly giải hồng cầu* để giải phóng Hemoglobin. Hb này được chuyển thành dẫn xuất có phổ hấp thụ đặc trưng bằng phương pháp so màu

- *Bước 2 (Mẫu và thêm đệm/kháng thể)*: HbA1c trong mẫu thử phản ứng với kháng thể kháng HbA1c để tạo thành phức hợp *kháng nguyên – kháng thể hòa tan*. Vì vị trí gắn kháng thể đặc hiệu HbA1c chỉ hiện diện duy nhất trong phân tử HbA1c nên sự hình thành các phức hợp kháng nguyên – kháng thể không hòa tan không xảy ra.

- *Bước 3 (Thêm đệm/polyhapten)*: Các polyhapten phản ứng với kháng thể kháng HbA1c dư để tạo thành phức hợp *kháng thể - polyhapten không hòa tan* có thể đo được bằng phương pháp đo độ đục.

HbA1c được tính toán bằng % theo công thức sau:

$$\text{HbA1c (\%)} = (\text{HbA1c/Hb}) \times 91,5 + 2,15$$

- HbA1c < 6,5% [11]

- **Định lượng hs-CRP huyết thanh**

Nguyên tắc: Khi trong huyết thanh có CRP, CRP phản ứng đặc hiệu với thể kháng CRP người được phủ các hạt latex. Phức hợp kháng nguyên-kháng thể sẽ làm dung dịch đục lên. Độ đục thay đổi tùy theo nồng độ CRP có trong huyết tương. Kết quả bình thường: 0-5mg/l.

- **Định lượng Fibrinogen bằng phương pháp Clauss**

Tốc độ biến đổi fibrinogen thành fibrin phụ thuộc vào chức năng và nồng độ fibrinogen và vào lượng thrombin thêm vào hệ thống xét nghiệm. Với sự có mặt một lượng thừa thrombin, thời gian đông của mẫu huyết tương pha loãng sẽ tương quan trực tiếp với nồng độ fibrinogen [17].

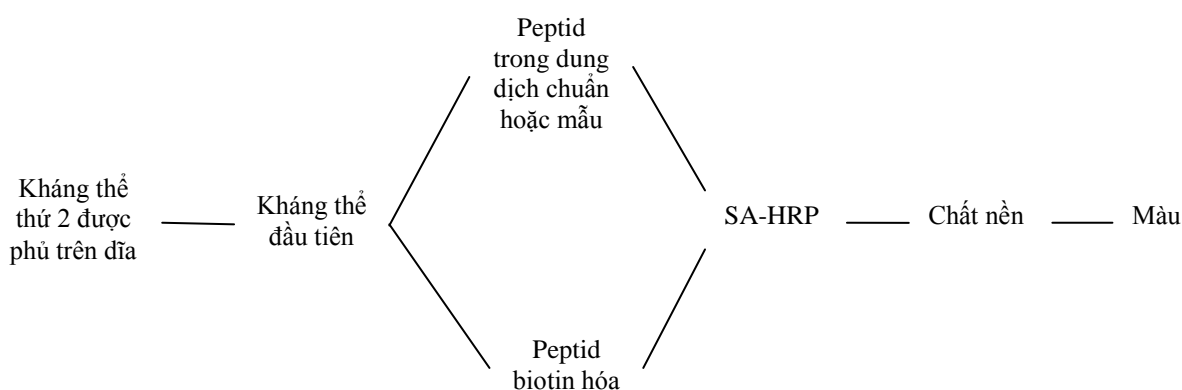
Nồng độ Fibrinogen bình thường: 2 – 4 g/lít [24].

- **Định lượng copeptin huyết thanh**

Định lượng Copeptin huyết thanh với bộ kit thử Enzyme Immunoassay Kit của Phoenix Pharmaceuticals (Hoa Kỳ) [112] bằng phương pháp kỹ thuật miễn dịch enzym (Enzyme Immunoassay) tại Bộ môn Sinh lý bệnh Miễn dịch Trường Đại học Y Dược Huế.

Nguyên tắc chung của xét nghiệm miễn dịch enzyme

Khay miễn dịch trong bộ dụng cụ này được phủ kháng thể bậc hai, vị trí gắn không đặc hiệu ở khay này bị khóa. Những kháng thể bậc hai này có thể gắn với mảnh Fc của kháng thể bậc một. Mảnh Fab của kháng thể bậc một này sẽ gắn một cách cạnh tranh với cả peptid biotin hóa và peptid đích ở cả dung dịch peptid chuẩn và cả mẫu bệnh phẩm chưa biết. Peptid biotin hóa tương tác với streptavidin-horseadish peroxidase (SA-HRP: xúc tác cho dung dịch nền). Thêm vào dung dịch dừng sẽ thay đổi màu trong mỗi giếng từ màu xanh thành màu vàng (biểu đồ 2.1).



Biểu đồ 2.1: Sơ đồ tương tác phân tử sử dụng trong bộ dụng cụ Enzyme Immunoassay [112]

Đậm độ kết quả màu vàng tỷ lệ thuận với lượng phức hợp peptide-SA-HRP biotin hóa, nhưng tỷ lệ nghịch với lượng peptid đích (cả dung dịch peptid chuẩn và cả mẫu bệnh phẩm chưa biết). Điều này là do sự cạnh tranh giữa peptid biotin hóa và peptid đích khi gắn với kháng thể bậc một. Một đường cong chuẩn được thiết lập từ sự đo lường O.D (mật độ quang) như là một chức năng của nhiều nồng độ peptid chuẩn được biết khác nhau. Nồng độ peptid chưa biết trong mẫu có thể được xác định thông qua phép ngoại suy dựa vào đường cong chuẩn này [112].

Các bước tiến hành xét nghiệm [112]:

1. Pha loãng 20 lần nồng độ dung dịch đệm của kỹ thuật EIA (assay buffer) với 950 ml nước cất. Trộn kỹ trước khi sử dụng. Đây sẽ là dung dịch đệm 1 lần được sử dụng để pha loãng hoặc hoàn nguyên tất cả các mẫu và thuốc thử trong suốt quá trình phân tích.

2. Hoàn nguyên peptid chuẩn trong 1 ml dung dịch đệm 1 lần và trộn kỹ. Để dung dịch này ít nhất 10 phút ở nhiệt độ phòng (20-23⁰C) để hòa tan hoàn toàn trong dung dịch. Đây sẽ cho một dung dịch chuẩn gốc. Trộn đều ngay trước khi sử dụng.

3. Hoàn nguyên kháng thể bậc một trong 5ml dung dịch đệm 1 lần và trộn kỹ. Để dung dịch này ở nhiệt độ phòng ít nhất 5 phút để hòa tan hoàn toàn. Trộn đều trước khi sử dụng.

4. Hoàn nguyên peptid biotin hóa trong 5ml của 1 lần đệm thử nghiệm và trộn kỹ. Để dung dịch này ở nhiệt độ phòng ít nhất 5 phút để hòa tan hoàn toàn. Trộn đều trước khi sử dụng.

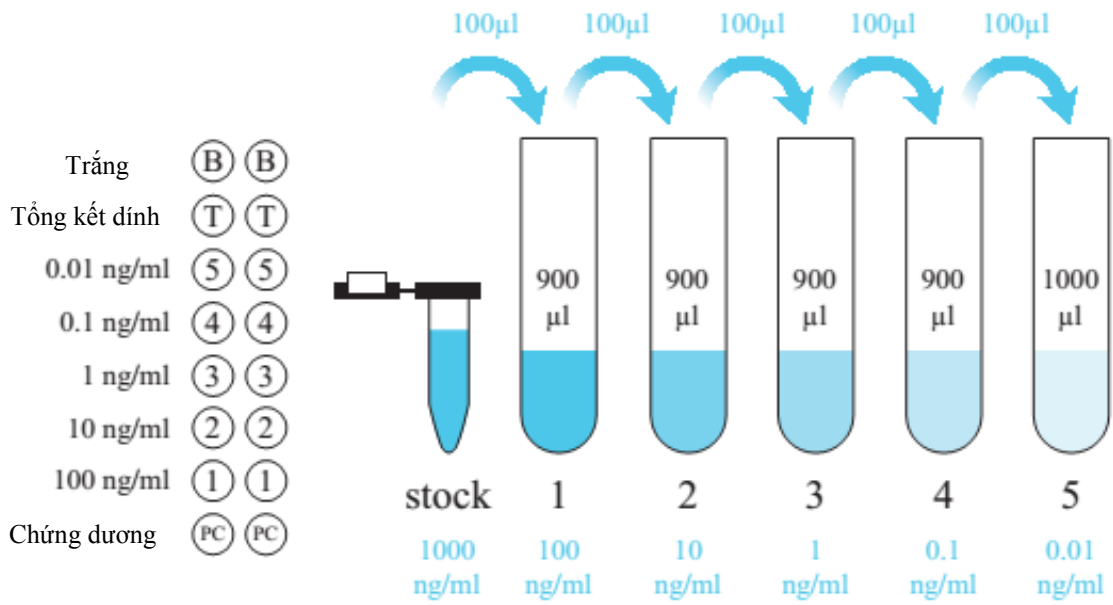
5. Hoàn nguyên chứng dương trong 200 μ l dung dịch đệm 1 lần và trộn kỹ. Để dung dịch này ở nhiệt độ phòng ít nhất 5 phút để hòa tan hoàn toàn. Trộn đều trước khi sử dụng.

6. Chuẩn bị dung dịch chuẩn từ peptid chuẩn được bù nước như hình 2.1 và hình 2.2. Trộn kỹ sau khi pha loãng mỗi ống.

Chuẩn bị dung dịch peptid chuẩn theo bảng:

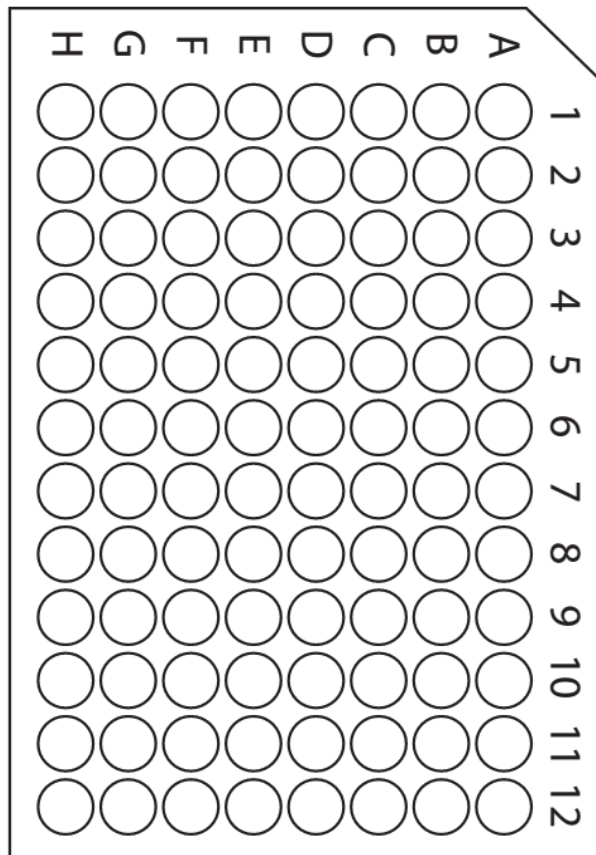
ID chuẩn/Số	Thể tích dung dịch đệm 1 lần	Thể tích peptid chuẩn	Nồng độ
Stock	1000 μ l	(power)	1000ng/ml
#1	900 μ l	100 μ l of stock	100ng/ml
#2	900 μ l	100 μ l #1	10ng/ml
#3	900 μ l	100 μ l #2	1ng/ml
#4	900 μ l	100 μ l #3	0.1ng/ml
#5	900 μ l	100 μ l #4	0.01ng/ml

Hình 2.1. Bảng pha loãng chuẩn [112]



Hình 2.2. Bản đồ các khay miễn dịch và hướng dẫn pha loãng chuẩn [112]

7. Bỏ giếng A1 và A2 trên mỗi đĩa miễn dịch trồng.



Hình 2.3. Lược đồ xét nghiệm [112]

8. Để trống giếng A1 và A2 trên bản các giếng làm chứng trắng.
9. Thêm 50 μ l dung dịch đệm 1 lần vào giếng B1 và B2. Đây sẽ đại diện cho toàn bộ kết dính.
10. Thêm 50 μ l dung dịch peptid chuẩn nồng độ thấp nhất (#5) vào giếng C1 và C2. Tiếp theo, thêm peptid chuẩn #4 vào giếng D1 và D2, ..., tiếp tục theo thứ tự ngược lại của sự pha loãng dung dịch chuẩn (hình 2.3).
11. Thêm 50 μ l chứng dương đã bù nước vào giếng H1 và H2 (hình 2.3).
12. Thêm 50 μ l mẫu nghiệm đã chuẩn bị/chưa biết bất kỳ vào giếng theo sơ đồ đã thiết kế.
13. Thêm 25 μ l kháng thể bậc một đã bù nước vào mỗi giếng, ngoại trừ giếng trắng (A1 và A2) (hình 2.3).
14. Thêm 25 μ l peptid biotin hóa đã bù nước vào mỗi giếng, ngoại trừ giếng trắng (A1 và A2) (hình 2.3).
15. Đậy kín khay miễn dịch với một tấm phủ acetate. Ủ khay miễn dịch và kết hợp lắc theo quỹ đạo 300 – 400 vòng/phút trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng (20-23⁰C).
16. Ly tâm lọ SA-HRP (3000-5000 vòng/phút) trong 5 giây. Hút 12 μ l SA-HRP vào 12 ml dung dịch đệm 1 lần 1 và trộn kỹ dung dịch.
17. Lấy APS khỏi khay miễn dịch và loại bỏ các thành phần trong giếng. Rửa mỗi giếng với 350 μ l dung dịch đệm 1 lần, loại bỏ dung dịch đệm, đảo ngược khay miễn dịch và thấm khô. Lặp lại 4 lần.
18. Thêm 100 μ l dung dịch SA-HRP vào mỗi giếng.
19. Đậy kín khay miễn dịch với APS. Ủ và kết hợp lắc theo quỹ đạo 300 – 400 vòng/phút trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng (20-23⁰C).
20. Lấy APS khỏi khay miễn dịch và loại bỏ các thành phần trong giếng. Rửa mỗi giếng với 350 μ l dung dịch đệm 1 lần, loại bỏ dung dịch đệm, đảo ngược khay miễn dịch và thấm khô. Lặp lại 4 lần.
21. Thêm 100 μ l dung dịch nền TMB vào mỗi giếng.
22. Đậy kín khay miễn dịch với APS. Ủ và kết hợp lắc theo quỹ đạo 300 – 400 vòng/phút trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng (20-23⁰C).
23. Lấy tấm APS khỏi khay miễn dịch. Không rửa khay miễn dịch hoặc loại bỏ các thành phần trong giếng.

24. Thêm 100 μl dung dịch HCl 2N vào trong mỗi giếng để hãm phản ứng. Màu trong giếng sẽ chuyển từ màu xanh sang màu vàng. Gõ nhẹ nhàng khay để đảm bảo trộn đều.

25. Đặt khay miễn dịch vào bộ đọc và đo mật độ quang O.D tại bước sóng 450nm.

Tóm tắt các bước tiến hành xét nghiệm (biểu đồ 2.2)

Thêm 50 μl /giếng mẫu chuẩn, mẫu nghiệm, hoặc chứng dương, 25 μl kháng thể bậc 1, và 25 μl peptid biotin hóa

Ngoại trừ giếng trắng



Ủ ở nhiệt độ phòng (20-23⁰C) 2 giờ



Rửa khay miễn dịch 4 lần với 350 μl /giếng dung dịch đệm 1 lần



Thêm 100 μl / giếng của dung dịch SA-HRP



Ủ ở nhiệt độ phòng (20-23⁰C) 1 giờ



Rửa khay miễn dịch 4 lần với 350 μl /giếng dung dịch đệm 1 lần



Thêm 100 μl / giếng của dung dịch chất nền TMB



Ủ ở nhiệt độ phòng (20-23⁰C) 1 giờ



Hãm phản ứng với 100 μl /giếng với dung dịch HCl 2N



Đọc hấp thụ O.D (mật độ quang) ở bước sóng **450nm** và tính kết quả

Biểu đồ 2.2. Tóm tắt các bước tiến hành xét nghiệm [112]

Tính toán kết quả [112]

1. Trục X biểu diễn nồng độ chuẩn #5 cho đến nồng độ gốc (0,01 đến 100ng/ml).
2. Trục Y biểu diễn độ hấp thụ (mật độ quang - O.D.) đo ở bước sóng 450nm.
3. Đọc kết quả trung bình của tất cả (chuẩn, chứng, mẫu) và trừ đi trung bình ô trắng O.D.
4. Đánh dấu tọa độ O.D. cho mỗi nồng độ peptide chuẩn trực tiếp trên trục X.
5. Vẽ đường cong phù hợp nhất thông qua các điểm dữ liệu này. Đường cong này cho thấy một mối liên hệ tỉ lệ nghịch giữa nồng độ peptid và độ hấp thụ. Khi mà nồng độ peptid chuẩn tăng, màu vàng giảm, như vậy độ hấp thụ (O.D.) giảm.
6. Để xác định nồng độ peptid ở mẫu chưa biết bất kỳ, đầu tiên định vị độ hấp thụ của nó (O.D.) trên trục Y. Vẽ đường ngang cắt qua đồ thị từ điểm hấp thụ đó đến điểm giao nhau với đường cong chuẩn. Tọa độ trục X tại điểm giao nhau này sẽ là nồng độ peptid (ng/ml) ở mẫu xét nghiệm.
7. Tham khảo thêm bảng dữ liệu QC (QC Data Sheet) những giá trị chứng dương được chấp nhận. Nếu giá trị chứng dương không nằm trong giới hạn riêng biệt ghi trên bảng dữ liệu QC, xét nghiệm không hợp lệ.

2.3. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU

Tất cả các dữ liệu được đưa vào máy vi tính, xử lý trên phần mềm thống kê SPSS (Statistical Package for Social Science) ấn bản 20.0.

- Giá trị các chỉ số được trình bày dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$), đánh giá sự khác biệt bằng thống kê kiểm định T-Test [25], [27].

Trong đó [28]:

$$\bar{X} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n}{n} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

$$\text{Phương sai: } S^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2 \quad [28]$$

$$\text{Độ lệch chuẩn: } S = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2} \quad [28]$$

- So sánh giữa các biến định lượng không theo phân phối chuẩn bằng U Mann Whitney test [25], [27].

- Trong phân tích so sánh, nồng độ trung vị của copeptin huyết thanh được sử dụng để so sánh giữa hai nhóm bệnh và chúng do không phân phối chuẩn.

- Các tỷ lệ được trình bày dưới dạng phần trăm (%) và kiểm định sự khác nhau giữa hai hoặc nhiều tỷ lệ phần trăm bằng test chi-bình phương (χ^2) [25], [27].

Khảo sát sự tương quan tuyến tính giữa hai biến số định lượng bởi hệ số tương quan r theo Pearson. Trong đó N là số quan sát và S_x và S_y là độ lệch chuẩn của từng biến X và Y [25].

$$r = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{X})(y_i - \bar{Y})}{(N-1)S_x S_y} \quad (-1 \leq r \leq +1)$$

Phân loại mức độ tương quan như sau [25]:

$r < 0$: tương quan nghịch

$r \approx 0$: không tương quan

$r > 0$: tương quan thuận

Xác lập phương trình đường thẳng hồi qui tuyến tính $y = \beta_0 + \beta_1 x$ [25], [27].

- Sử dụng phân tích hồi qui tuyến tính đa biến để xác định yếu tố độc lập thực sự có khả năng dự báo mức độ nặng trên lâm sàng theo thang điểm NIHSS. Trong đó, thang điểm NIHSS là biến số phụ thuộc, các yếu tố dự đoán liên quan có thể là biến định lượng hoặc biến định tính.

Phương trình hồi qui tuyến tính đa biến có dạng [25], [27]:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi} + e_i$$

Trong đó: x_{pi} biểu hiện giá trị của biến độc lập thứ p tại quan sát thứ i . Các hệ số β là các tham số không biết và thành phần e_i là một biến độc lập ngẫu nhiên có phân phối chuẩn với trung bình là 0 và phương sai không đổi σ^2 , y là biến phụ thuộc, x là biến độc lập [25], [27].

- Sử dụng phân tích hồi qui binary logistic đơn biến, để xác định các yếu tố có liên quan đến tiên lượng diễn tiến nặng và phục hồi chức năng của NMN, XHN. Các yếu tố liên quan có mức ý nghĩa $p < 0,05$ sẽ được đưa vào tích hồi qui binary logistic đa biến bằng phương pháp đưa vào hết (Enter) nhằm xác định yếu tố độc lập thật sự có giá trị tiên đoán [26]. Trong đó, Diễn tiến nặng của NMN, XHN theo thang điểm NIHSS là biến số phụ thuộc, các yếu tố tiên đoán cũng có thể là biến định lượng hoặc biến định tính.

Phương trình hồi qui binary logistic đa biến [26]:

$$\log_e \left[\frac{P_i}{1 - P_i} \right] = B_0 + B_1 X$$

Ta có thể mở rộng mô hình binary logistic cho 2 hay nhiều biến độc lập X_k .

Ngoài ra, đánh giá sự phù hợp của mô hình hồi qui binary logistic bằng kiểm định Hosmer-Lemeshow. Nếu nhận được giá trị $p > 0,05$ sẽ cho thấy mô hình phù hợp tốt với dữ liệu.

- Độ nhạy và độ đặc hiệu [28], [30]:

Một cách để xem xét mối quan hệ bất định giữa kết quả xét nghiệm và bệnh trạng là qua biểu đồ 2x2:

Bảng 2.4. Kết quả chuẩn vàng và xét nghiệm [28], [30].

		Thông tin về bệnh (kết quả chuẩn vàng)	
		Bệnh	Không bệnh
Kết quả xét nghiệm X	+ ve	Dương tính thật (true positive) a	Dương tính giả (false positive) b
	- ve	Âm tính giả (false negative) c	Âm tính thật (true negative) d

Độ nhạy, ký hiệu là Se , là xác suất mà bệnh nhân có kết quả xét nghiệm dương tính nếu biết bệnh nhân đó thực sự mắc bệnh. $Se = a / (a+c)$

Độ đặc hiệu, ký hiệu là Sp , là xác suất mà bệnh nhân có kết quả xét nghiệm âm tính nếu biết bệnh nhân đó thực sự không có bệnh. $Sp = d / (b+d)$

Đánh giá năng lực chẩn đoán hay độ chính xác của một xét nghiệm dựa vào đường cong ROC (Receiver operating Characteristic curve). Trong đường cong ROC trục tung biểu thị tỉ lệ dương thật (Độ nhạy) và trục hoành biểu thị tỉ lệ dương tính giả (1 - Độ đặc hiệu). Mỗi vị trí trên đường cong ROC biểu thị một cặp giá trị của độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng với một ngưỡng nhất định. Một xét nghiệm có năng lực chẩn đoán tốt khi đường cong ROC nằm ở góc trái trên của đồ thị (độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 100%). Đường cong ROC càng gần góc trái trên thì năng lực chẩn đoán hoặc độ chính xác của xét nghiệm càng cao.

Ý nghĩa diện tích dưới đường cong ROC [30]

Bảng 2.5. Diễn giải ý nghĩa của diện tích dưới đường biểu diễn ROC (AUC)

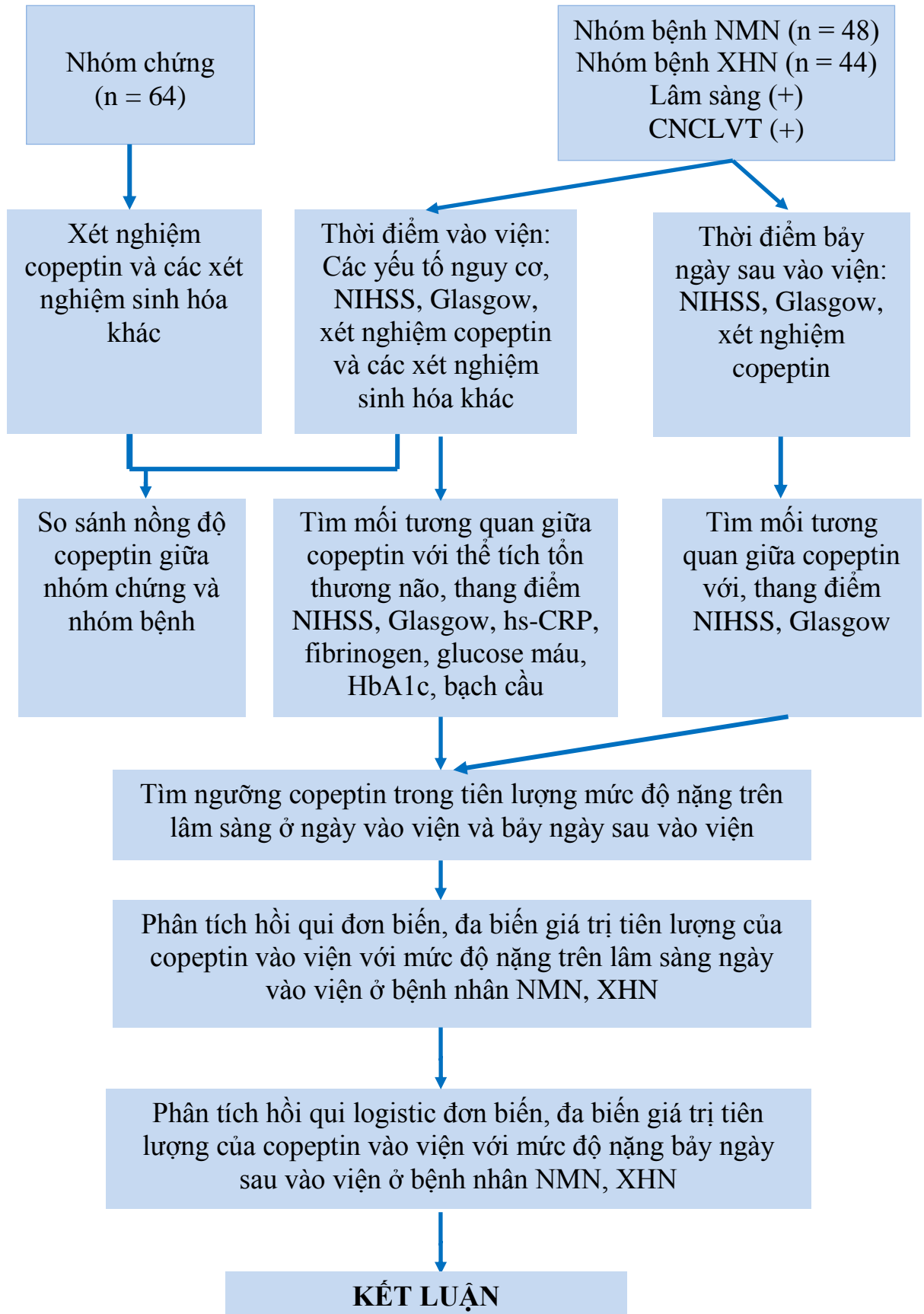
Diện tích dưới đường cong ROC	Ý nghĩa
> 0,90	Rất tốt (Excellent)
0,80 đến 0,90	Tốt (Good)
0,70 đến 0,80	Trung bình (Fair)
0,60 đến 0,70	Không tốt (Poor)
0,50 đến 0,60	Không có ý nghĩa (Fail)

2.4. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Đề cương nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Khoa học và Hội đồng Y đức của Trường Đại học Y Dược Huế, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

Bệnh nhân và/hoặc gia đình được giải thích đầy đủ và đồng ý tham gia nghiên cứu, cam kết hợp tác trong suốt quá trình nghiên cứu. Bệnh nhân có thể rút ra khỏi nghiên cứu với bất kỳ lý do nào.

Thông tin cá nhân của các đối tượng nghiên cứu được đảm bảo bí 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

3.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm của nhóm nhồi máu não

Bảng 3.1. Đặc điểm của nhóm nhồi máu não so với nhóm chứng

Các yếu tố	Nhồi máu não (n = 48)	Nhóm chứng (n = 64)	p
Nam (n,%)	25 (52,1%)	34 (53,1%)	> 0,05
Nữ (n,%)	23 (47,9%)	30 (46,9%)	> 0,05
Tuổi TB chung (năm) ($\bar{X} \pm SD$)	68,96 \pm 10,03	66,02 \pm 5,68	> 0,05
Tuổi TB ở Nam (năm) ($\bar{X} \pm SD$)	68,68 \pm 9,37	66,32 \pm 5,17	> 0,05
Tuổi TB ở Nữ (năm) ($\bar{X} \pm SD$)	69,26 \pm 10,91	65,67 \pm 6,27	> 0,05
Glucose (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)	6,57 \pm 2,18	5,63 \pm 0,87	<0,01
HbA1c (%) ($\bar{X} \pm SD$)	6,44 \pm 2,00	5,93 \pm 0,60	> 0,05
CT (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)	5,17 \pm 1,22	5,74 \pm 0,90	< 0,01
TG (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)	1,61 \pm 1,11	2,82 \pm 1,17	< 0,001
HDL-C (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)	1,21 \pm 0,37	1,35 \pm 0,35	<0,05
LDL-C (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)	3,51 \pm 1,10	3,95 \pm 0,82	<0,05
hs-CRP (mg/L) ($\bar{X} \pm SD$)	12,46 \pm 20,98	2,70 \pm 6,77	<0,01
Fibrinogen (g/L) ($\bar{X} \pm SD$)	3,60 \pm 1,23	2,81 \pm 0,46	<0,001
Bạch cầu ($\times 10^9/L$) ($\bar{X} \pm SD$)	8,49 \pm 2,67	6,72 \pm 1,55	<0,001

Nhận xét: Có sự tương đồng về tuổi, giới giữa nhóm nhồi máu não và nhóm chứng. Nồng độ trung bình của glucose, CT, Triglyceride, HDL-C, LDL-C, hs-CRP, Fibrinogen và bạch cầu giữa nhóm nhồi máu não và nhóm chứng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

3.1.2. Đặc điểm của nhóm xuất huyết não

Bảng 3.2. Đặc điểm của nhóm xuất huyết não so với nhóm chứng

Các yếu tố	Xuất huyết não	Nhóm chứng	p
	(n = 44)	(n = 64)	
Nam (n,%)	24 (54,5%)	34 (53,1%)	> 0,05
Nữ (n,%)	20 (45,5%)	30 (46,9%)	> 0,05
Tuổi TB chung (năm) ($\bar{X} \pm SD$)	65,61 \pm 13,82	66,02 \pm 5,68	> 0,05
Tuổi TB ở Nam (năm) ($\bar{X} \pm SD$)	68 \pm 11,43	66,32 \pm 5,17	> 0,05
Tuổi TB ở Nữ (năm) ($\bar{X} \pm SD$)	62,75 \pm 16,08	65,67 \pm 6,27	> 0,05
Glucose (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)	6,08 \pm 1,07	5,63 \pm 0,87	<0,05
HbA1c (%) ($\bar{X} \pm SD$)	5,73 \pm 0,53	5,93 \pm 0,60	> 0,05
CT (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)	5,05 \pm 0,94	5,74 \pm 0,90	< 0,001
TG (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)	1,56 \pm 0,74	2,82 \pm 1,17	< 0,001
HDL-C (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)	1,31 \pm 0,45	1,35 \pm 0,35	> 0,05
LDL-C (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)	3,17 \pm 0,88	3,95 \pm 0,82	< 0,001
hs-CRP (mg/L) ($\bar{X} \pm SD$)	7,51 \pm 12,17	2,70 \pm 6,77	<0,05
Fibrinogen (g/L) ($\bar{X} \pm SD$)	2,83 \pm 0,88	2,81 \pm 0,46	> 0,05
Bạch cầu ($\times 10^9/L$) ($\bar{X} \pm SD$)	8,90 \pm 2,28	6,72 \pm 1,55	< 0,001

Nhận xét: Có sự tương đồng về tuổi, giới giữa nhóm xuất huyết não và nhóm chứng. Nồng độ trung bình của glucose, CT, Triglyceride, LDL-C, hs-CRP, và bạch cầu giữa nhóm xuất huyết não và nhóm chứng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

3.1.3. Đặc điểm của nhóm bệnh

Bảng 3.3. Các yếu tố nguy cơ ở nhóm bệnh

Các yếu tố nguy cơ	Nhồi máu não		Xuất huyết não	
	n	%	n	%
Không có yếu tố nguy cơ	7	14,6	8	18,2
Hút thuốc lá	1	2,1	0	0
Uống rượu	0	0	3	6,8
Tăng huyết áp	15	31,3	24	54,5
Đái tháo đường	0	0	1	2,3
TBMMN cũ	2	4,2	0	0
Phối hợp nhiều yếu tố nguy cơ	23	47,9	8	18,2
Tổng	48	100	44	100

Nhận xét: Nguy cơ chủ yếu của bệnh nhân là tăng huyết áp, đặc biệt là bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ phối hợp.

Bảng 3.4. Mức độ lâm sàng qua thang điểm NIHSS vào viện và bảy ngày sau vào viện

Thang điểm NIHSS (điểm)	Nhồi máu não		Xuất huyết não	
	Vào viện n (%)	Bảy ngày sau vào viện n (%)	Vào viện n (%)	Bảy ngày sau vào viện n (%)
< 15	37 (77,1)	37 (77,1)	32 (72,7)	36 (81,8)
≥ 15	11 (22,9)	11 (22,9)	12 (27,3)	8 (18,2)
Tổng	48 (100)	48 (100)	44 (100)	44 (100)
p	> 0,05		> 0,05	

Nhận xét: Thang điểm NIHSS vào viện mức độ nặng và rất nặng chiếm 22,9% (ở nhóm NMN) và 27,3% (ở nhóm XHN). Sự khác biệt giữa ngày vào viện và bảy ngày sau vào viện không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

Bảng 3.5. Thể tích tổn thương não trên phim chụp não cắt lớp vi tính

Thể tích tổn thương não (cm ³)	Nhồi máu não		Xuất huyết não	
	n	%	n	%
< 30 cm ³	41	85,4	37	84,1
≥ 30 cm ³	7	14,6	7	15,9
Tổng	48	100	44	100

Nhận xét: Thể tích tổn thương não trên phim chụp não cắt lớp vi tính ≥ 30 cm³ chiếm 14,6 % ở bệnh nhân NMN và 15,9% ở bệnh nhân XHN.

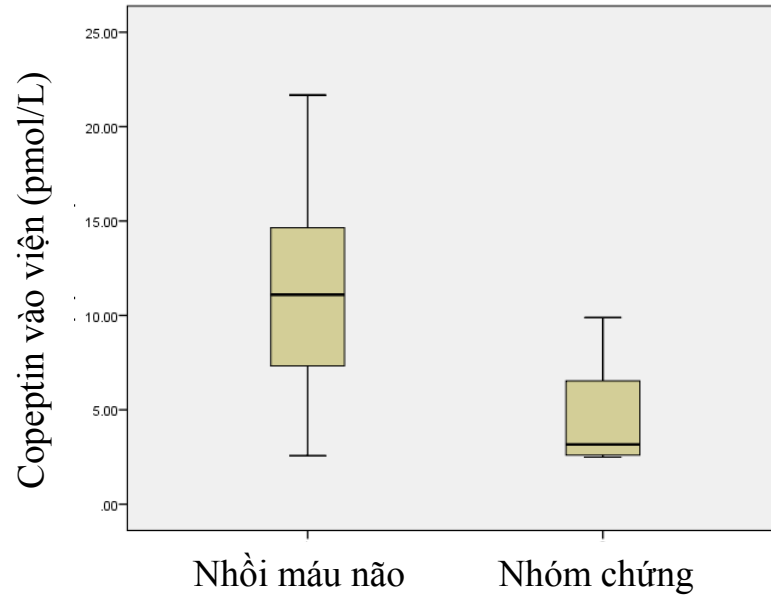
3.2. NỒNG ĐỘ COPEPTIN HUYẾT THANH Ở ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.2.1. Nồng độ copeptin huyết thanh ở bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp

Bảng 3.6. Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện ở nhóm bệnh so với nhóm chứng

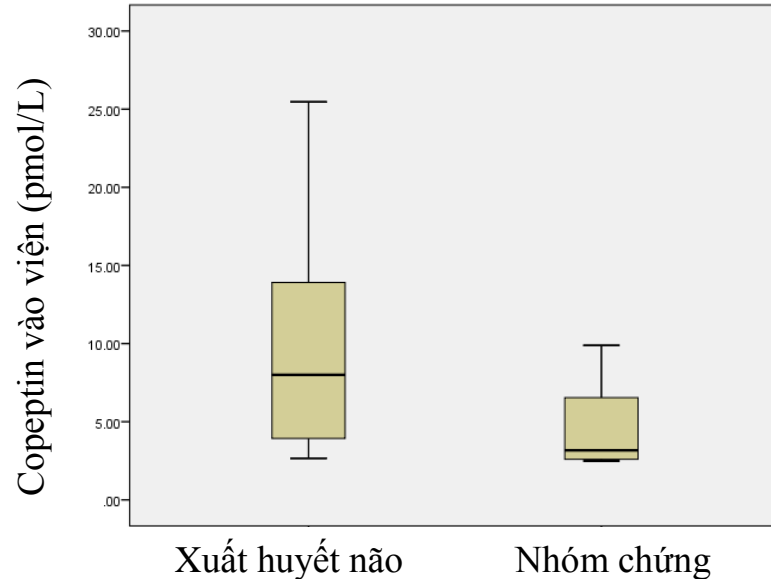
Copeptin vào viện (pmol/L)	Nhồi máu não (n = 48) (1)	Xuất huyết não (n = 44) (2)	Nhóm chứng (n = 64) (3)	p
Trung bình ± SD	11,21 ± 5,32	9,69 ± 6,46	4,5 ± 2,2	(1) và (3) < 0,001;
Trung vị (tứ phân vị)	11,1 (7,32 – 14,73)	8 (3,87 – 13,92)	3,17 (2,6 – 6,54)	(2) và (3) < 0,001; (1) và (2) > 0,05

Nhận xét: Nồng độ copeptin huyết thanh của nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Nồng độ copeptin huyết thanh không khác biệt giữa hai nhóm NMN và XHN.



Biểu đồ 3.1. Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện ở nhóm nhồi máu não và nhóm chứng

Nhận xét: Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện ở nhóm NMN cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3.2. Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện ở nhóm xuất huyết não và nhóm chứng

Nhận xét: Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện ở nhóm xuất huyết não cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.7. Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện so với bảy ngày sau vào viện

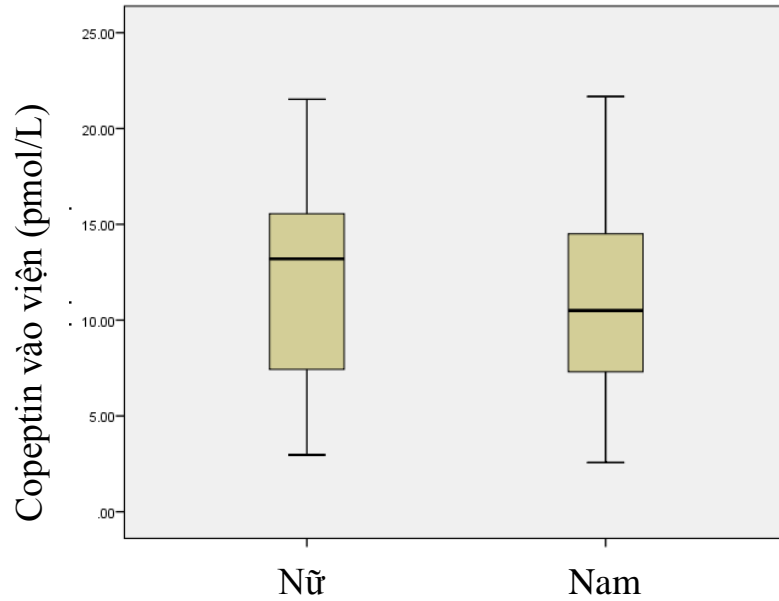
Nhóm bệnh		Nhồi máu não (n = 48)	Xuất huyết não (n = 44)
Copeptin (pmol/L)			
Trung bình ± SD	Vào viện	11,21 ± 5,32	9,69 ± 6,46
	Bảy ngày sau vào viện	9,26 ± 5,19	6,62 ± 5,12
Trung vị (tứ phân vị)	Vào viện	11,1 (7,32 – 14,73)	8 (3,87 – 13,92)
	Bảy ngày sau vào viện	9,85 (4,68-12,38)	3,68 (2,98 – 8,38)
p		< 0,001	< 0,001

Nhận xét: Nồng độ copeptin huyết thanh ở bệnh nhân NMN và XHN vào viện cao hơn bảy ngày sau vào viện có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.8. Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện theo giới ở nhóm nhồi máu não, xuất huyết não

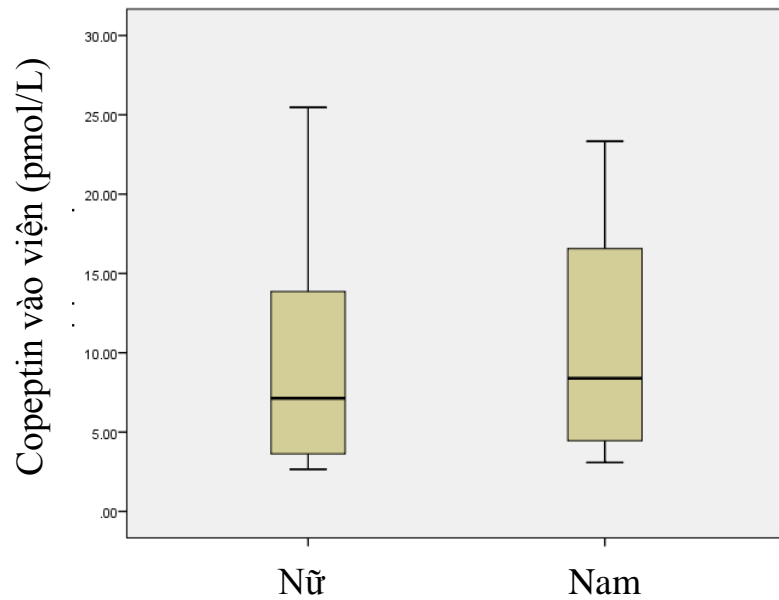
Nhóm bệnh	Nhồi máu não		Xuất huyết não	
	Nam (n= 25)	Nữ (n = 23)	Nam (n = 24)	Nữ (n = 20)
Copeptin (pmol/L)				
Trung bình ± SD	10,71 ± 5,14	11,74 ± 5,58	10,39 ± 6,84	8,85 ± 6,04
Trung vị (tứ phân vị)	10,5 (6,76 – 14,65)	13,2 (7,36 – 16,71)	8,39 (4,4 – 17,74)	7,14 (3,6 – 13,88)
p	> 0,05		> 0,05	

Nhận xét: Nồng độ copeptin vào viện giữa hai giới không có sự khác biệt ở cả hai nhóm NMN và XHN (p > 0,05)



Biểu đồ 3.3. Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện theo giới ở nhóm nhồi máu não

Nhận xét: Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện không khác biệt giữa hai giới ở nhóm nhồi máu não



Biểu đồ 3.4. Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện theo giới ở nhóm xuất huyết não

Nhận xét: Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện không khác biệt giữa hai giới ở nhóm xuất huyết não

Bảng 3.9. Nồng độ copeptin huyết thanh theo giới ở nhóm nhồi máu não so với nhóm chứng

Copeptin vào viện theo giới (pmol/L)	Nhồi máu não		Nhóm chứng	
	Nam (n= 25) (1)	Nữ (n = 23) (2)	Nam (n= 34) (3)	Nữ (n = 30) (4)
Trung bình ± SD	10,71 ± 5,14	11,74 ± 5,58	4,40 ± 2,18	4,59 ± 2,27
Trung vị (tứ phân vị)	10,5 (6,76 – 14,65)	13,2 (7,36 – 16,71)	3,07 (2,57 – 6,6)	3,33 (2,63 – 6,65)
p	(1) và (3) < 0,001; (2) và (4) < 0,001, (3) và (4) > 0,05			

Nhận xét: Nồng độ copeptin huyết thanh của nam và nữ ở nhóm nhồi máu não cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Nồng độ copeptin huyết thanh của nam và nữ ở nhóm chứng không có sự khác biệt.

Bảng 3.10. Nồng độ copeptin huyết thanh theo giới ở nhóm xuất huyết não so với nhóm chứng

Copeptin vào viện theo giới (pmol/L)	Xuất huyết não		Nhóm chứng	
	Nam (n = 24) (1)	Nữ (n = 20) (2)	Nam (n= 34) (3)	Nữ (n = 30) (4)
Trung bình ± SD	10,39 ± 6,84	8,85 ± 6,04	4,40 ± 2,18	4,59 ± 2,27
Trung vị (tứ phân vị)	8,39 (4,4 – 17,74)	7,14 (3,6 – 13,88)	3,07 (2,57 – 6,6)	3,33 (2,63 – 6,65)
p	(1) và (3) < 0,001; (2) và (4) < 0,01			

Nhận xét: Nồng độ copeptin huyết thanh của nam và nữ ở nhóm xuất huyết não cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê.

3.2.2. Nồng độ coceptin huyết thanh vào viện theo thể tích tổn thương não

Bảng 3.11. Nồng độ coceptin huyết thanh vào viện theo thể tích tổn thương não

Thể tích tổn thương não Copeptin (pmol/L)	Nhồi máu não		Xuất huyết não	
	< 30 cm ³ (n= 41)	≥ 30 cm ³ (n = 7)	< 30 cm ³ (n= 37)	≥ 30 cm ³ (n = 7)
Trung bình ± SD	10,48 ± 5,3	15,48 ± 3,13	7,76 ± 4,74	19,85 ± 4,55
Trung vị (tứ phân vị)	9,8 (6,2 – 14,07)	14,5 (13,8 – 17,3)	6,3 (3,73 – 11,04)	20,54 (13,92 – 23,33)
p	< 0,05		< 0,05	

Nhận xét: Nồng độ coceptin huyết thanh vào viện ở bệnh nhân NMN và XHN có thể tích tổn thương não ≥ 30 cm³ cao hơn so với nhóm bệnh nhân có thể tích tổn thương não < 30 cm³ có ý nghĩa thống kê.

3.3. GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG CỦA COPEPTIN Ở BỆNH NHÂN TẠI BIẾN MẠCH MÁU NÃO GIAI ĐOẠN CẤP VÀ MỐI TƯƠNG QUAN CỦA COPEPTIN VỚI CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG KHÁC

3.3.1. Nồng độ coceptin huyết thanh với mức độ nặng lâm sàng qua thang điểm NIHSS

Bảng 3.12. Nồng độ coceptin huyết thanh theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân nhồi máu não

Nhồi máu não Copeptin (pmol/L)	Vào viện		Bảy ngày sau vào viện	
	NIHSS < 15 điểm (n= 37)	NIHSS ≥ 15 điểm (n = 11)	NIHSS < 15 điểm (n= 37)	NIHSS ≥ 15 điểm (n = 11)
Trung bình ± SD	9,98 ± 4,73	15,32 ± 5,34	7,86 ± 4,34	13,95 ± 5,24
Trung vị (tứ phân vị)	9,7 (6,2 – 13,8)	14 (13,3 – 20,8)	6,4 (3,4 – 11,6)	11,7 (9,9 – 19,8)
p	< 0,01		< 0,01	

Nhận xét: Nồng độ coceptin vào viện và bảy ngày sau vào viện ở nhóm bệnh nhân NMN có thang điểm NIHSS ≥ 15 điểm cao hơn nhóm có thang điểm NIHSS < 15 điểm có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.13. Nồng độ copeptin huyết thanh theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân xuất huyết não

Xuất huyết não Copeptin (pmol/L)	Vào viện		Bảy ngày sau vào viện	
	NIHSS < 15 điểm (n= 32)	NIHSS ≥ 15 điểm (n = 12)	NIHSS < 15 điểm (n= 36)	NIHSS ≥ 15 điểm (n = 8)
Trung bình ± SD	7,48 ± 4,53	15,57 ± 7,31	5,54 ± 3,87	11,49 ± 7,26
Trung vị (tứ phân vị)	6,0 (3,5 – 11,4)	16,6 (7,8 – 22,1)	3,5 (3,0 – 7,9)	11,5 (4,2 – 17,6)
p	< 0,01		< 0,05	

Nhận xét: Nồng độ copeptin vào viện và bảy ngày sau vào viện ở nhóm bệnh XHN có điểm NIHSS ≥ 15 điểm cao hơn nhóm có điểm NIHSS < 15 điểm có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.14. Sự thay đổi nồng độ copeptin với mức độ nặng lâm sàng theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân nhồi máu não

Mức độ nặng lâm sàng theo thang điểm NIHSS (điểm)	Thang điểm NIHSS				Nồng độ copeptin (pmol/L)		p
	Vào viện		Bảy ngày sau vào viện		Vào viện	Bảy ngày sau vào viện	
	n	%	n	%	Trung vị (tứ phân vị)	Trung vị (tứ phân vị)	
NIHSS: 1-4	5	10,4	6	12,5	6,60 (5,48-10,33)	4,65 (2,65-9,60)	> 0,05
NIHSS: 5-14	32	66,7	31	64,6	9,7 (6,21-13,75)	8,5 (4,10-11,70)	< 0,01
NIHSS: 15-20	10	20,8	7	14,6	20,84 (13,80-21,53)	10,5 (9,90-20,80)	< 0,05
NIHSS: 21-42	1	2,1	4	8,3	14,25 (13,48-15,13)	13,05 (9,15-18,47)	> 0,05

Nhận xét: Ở bệnh nhân NMN bảy ngày sau vào viện tỷ lệ bệnh nhân trong nhóm NIHSS = 5 - 14 điểm và NIHSS = 15 - 20 điểm giảm hơn so với khi vào viện. Tương ứng trung vị nồng độ copeptin ở hai nhóm này giảm có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.15. Sự thay đổi nồng độ copeptin với mức độ nặng lâm sàng theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân xuất huyết não

Mức độ nặng lâm sàng theo thang điểm NIHSS	Thang điểm NIHSS				Nồng độ copeptin (pmol/L)		p
	Vào viện		Bảy ngày sau vào viện		Vào viện	Bảy ngày sau vào viện	
	n	%	n	%	Trung vị (tứ phân vị)	Trung vị (tứ phân vị)	
NIHSS: 1-4	7	15,9	6	13,6	3,86 (3,42-5,56)	3,14 (2,65-3,35)	< 0,05
NIHSS: 5-14	25	56,8	30	68,2	7,96 (3,80-12,13)	3,70 (2,99-8,17)	< 0,01
NIHSS: 15-20	9	20,5	6	13,6	19,61 (12,24-21,07)	7,76 (3,21-15,06)	< 0,05
NIHSS: 21-42	3	6,8	2	4,5	24,40 (17,50-19,10)	19,04 (11,50-17,05)	> 0,05

Nhận xét: Ở bệnh nhân XHN bảy ngày sau vào viện tỷ lệ bệnh nhân trong nhóm NIHSS = 1 - 4 điểm và NIHSS = 15 - 20 điểm giảm hơn so với khi vào viện. Tương ứng trung vị nồng độ copeptin trong hai nhóm này giảm có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.16. Liên quan nồng độ copeptin vào viện với mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân nhồi máu não

Nhồi máu não bảy ngày sau vào viện Copeptin vào viện (pmol/L)	NIHSS < 15 điểm (n= 37)	NIHSS ≥ 15 điểm (n = 11)	p
	Trung bình ± SD	9,51 ± 4,46	
Trung vị (tứ phân vị)	9,7 (5,95 – 13,00)	15,34 (13,80 – 21,50)	

Nhận xét: Nồng độ copeptin vào viện ở những bệnh nhân NMN có lâm sàng nặng bảy ngày sau vào viện cao hơn những bệnh nhân nhẹ có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.17. Liên quan nồng độ copeptin vào viện với mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân xuất huyết não

Xuất huyết não bảy ngày sau vào viện Copeptin vào viện (pmol/L)	NIHSS < 15 điểm (n= 36)	NIHSS ≥ 15 điểm (n = 8)	p
	Trung bình ± SD	7,61 ± 4,46	
Trung vị (tứ phân vị)	6,10 (3,69 – 11,35)	20,27 (15,30 – 23,17)	

Nhận xét: Nồng độ copeptin vào viện ở những bệnh nhân XHN có lâm sàng nặng bảy ngày sau vào viện cao hơn những bệnh nhân nhẹ có ý nghĩa thống kê.

3.3.2. Nồng độ copeptin huyết thanh trong tiên lượng mức độ nặng ở bệnh nhân tai biến mạch máu não

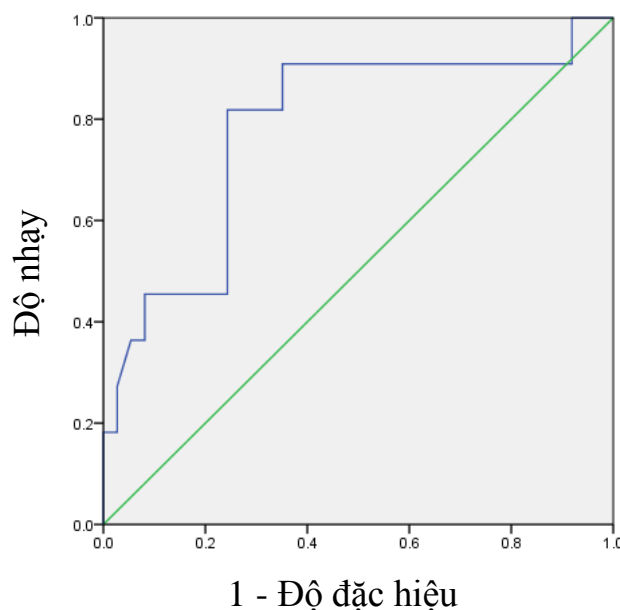
Chúng tôi đưa ra tiêu chuẩn mức độ nặng của bệnh trên lâm sàng khi bệnh nhân có điểm NIHSS ≥ 15 điểm.

3.3.2.1. Điểm cắt giá trị nồng độ copeptin vào viện để tiên lượng mức độ nặng trên lâm sàng ở bệnh nhân nhồi máu não khi vào viện theo thang điểm NIHSS

Bảng 3.18. Điểm cắt giá trị nồng độ copeptin vào viện tiên lượng mức độ nặng trên lâm sàng lúc vào viện ở bệnh nhân nhồi máu não

Thông số	Diện tích (AUC)	95% KTC	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	p
Copeptin vào viện (pmol/L)	0,78	0,62 - 0,95	13,25	81,8	75,7	< 0,01

Đường cong ROC



Biểu đồ 3.5. Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ copeptin vào viện tiên lượng mức độ nặng trên lâm sàng theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân nhồi máu não

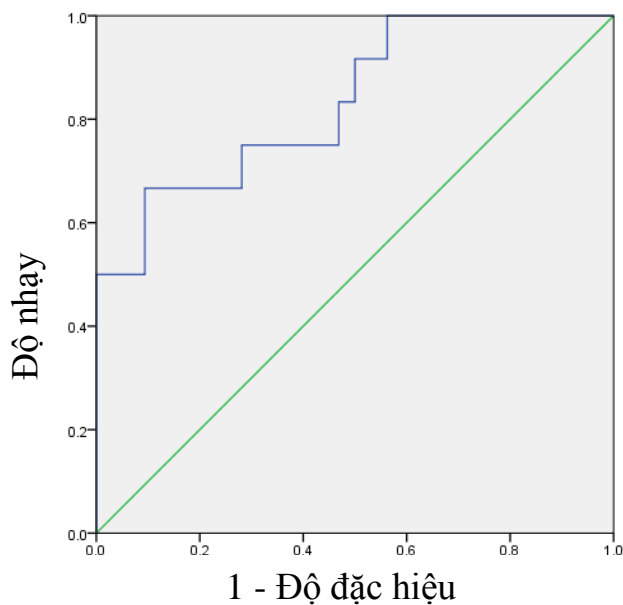
Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC có giá trị 0,78 ($p < 0,01$), với điểm cắt copeptin là 13,25 pmol/L, độ nhạy 81,8% và độ đặc hiệu 75,7% tiên lượng mức độ nặng lúc vào viện ở nhóm NMN.

3.3.2.2. Điểm cắt giá trị nồng độ copeptin vào viện để tiên lượng mức độ nặng trên lâm sàng ở bệnh nhân xuất huyết não khi vào viện theo thang điểm NIHSS

Bảng 3.19. Điểm cắt giá trị nồng độ copeptin vào viện tiên lượng mức độ nặng trên lâm sàng lúc vào viện ở bệnh nhân xuất huyết não

Thông số	Diện tích (AUC)	95% KTC	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	p
Copeptin vào viện (pmol/L)	0,83	0,70 - 0,97	13,91	66,7	90,6	< 0,001

Đường cong ROC



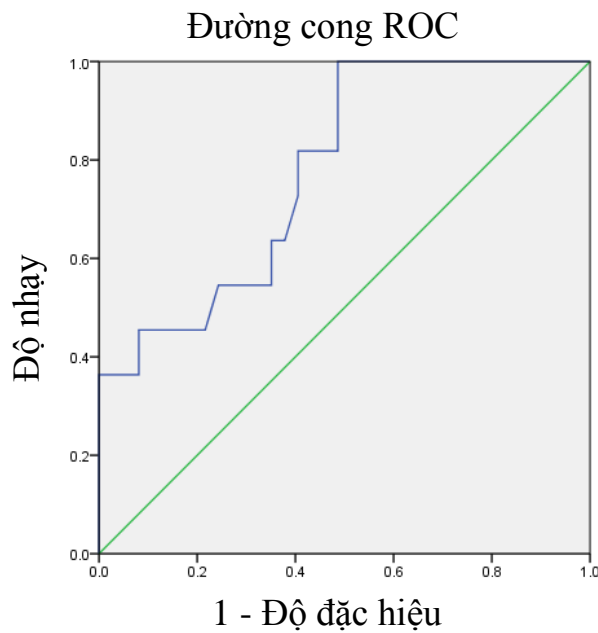
Biểu đồ 3.6. Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ copeptin vào viện tiên lượng mức độ nặng trên lâm sàng theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân xuất huyết não

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC có giá trị 0,83 ($p < 0,001$), với điểm cắt copeptin là 13,91 pmol/L có độ nhạy 66,7% và độ đặc hiệu 90,6% tiên lượng mức độ nặng lúc vào viện ở nhóm XHN.

3.3.2.3. Điểm cắt giá trị nồng độ copeptin bảy ngày sau vào viện tiên lượng mức độ nặng trên lâm sàng ở bệnh nhân nhồi máu não bảy ngày sau vào viện theo thang điểm NIHSS.

Bảng 3.20. Điểm cắt giá trị nồng độ copeptin bảy ngày sau vào viện tiên lượng mức độ nặng trên lâm sàng ở bệnh nhân nhồi máu não

Thông số	Diện tích (AUC)	95% KTC	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	p
Copeptin bảy ngày sau vào viện (pmol/L)	0,78	0,63 - 0,92	8	90,9	51,4	< 0,01



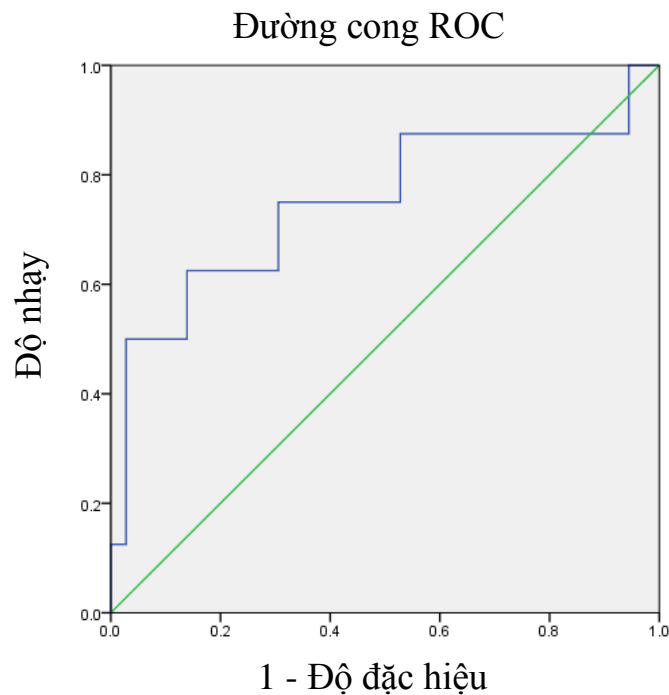
Biểu đồ 3.7. Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ copeptin bảy ngày sau vào viện trong tiên lượng mức độ nặng ở bệnh nhân nhồi máu não

Nhận xét: Với điểm cắt copeptin bảy ngày sau vào viện là 8 pmol/L thì diện tích dưới đường cong để tiên lượng bệnh nặng là 0,78 với độ nhạy 90,9% và độ đặc hiệu 51,4%.

3.3.2.4. Điểm cắt giá trị nồng độ copeptin bảy ngày sau vào viện tiên lượng mức độ nặng trên lâm sàng ở bệnh nhân xuất huyết não bảy ngày sau vào viện theo thang điểm NIHSS.

Bảng 3.21. Điểm cắt giá trị nồng độ copeptin bảy ngày sau vào viện tiên lượng mức độ nặng trên lâm sàng ở bệnh nhân xuất huyết não

Thông số	Diện tích (AUC)	95% KTC	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	p
Copeptin bảy ngày sau vào viện (pmol/L)	0,75	0,52 - 0,98	8,72	62,5	86,1	< 0,05



Biểu đồ 3.8. Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ copeptin bảy ngày sau vào viện trong tiên lượng mức độ nặng của bệnh ở bệnh nhân xuất huyết não

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC có giá trị 0,75 ($p < 0,05$) với điểm cắt copeptin là 8,72 pmol/L cho độ nhạy tiên lượng là 62,5% và độ đặc hiệu là 86,1%.

3.3.3. Giá trị tiên lượng của copeptin với mức độ nặng ở bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp

3.3.3.1. Giá trị tiên lượng của copeptin vào viện với mức độ nặng lâm sàng vào viện theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân nhồi máu não

Bảng 3.22. Tương quan giữa thang điểm NIHSS vào viện với các yếu tố nguy cơ khác ở bệnh nhân nhồi máu não

Các yếu tố	Hệ số tương quan	p
Copeptin vào viện (pmol/L)	0,550	< 0,001
Thể tích tổn thương não (cm ³)	0,289	< 0,05
HATT (mmHg)	0,242	> 0,05
HHTTr (mmHg)	0,219	> 0,05
Glucose máu (mmol/L)	0,255	> 0,05
HbA1c (%)	0,193	> 0,05
Cholesterol toàn phần (mmol/L)	0,039	> 0,05
Triglyceride (mmol/L)	0,03	> 0,05
HDL-C (mmol/L)	-0,075	> 0,05
LDL-C (mmol/L)	0,014	> 0,05
hs-CRP (mg/L)	0,272	> 0,05
Fibrinogen (g/L)	0,219	> 0,05
Bạch cầu (x 10 ⁹ /L)	0,257	> 0,05

Nhận xét: Nồng độ copeptin vào viện, thể tích tổn thương não có tương quan với thang điểm NIHSS.

Bảng 3.23. Phân tích hồi qui đơn biến các yếu tố liên quan đến mức độ nặng lâm sàng vào viện theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân nhồi máu não

Biến số	β	α (hằng số)	R	R²	p
Copeptin vào viện (pmol/L)	0,447	5,217	0,550	0,302	< 0,001
Thể tích tổn thương não (cm ³)	0,067	9,629	0,289	0,083	< 0,05

Nhận xét: Các yếu tố copeptin vào viện, thể tích tổn thương não đều có ảnh hưởng đến mức độ nặng lâm sàng lúc vào viện (theo thang điểm NIHSS) ở nhóm NMN, trong đó copeptin có ảnh hưởng mạnh hơn.

Bảng 3.24. Phân tích hồi qui đa biến các yếu tố liên quan đến mức độ nặng lâm sàng vào viện theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân nhồi máu não

Biến số	β	Sai số chuẩn	p
Copeptin vào viện (pmol/L)	0,442	0,112	< 0,001
Thể tích tổn thương não (cm ³)	0,031	0,03	> 0,05
Hằng số	5,176		

Nhận xét: Phân tích hồi qui đa biến cho thấy chỉ có copeptin là yếu tố độc lập có ý nghĩa dự đoán mức độ nặng trên lâm sàng (theo thang điểm NIHSS) ở bệnh nhân NMN ($\beta = 0,442$, $p < 0,001$).

3.3.3.2. Giá trị tiên lượng của copeptin vào viện với mức độ nặng lâm sàng vào viện theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân xuất huyết não

Bảng 3.25. Tương quan giữa thang điểm NIHSS vào viện với các yếu tố nguy cơ khác ở bệnh nhân xuất huyết não

Các yếu tố	Hệ số tương quan	p
Copeptin vào viện (pmol/L)	0,666	< 0,001
Thể tích tổn thương não (cm ³)	0,603	< 0,001
HATT (mmHg)	0,095	> 0,05
HATTr (mmHg)	0,068	> 0,05
Glucose máu (mmol/L)	0,261	< 0,05
HbA1c (%)	0,185	>0,05
Cholesterol toàn phần (mmol/L)	-0,169	> 0,05
Triglyceride (mmol/L)	0,239	> 0,05
HDL-C (mmol/L)	-0,058	> 0,05
LDL-C (mmol/L)	-0,231	> 0,05
hs-CRP (mg/L)	0,088	> 0,05
Fibrinogen (g/L)	0,097	> 0,05
Bạch cầu (x 10 ⁹ /L)	0,164	< 0,05

Nhận xét: Nồng độ copeptin vào viện, thể tích tổn thương não có tương quan với thang điểm NIHSS.

Bảng 3.26. Phân tích hồi qui đơn biến các yếu tố liên quan đến mức độ nặng lâm sàng vào viện theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân xuất huyết não

Biến số	β	α (hằng số)	R	R²	p
Copeptin vào viện (pmol/L)	0,702	3,63	0,666	0,443	< 0,001
Thể tích tổn thương não (cm ³)	0,238	6,923	0,603	0,363	< 0,001

Nhận xét: Các yếu tố copeptin, thể tích tổn thương não đều có ảnh hưởng đến mức độ nặng lâm sàng (theo thang điểm NIHSS) ở nhóm XHN

Bảng 3.27. Phân tích hồi qui đa biến các yếu tố liên quan đến mức độ nặng lâm sàng vào viện theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân xuất huyết não

Biến số	β	Sai số chuẩn	p
Copeptin vào viện (pmol/L)	0,515	0,181	< 0,01
Thể tích tổn thương não (cm ³)	0,094	0,068	> 0,05
Hằng số	4,064		

Nhận xét: Phân tích hồi qui đa biến cho thấy chỉ có copeptin là yếu tố độc lập có ý nghĩa dự đoán mức độ nặng trên lâm sàng theo thang điểm NIHSS ở nhóm XHN.

3.3.3.3. Giá trị tiên lượng của copeptin vào viện với mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân nhồi máu não

Bảng 3.28. So sánh các yếu tố nguy cơ trong tiên lượng mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân nhồi máu não

Các yếu tố	Nhồi máu não		p
	Nặng (n = 11)	Không nặng (n = 37)	
	X ± SD	X ± SD	
Tuổi (năm)	72,09 ± 8,56	68,03 ± 10,35	> 0,05
HATT (mmHg)	156,36 ± 26,56	154,86 ± 27,75	> 0,05
HATTr (mmHg)	90,00 ± 11,83	87,30 ± 15,75	> 0,05
Copeptin vào viện (pmol/L)	16,92 ± 3,86	9,51 ± 4,46	< 0,001
Thể tích tổn thương não (cm³)	32,87 ± 33,06	8,39 ± 8,78	< 0,05
Glucose máu (mmol/L)	8,25 ± 3,46	6,07 ± 1,32	> 0,05
HbA1c (%)	7,18 ± 2,56	6,22 ± 1,78	> 0,05
Cholesterol toàn phần (mmol/L)	5,46 ± 1,23	5,08 ± 1,23	> 0,05
Triglyceride (mmol/L)	1,75 ± 1,21	1,56 ± 1,09	> 0,05
HDL-C (mmol/L)	1,20 ± 0,57	1,21 ± 0,30	> 0,05
LDL-C (mmol/L)	3,69 ± 1,17	3,45 ± 1,09	> 0,05
hs-CRP (mg/L)	26,68 ± 38,38	8,23 ± 9,25	> 0,05
Fibrinogen (g/L)	4,04 ± 1,25	3,47 ± 1,22	> 0,05
Bạch cầu (x 10⁹/L)	10,59 ± 4,15	7,87 ± 1,67	< 0,05

Nhận xét: Nồng độ copeptin vào viện, thể tích tổn thương não, bạch cầu, là có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm với mức độ lâm sàng nặng và không nặng.

Bảng 3.29. Phân tích hồi qui logistic đơn biến các yếu tố ảnh hưởng mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân nhồi máu não

Biến số	β	OR	95% KTC	p
Copeptin vào viện (pmol/L)	0,403	1,496	1,163 – 1,925	< 0,01
Thể tích tổn thương não (cm ³)	0,062	1,064	1,017 – 1,114	< 0,01
Bạch cầu (x 10 ⁹ /L)	0,688	1,991	1,121 – 3,533	< 0,05

Nhận xét: Phân tích hồi qui logistic đơn biến cho thấy copeptin vào viện, thể tích tổn thương não, bạch cầu có ảnh hưởng đến tiên lượng nhồi máu não nặng bảy ngày sau vào viện.

Bảng 3.30. Phân tích hồi qui logistic đa biến các yếu tố ảnh hưởng mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân nhồi máu não

Biến số	β	OR	95% KTC	p
Copeptin vào viện (pmol/L)	0,401	1,493	1,093 – 2,040	< 0,05
Thể tích tổn thương não (cm ³)	0,057	1,058	0,996 – 1,125	> 0,05
Bạch cầu (x 10 ⁹ /L)	0,225	1,253	0,654 – 2,399	> 0,05

Nhận xét: Copeptin vào viện là yếu tố tiên đoán độc lập với mức độ nặng trên lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân nhồi máu não với OR = 1,493 (95% CI: 1,093 – 2,040), p < 0,05.

Bảng 3.31. Giá trị tiên lượng dự báo của mô hình

Kết quả quan sát	Kết quả dự đoán		Tỷ lệ đúng (%)
	NMN nặng	NMN không nặng	
NMN nặng	8	3	72,7
NMN không nặng	2	35	94,6
Độ chính xác chung			89,6

Nhận xét: Giá trị tiên lượng nặng dự đoán đúng 89,6 % (Kiểm định Hosmer và Lemeshow với $\chi^2 = 1,401$, df = 8, p > 0,05)

3.3.3.4. Giá trị tiên lượng của copeptin vào viện với mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện theo thang điểm NIHSS ở bệnh nhân xuất huyết não

Bảng 3.32. So sánh các yếu tố nguy cơ trong tiên lượng mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân xuất huyết não

Các yếu tố	Xuất huyết não		p
	Nặng (n = 8)	Không nặng (n = 36)	
	X ± SD	X ± SD	
Tuổi (năm)	61,50 ± 5,71	66,53 ± 14,95	> 0,05
HATT (mmHg)	160 ± 20,70	155,28 ± 30,45	> 0,05
HATTr (mmHg)	91,25 ± 11,26	88,89 ± 15,99	> 0,05
Copeptin vào viện (pmol/L)	19,02 ± 5,94	7,61 ± 4,46	< 0,001
Thể tích tổn thương não (cm³)	37,34 ± 25,90	9,72 ± 9,41	< 0,05
Glucose máu (mmol/L)	6,65 ± 0,90	5,95 ± 1,07	> 0,05
HbA1c (%)	5,99 ± 0,56	5,66 ± 0,51	> 0,05
Cholesterol toàn phần (mmol/L)	4,70 ± 0,76	5,13 ± 0,97	> 0,05
Triglyceride (mmol/L)	1,74 ± 0,48	1,52 ± 0,78	> 0,05
HDL-C (mmol/L)	1,24 ± 0,26	1,33 ± 0,48	> 0,05
LDL-C (mmol/L)	2,76 ± 0,77	3,27 ± 0,89	> 0,05
hs-CRP (mg/L)	10,36 ± 15,56	6,88 ± 11,46	> 0,05
Fibrinogen (g/L)	3,22 ± 1,60	2,74 ± 0,64	> 0,05
Bạch cầu (x 10 ⁹ /L)	9,27 ± 2,42	8,81 ± 2,27	> 0,05

Nhận xét: Nồng độ copeptin vào viện, thể tích tổn thương não là có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm diễn tiến lâm sàng nặng và nhóm không diễn tiến nặng.

Bảng 3.33. Phân tích hồi qui logistic đơn biến các yếu tố ảnh hưởng mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân xuất huyết não

Biến số	β	OR	95% KTC	p
Copeptin vào viện (pmol/L)	0,382	1,465	1,146 - 1,874	< 0,01
Thể tích tổn thương não (cm ³)	0,086	1,09	1,033 – 1,151	< 0,01

Nhận xét: Phân tích hồi qui logistic đơn biến cho thấy copeptin và thể tích tổn thương não đều có ảnh hưởng đến tiên lượng XHN nặng bảy ngày sau vào viện.

Bảng 3.34. Phân tích hồi qui logistic đa biến các yếu tố ảnh hưởng mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân xuất huyết não

Biến số	β	OR	95% KTC	p
Copeptin vào viện (pmol/L)	0,350	1,419	1,048 – 1,921	< 0,05
Thể tích tổn thương não (cm ³)	0,013	1,013	0,94 – 1,091	> 0,05

Nhận xét: Copeptin vào viện là yếu tố tiên đoán độc lập với diễn tiến nặng trên lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân xuất huyết não với OR = 1,419 (95% CI: 1,048 – 1,921, p < 0,05).

Bảng 3.35. Giá trị tiên lượng dự báo của mô hình

Kết quả quan sát	Kết quả dự đoán		Tỷ lệ đúng (%)
	XHN nặng	XHN không nặng	
XHN nặng	6	2	75
XHN không nặng	1	35	97,2
Độ chính xác chung			93,2

Nhận xét: Giá trị tiên lượng nặng dự đoán đúng 93,2% (Kiểm định Hosmer và Lemeshow với $\chi^2 = 14,031$, df = 8, p > 0,05)

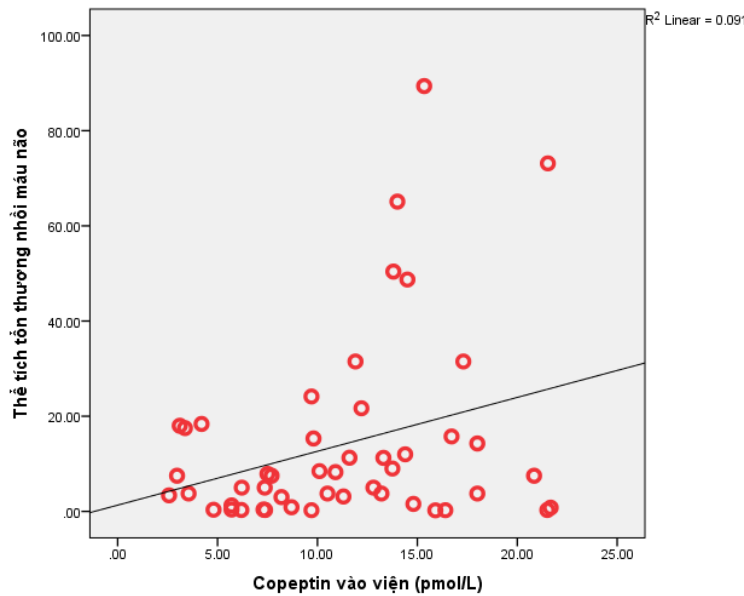
3.3.4. Tương quan giữa copeptin với thể tích tổn thương não, thang điểm NIHSS, thang điểm Glasgow, hs-CRP, Fibrinogen, glucose máu, HbA1c, bạch cầu

3.3.4.1. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thể tích tổn thương não ở bệnh nhân tai biến mạch máu não

Bảng 3.36. Tương quan giữa độ copeptin huyết thanh vào viện với thể tích tổn thương não ở bệnh nhân tai biến mạch máu não

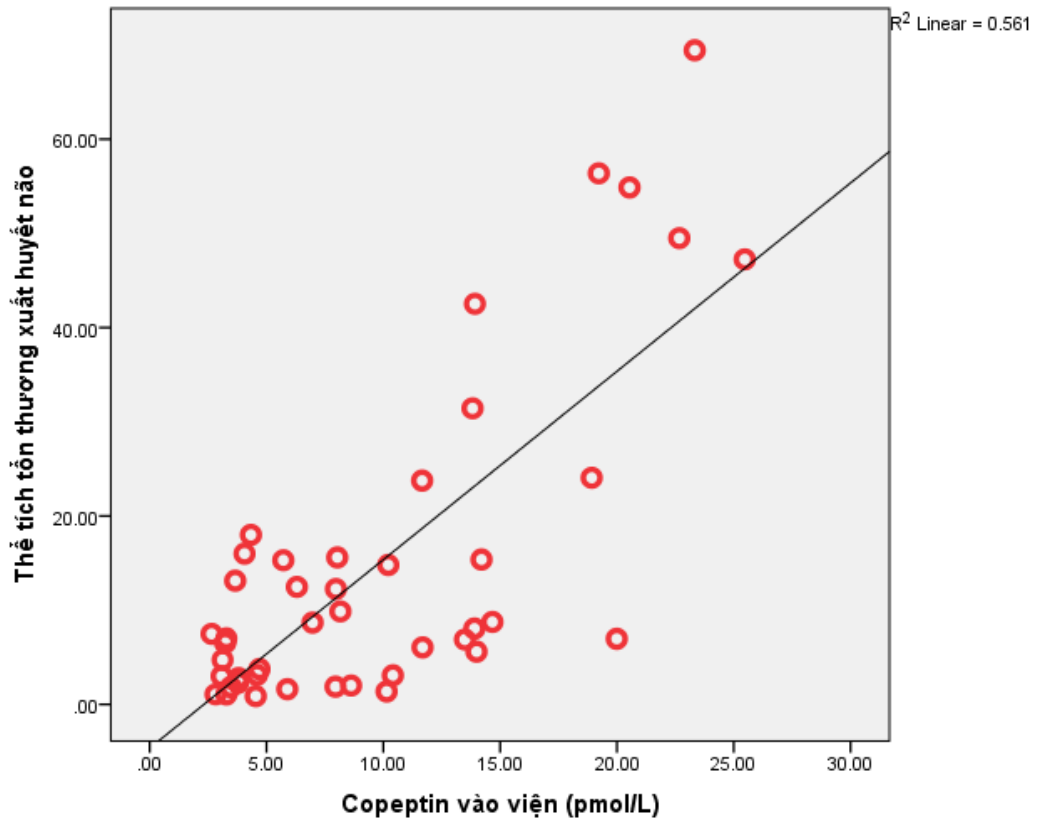
Copeptin vào viện (pmol/L)	Hệ số r	p	Phương trình tương quan tuyến tính
Thể tích tổn thương não			
Thể tích tổn thương nhồi máu não	0,301	<0,05	$y = 1,132x + 1,316$
Thể tích tổn thương xuất huyết não	0,749	<0,001	$y = 2x - 4,635$

Nhận xét: Có mối tương quan thuận giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thể tích tổn thương não ở bệnh nhân NMN và XHN.



Biểu đồ 3.9. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thể tích tổn thương nhồi máu não.

Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thể tích tổn thương nhồi máu não ($r = 0,301$, $p < 0,05$). Phương trình tương quan tuyến tính $y = 1,132x + 1,316$.



Biểu đồ 3.10. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thể tích tổn thương xuất huyết não.

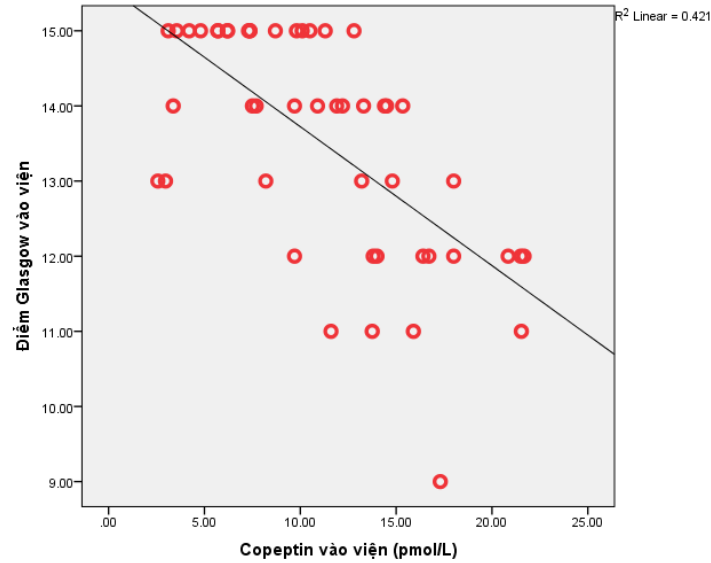
Nhận xét: Nồng độ copeptin huyết thanh vào viện tương quan thuận chặt chẽ với thể tích tổn thương xuất huyết não ($r = 0,749$, $p < 0,001$). Phương trình tương quan tuyến tính $y = 2x - 4,635$.

3.3.4.2. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với các thông số khác ở bệnh nhân nhồi máu não

Bảng 3.37. Tương quan giữa nồng độ copeptin vào viện với các thông số lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân nhồi máu não

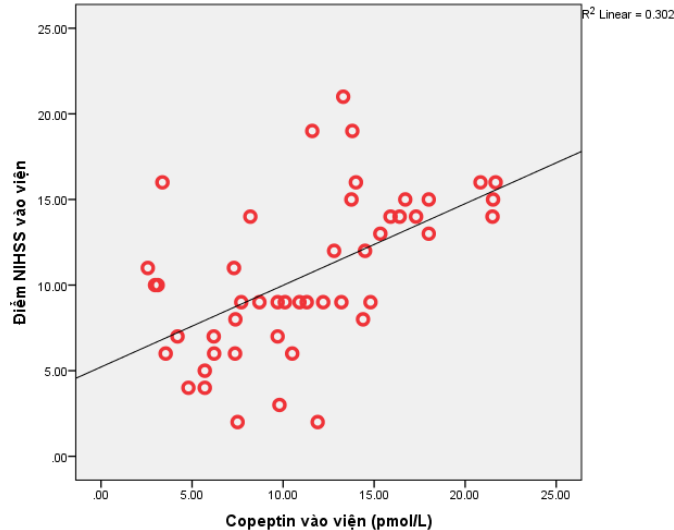
Copeptin vào viện (pmol/L)	Hệ số r	p	Phương trình tương quan tuyến tính
Các yếu tố			
Thang điểm Glasgow vào viện	-0,649	< 0,001	$y = -0,185x + 15,572$
Thang điểm NIHSS vào viện	0,550	< 0,001	$y = 0,477x + 5,217$
HATT (mmHg)	0,285	> 0,05	Không tương quan
HATTr (mmHg)	0,233	> 0,05	Không tương quan
Glucose máu (mmol/L)	0,467	< 0,01	$y = 0,191x + 4,432$
HbA1c (%)	0,219	> 0,05	Không tương quan
hs-CRP (mg/L)	0,467	< 0,01	$y = 1,839x - 8,151$
Fibrinogen (g/L)	0,287	< 0,05	$y = 0,067x + 2,858$
Bạch cầu ($\times 10^9/L$)	0,463	< 0,01	$y = 0,233x + 5,887$

Nhận xét: Ở bệnh nhân nhồi máu não có mối tương quan thuận giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với điểm NIHSS, glucose máu, hs-CRP, fibrinogen, bạch cầu và tương quan nghịch với thang điểm Glasgow.



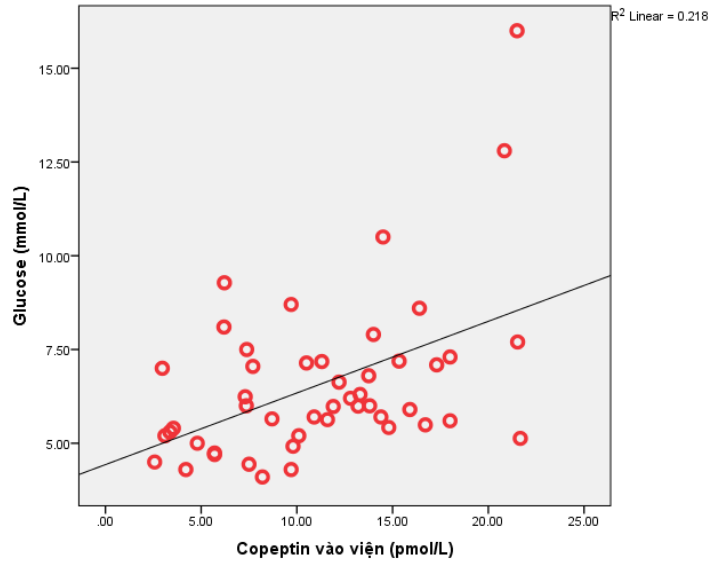
Biểu đồ 3.11. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thang điểm Glasgow ở bệnh nhân nhồi máu não

Nhận xét: Có mối tương quan nghịch mức độ khá chặt giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thang điểm Glasgow ở bệnh nhân NMN ($r = -0,649$, $p < 0,001$). Phương trình tương quan tuyến tính $y = -0,185x + 15,572$.



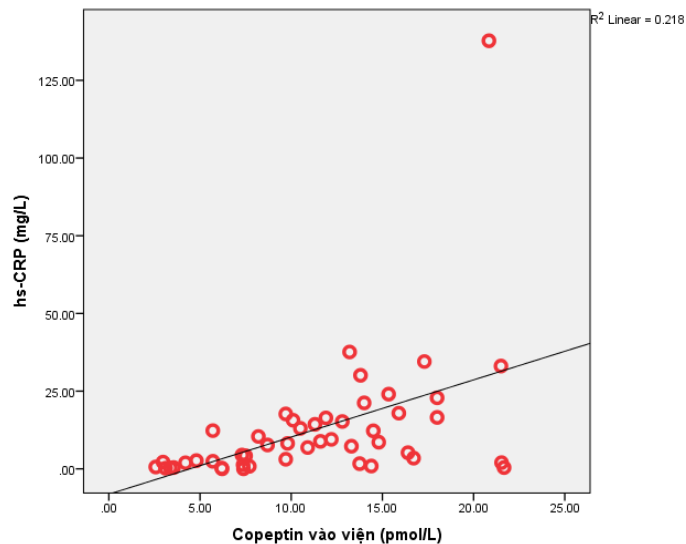
Biểu đồ 3.12. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thang điểm NIHSS ở bệnh nhân nhồi máu não

Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ khá chặt giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thang điểm NIHSS ở bệnh nhân NMN ($r = 0,550$, $p < 0,001$). Phương trình tương quan tuyến tính $y = 0,477x + 5,217$.



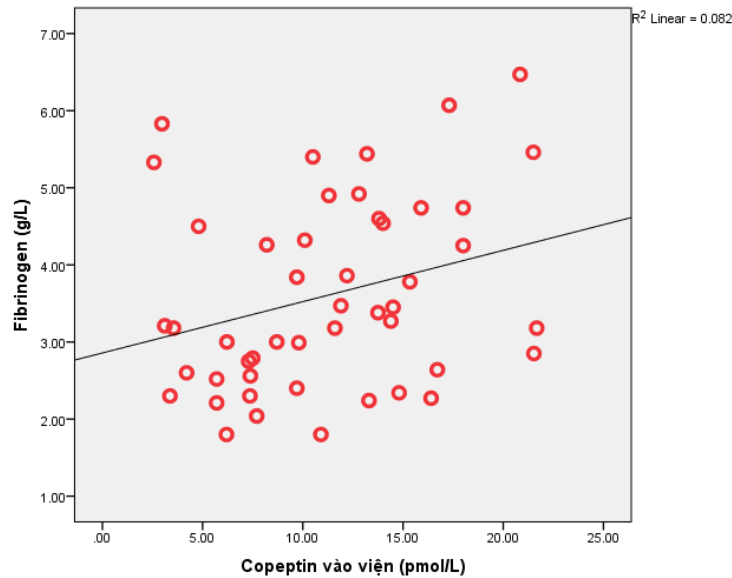
Biểu đồ 3.13. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với glucose máu ở bệnh nhân nhồi máu não

Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với glucose máu ở bệnh nhân NMN ($r = 0,467$, $p < 0,01$). Phương trình tương quan tuyến tính $y = 0,191x + 4,432$.



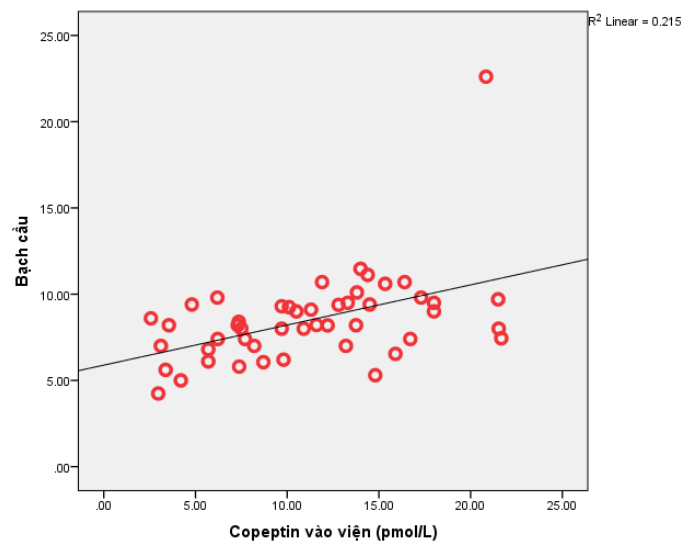
Biểu đồ 3.14. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với hs-CRP ở bệnh nhân nhồi máu não

Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với hs-CRP ở bệnh nhân NMN ($r = 0,467$, $p < 0,01$). Phương trình tương quan tuyến tính $y = 1,839x - 8,151$.



Biểu đồ 3.15. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với fibrinogen ở bệnh nhân nhồi máu não

Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ thấp giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với fibrinogen ở bệnh nhân NMN ($r = 0,287$, $p < 0,05$). Phương trình tương quan tuyến tính $y = 0,067x + 2,858$.



Biểu đồ 3.16. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với bạch cầu ở bệnh nhân nhồi máu não

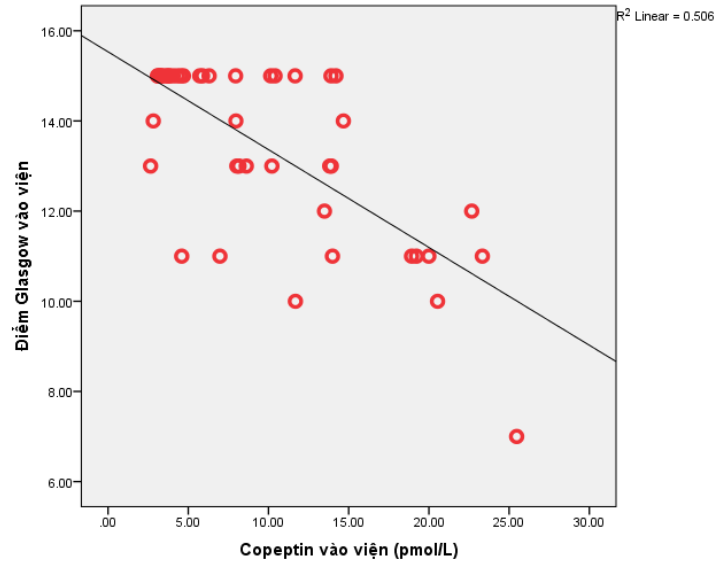
Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với bạch cầu ở bệnh nhân NMN ($r = 0,463$, $p < 0,01$). Phương trình tương quan tuyến tính $y = 0,233x + 5,887$.

3.3.4.3. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với các thông số khác ở bệnh nhân xuất huyết não

Bảng 3.38. Tương quan giữa nồng độ copeptin vào viện với các thông số lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân xuất huyết não

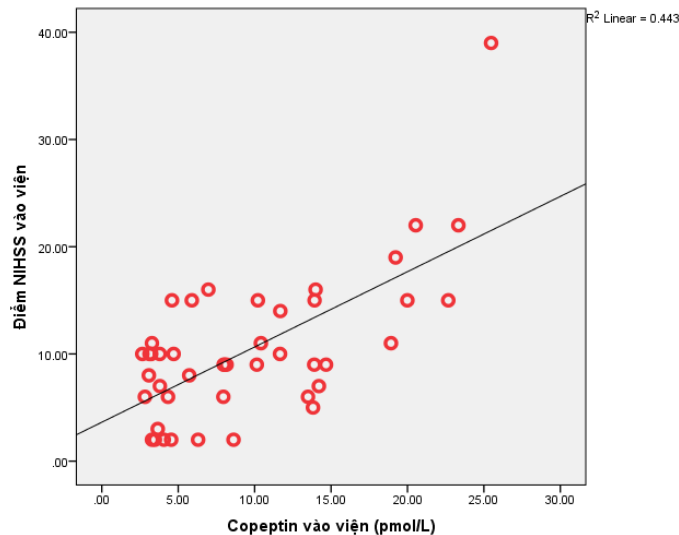
Copeptin vào viện (pmol/L)	Hệ số r	p	Phương trình tương quan tuyến tính
Các yếu tố			
Thang điểm Glasgow vào viện	-0,712	< 0,001	$y = -0,217x + 15,53$
Thang điểm NIHSS vào viện	0,666	< 0,001	$y = 0,702x + 3,63$
HATT (mmHg)	0,176	> 0,05	Không tương quan
HATTr (mmHg)	0,173	> 0,05	Không tương quan
Glucose máu (mmol/L)	0,367	< 0,05	$y = 0,061x + 5,485$
HbA1c (%)	0,375	< 0,05	$y = 0,031x + 5,429$
hs-CRP (mg/L)	0,038	> 0,05	Không tương quan
Fibrinogen (g/L)	0,088	> 0,05	Không tương quan
Bạch cầu ($\times 10^9/L$)	0,179	> 0,05	Không tương quan

Nhận xét: Ở bệnh nhân xuất huyết não có mối tương quan thuận giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thang điểm NIHSS, glucose máu, HbA1c và tương quan nghịch với thang điểm Glasgow.



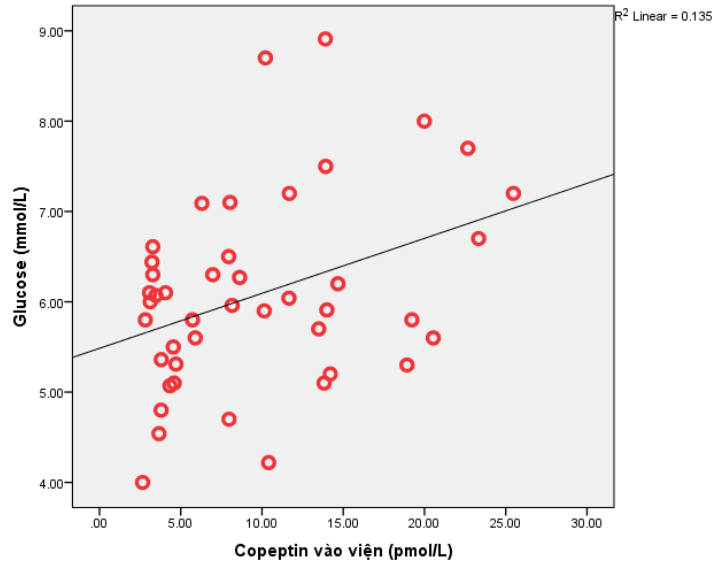
Biểu đồ 3.17. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thang điểm Glasgow ở bệnh nhân xuất huyết não

Nhận xét: Có mối tương quan nghịch chặt chẽ giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thang điểm Glasgow ở bệnh nhân XHN ($r = -0,712$, $p < 0,001$). Phương trình tương quan tuyến tính $y = -0,217x + 15,53$.



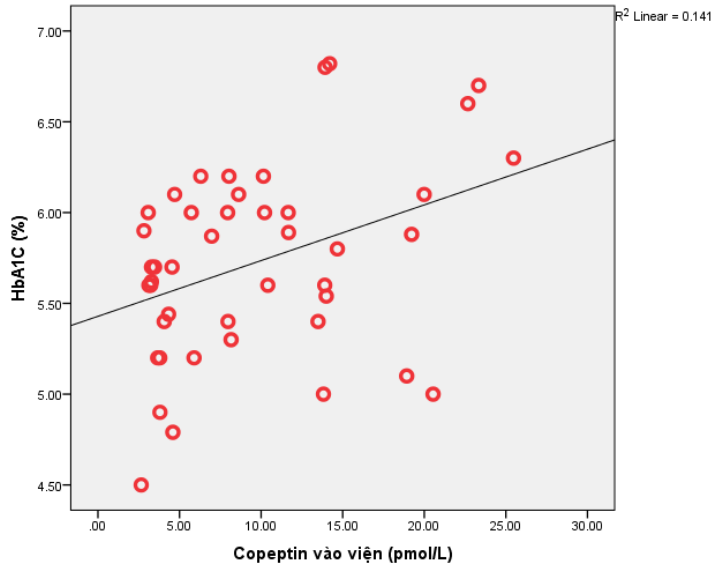
Biểu đồ 3.18. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thang điểm NIHSS ở bệnh nhân XHN

Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ khá chặt giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thang điểm NIHSS ở bệnh nhân XHN ($r = 0,666$, $p < 0,001$). Phương trình tương quan tuyến tính $y = 0,702x + 3,63$.



Biểu đồ 3.19. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với glucose máu ở bệnh nhân xuất huyết não

Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với glucose máu ở bệnh nhân XHN ($r = 0,367$, $p < 0,05$). Phương trình tương quan tuyến tính $y = 0,061x + 5,485$.



Biểu đồ 3.20. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với HbA1c ở bệnh nhân xuất huyết não

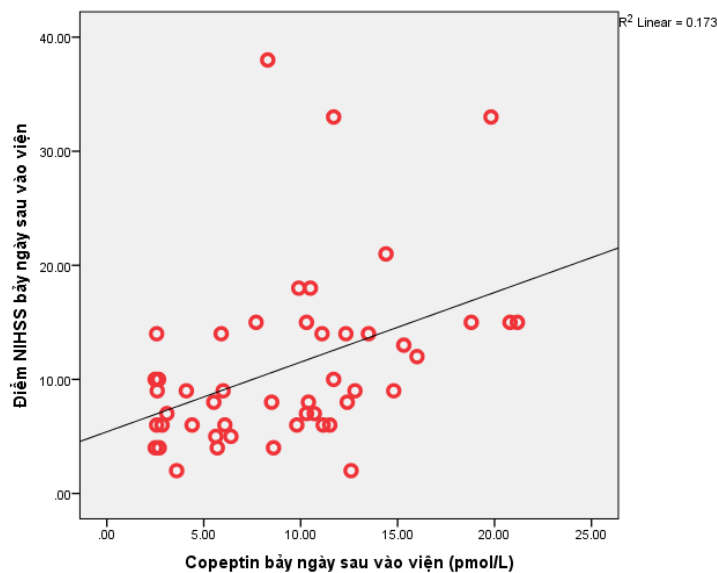
Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với HbA1c ở bệnh nhân XHN ($r = 0,375$, $p < 0,05$). Phương trình tương quan tuyến tính $y = 0,031x + 5,429$.

3.3.4.4. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh bảy ngày sau vào viện với thang điểm NIHSS, Glasgow bảy ngày sau vào viện

Bảng 3.39. Mối tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh bảy ngày sau vào viện với thang điểm NIHSS bảy ngày sau vào viện

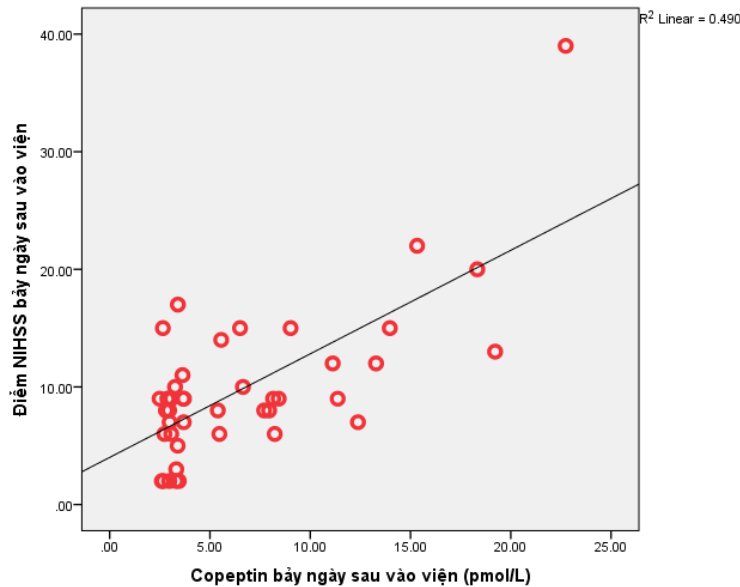
Copeptin bảy ngày sau vào viện (pmol/L)	Hệ số r	p	Phương trình tương quan tuyến tính
Thang điểm NIHSS bảy ngày sau vào viện			
Nhóm bệnh nhồi máu não	0,416	< 0,01	$y = 0,611x + 5,41$
Nhóm bệnh xuất huyết não	0,700	< 0,001	$y = 0,881x + 4,009$

Nhận xét: Có mối tương quan thuận giữa nồng độ copeptin huyết thanh bảy ngày sau vào viện với thang điểm NIHSS bảy ngày sau vào viện ở nhóm bệnh nhồi máu não, xuất huyết não.



Biểu đồ 3.21. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh bảy ngày sau vào viện với thang điểm NIHSS ở bệnh nhân nhồi máu não.

Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ copeptin và thang điểm NIHSS ở bệnh nhân nhồi máu não bảy ngày sau vào viện ($r = 0,461$, $p < 0,01$). Phương trình tương quan tuyến tính $y = 0,611x + 5,41$.



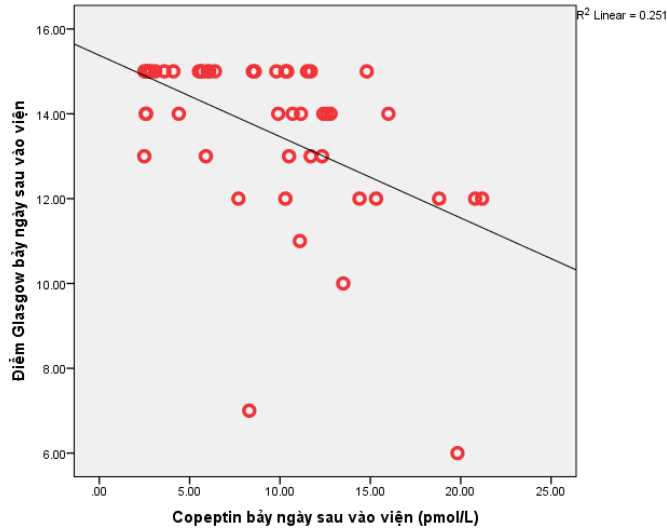
Biểu đồ 3.22. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh bảy ngày sau vào viện với thang điểm NIHSS ở bệnh nhân xuất huyết não

Nhận xét: Có mối tương quan thuận chặt chẽ giữa nồng độ copeptin và thang điểm NIHSS ở bệnh nhân xuất huyết não bảy ngày sau vào viện ($r = 0,700$, $p < 0,001$). Phương trình tương quan tuyến tính $y = 0,881x + 4,009$.

Bảng 3.40. Mối tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh bảy ngày sau vào viện với thang điểm Glasgow bảy ngày sau vào viện

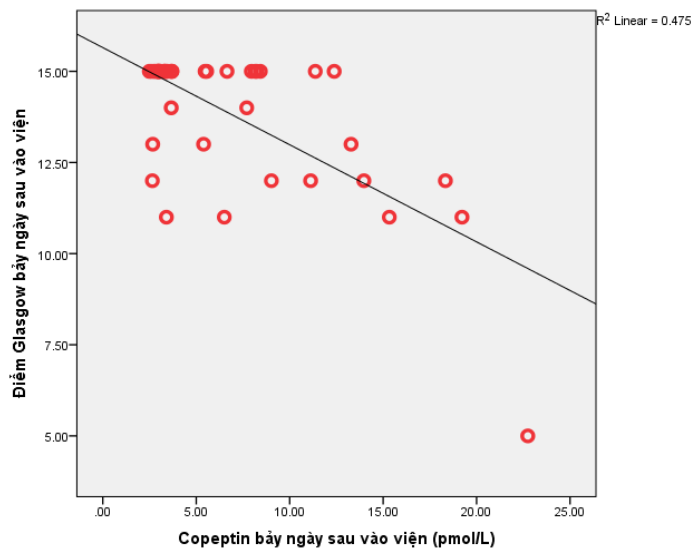
Copeptin bảy ngày sau vào viện (pmol/L)	Hệ số r	p	Phương trình tương quan tuyến tính
Thang điểm Glasgow bảy ngày sau vào viện			
Nhóm bệnh nhồi máu não	-0,501	< 0,001	$y = -0,192x + 15,379$
Nhóm bệnh xuất huyết não	-0,689	< 0,001	$y = -0,266x + 15,651$

Nhận xét: Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ copeptin huyết thanh bảy ngày sau vào viện với thang điểm Glasgow ở nhóm bệnh nhồi máu não, xuất huyết não.



Biểu đồ 3.23. Tương quan giữa nồng độ copeptin bảy ngày sau vào viện với thang điểm Glasgow ở bệnh nhân nhồi máu não

Nhận xét: Có mối tương quan nghịch mức độ khá chặt giữa nồng độ copeptin và thang điểm Glasgow bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân nhồi máu não ($r = -0,501$, $p < 0,001$). Phương trình tương quan tuyến tính $y = - 0,192x + 15,379$.



Biểu đồ 3.24. Tương quan giữa nồng độ copeptin bảy ngày sau vào viện với thang điểm Glasgow ở bệnh nhân xuất huyết não

Nhận xét: Có mối tương quan nghịch mức độ khá chặt giữa nồng độ copeptin và thang điểm Glasgow ở bệnh nhân xuất huyết não vào thời điểm bảy ngày sau vào viện ($r = -0,689$, $p < 0,001$). Phương trình tương quan tuyến tính $y = - 0,266x + 15,651$.

Chương 4

BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 156 trường hợp gồm 48 bệnh nhân nhồi máu não, 44 bệnh nhân xuất huyết não và 64 trường hợp chứng tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế chúng tôi ghi nhận một số đặc điểm sau:

4.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Tuổi và giới giữa hai nhóm bệnh và chứng

Nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy TBMMN tăng dần theo tuổi. Khi tuổi càng lớn thì bệnh lý mạch máu càng nhiều, trong đó do xơ vữa động mạch là chủ yếu. Và khi tuổi càng lớn thì tích tụ càng nhiều yếu tố nguy cơ. TBMMN tăng vọt từ 50 tuổi trở lên [13], [14].

Những bệnh nhân rất cao tuổi có nguy cơ tử vong cao, tàn tật lớn và thời gian nằm viện kéo dài. Theo kết quả phân tích từ những bệnh nhân nội trú trên toàn quốc tại Hoa Kỳ, trong nhiều thập kỷ qua, tỷ lệ tử vong nội viện sau đột quy có giảm cho các nhóm tuổi/ giới ngoại trừ bệnh nhân trên 84 tuổi [59].

Trong 40 năm từ 2010 đến 2050, tỷ lệ mới mắc của đột quy được dự đoán nhiều hơn gấp đôi, mà tăng chính là nhóm bệnh nhân lớn tuổi (≥ 75 tuổi) và nhóm vị thành niên [63].

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh nhân NMN có độ tuổi trung bình $68,96 \pm 10,03$ tuổi, nam có tuổi trung bình là $68,68 \pm 9,37$ tuổi chiếm tỷ lệ 52,1% và nữ $69,26 \pm 10,91$ tuổi chiếm tỷ lệ 47,9%. So với tuổi trung bình chung của nhóm chứng là $66,02 \pm 5,68$ tuổi, nam $66,32 \pm 5,17$ tuổi chiếm tỷ lệ 53,1% và nữ $65,67 \pm 6,27$ tuổi chiếm tỷ lệ 46,9%. Như vậy có sự tương đồng về tuổi giới giữa nhóm NMN và nhóm chứng ($p > 0,05$) (bảng 3.1).

Nghiên cứu của Hoàng Trọng Hanh trên 98 bệnh nhân NMN cấp thì độ tuổi trung bình là $68,14 \pm 13,39$ tuổi, trong đó nam chiếm tỷ lệ 57,1% và nữ chiếm tỷ lệ 42,9% [7]. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu 119 bệnh nhân NMN cấp của Lê Văn Tâm [21], cho thấy có độ tuổi trung bình $66,03 \pm 12,12$ tuổi, nam chiếm 58% và chiếm nữ 42%. Nghiên cứu này có độ tuổi và giới tương tự với nghiên cứu của chúng tôi.

Theo tác giả Nguyễn Đình Toàn, nghiên cứu 80 bệnh nhân NMN có độ tuổi trung bình là $65,19 \pm 15,02$ trong đó nam, nữ có độ tuổi trung bình lần lượt là $62,70 \pm 15,53$ và $68,56 \pm 13,82$ [22]. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu 80 bệnh nhân NMN cấp tác giả Lê Chuyển ghi nhận độ tuổi trung bình $72,64 \pm 8,87$ [4].

Nghiên cứu 172 bệnh nhân NMN, nam chiếm tỷ lệ 52,9%, tác giả Nguyễn Hoàng Hải ghi nhận độ tuổi trung bình $67,07 \pm 14,24$ với tuổi nhỏ nhất là 16 tuổi và cao nhất là 96 tuổi [8]. Độ tuổi và giới tính trong nghiên cứu này tương tự với kết quả của chúng tôi.

Theo tác giả Nguyễn Văn Mỹ nghiên cứu 127 bệnh nhân NMN có độ tuổi trung bình $66,1 \pm 15,3$ [19], tương tự như nghiên cứu của chúng tôi.

Ở nhóm bệnh XHN theo kết quả bảng 3.2 chúng tôi có độ tuổi trung bình chung cho cả nhóm, nam, nữ lần lượt là: $(65,61 \pm 13,82)$, $(68 \pm 11,43)$, $(62,75 \pm 16,08)$ so với nhóm chứng có độ tuổi trung bình chung cho cả nhóm, nam, nữ lần lượt là: $(66,02 \pm 5,68)$, $(66,32 \pm 5,17)$, $(66,67 \pm 6,27)$. Kết quả này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Trong nhóm bệnh XHN nữ chiếm 45,5%, nam chiếm 54,5% so với nhóm chứng nữ chiếm 46,9%, nam chiếm 53,1%. Tỷ lệ này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới giữa nhóm XHN và nhóm chứng. Vậy có sự tương đồng về tuổi, giới giữa nhóm XHN và nhóm chứng.

Theo Hồ Hữu Lương và Phan Việt Nga, TBMMN có xu hướng tăng lên theo tuổi từ 20-70 và trên 70 bắt đầu giảm. XHN dưới 50 tuổi là 28,7%, trên 50 tuổi là 71,2% đặc biệt tỷ lệ XHN cao nhất ở nhóm 51-60, NMN cao nhất ở nhóm tuổi 61-70 [13].

Nghiên cứu 480 bệnh nhân XHN, Ngô Thị Kim Trinh và cs nhận thấy nam giới chiếm 65,4% cao hơn nữ và độ tuổi trung bình của XHN là $58,58 \pm 13,19$ [23].

Nghiên cứu 96 bệnh nhân XHN, Dương Tấn Khánh ghi nhận độ tuổi trung bình 62 tuổi, cao nhất 94 tuổi, thấp nhất 23 tuổi [16].

Theo tác giả Zhang, X. và cs nghiên cứu 89 bệnh nhân XHN (nam 54 bệnh nhân, nữ 35 bệnh nhân) có độ tuổi trung bình $64,5 \pm 10,9$ [145].

Theo tác giả Trần Thị Kiều Diễm nghiên cứu 166 bệnh nhân XHN với độ tuổi trung bình $62,8 \pm 13,4$ [6]. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của chúng tôi.

Tóm lại: Trong nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm NMN và XHN có độ tuổi trung bình và tỷ lệ giới tương đồng với nhóm chứng. Kết quả này cũng tương tự như các nghiên cứu của các tác giả khác.

4.1.2. Các yếu tố nguy cơ của nhóm bệnh

4.1.2.1. Tăng huyết áp

Tăng huyết áp được coi là yếu tố nguy cơ hàng đầu trong cơ chế bệnh sinh của TBMMN.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, liệu pháp điều trị THA liên hệ với giảm tỷ lệ mắc mới của đột quy. HATT giảm 10 mmHg thì nguy cơ đột quy giảm trung bình 41% [83].

Huyết áp tâm thu được xác định là yếu tố nguy cơ mạnh cho cả NMN và XHN. Điều trị giảm huyết áp ở những bệnh nhân đái tháo đường có THA liên hệ giảm nguy cơ đột quy có ý nghĩa thống kê [101].

Trong y văn và nhiều nghiên cứu đã cho thấy chỉ số huyết áp càng tăng thì nguy cơ đột quỵ càng gia tăng và sự thay đổi này khác nhau tùy thuộc vào chủng tộc. Trong nghiên cứu REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke), HATT tăng 10 mmHg thì nguy cơ đột quỵ ở người da trắng tăng xấp xỉ 8%. Tuy nhiên, nguy cơ đột quỵ ở người Mỹ gốc Phi tăng 24%, nhiều hơn 3 lần so với người da trắng [64].

Nhiều nghiên cứu cho thấy điều trị làm giảm chỉ số huyết áp cũng làm giảm tỷ lệ đột quỵ với mức có ý nghĩa. Trong nghiên cứu SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes) mục tiêu HATT < 130 mmHg đã làm giảm đột quỵ xấp xỉ 20% ($p = 0,08$) và giảm XHN có ý nghĩa thống kê [121].

Trong nghiên cứu của chúng tôi THA là yếu tố nguy cơ chiếm tỷ lệ cao. Tăng huyết áp chiếm tỷ lệ ở các nhóm NMN là 31,2%, XHN là 54,5% (bảng 3.3).

Theo nghiên cứu của Nguyễn Đình Toàn tăng huyết áp ở nhóm bệnh nhân NMN chiếm tỷ lệ 68,75% [22]. Nghiên cứu 77 bệnh nhân NMN cấp Phạm Văn Tú ghi nhận THA chiếm 72,7% [29]. Kết quả này tỷ lệ bệnh nhân THA cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu 245 bệnh nhân NMN, Zhang, J. L. ghi nhận tiền sử THA chiếm 71,8% [143].

Theo Hoàng Trọng Hanh nghiên cứu ở bệnh nhân NMN [7], bệnh nhân có tiền sử THA chiếm tỷ lệ 49%. Kết quả này gần với nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu 480 bệnh nhân XHN, Ngô Thị Kim Trinh và cs ghi nhận bệnh nhân có tiền sử THA chiếm 73,8% [23].

Như vậy trong nghiên cứu này, THA là yếu tố nguy cơ cao ở cả hai nhóm NMN và XHN. Điều này tương tự với một số nghiên cứu đã nêu.

4.1.2.2. Hút thuốc lá

Những người đang hút thuốc lá nguy cơ đột quỵ tăng lên 2-4 lần so với những người không hút thuốc lá hoặc bỏ thuốc lá hơn 10 năm. Hút thuốc lá làm tăng nguy cơ NMN và xuất huyết khoang dưới nhện [101].

Một nghiên cứu thuần tập lớn ở Đan Mạch, những người rung nhĩ, hút thuốc có liên hệ với nguy cơ cao NMN, thuyên tắc mạch và tử vong, ngay cả sau khi điều chỉnh các yếu tố nguy cơ đã biết khác [34].

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận hút thuốc lá ở nhóm NMN là 2,1%, không ghi nhận ở nhóm xuất huyết não. Đặc biệt là hút thuốc lá phối hợp với các yếu tố nguy cơ khác như THA, uống rượu,.. (bảng 3.3).

Nghiên cứu bệnh nhân NMN Nguyễn Văn Tú ghi nhận yếu tố nguy cơ hút thuốc lá chiếm 46,8% [29]. Nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Hải bệnh nhân NMN hút thuốc lá chiếm 52,9% [8].

Nghiên cứu 480 bệnh nhân XHN, các tác giả ghi nhận tiền sử hút thuốc lá chiếm 31% [23].

Nghiên cứu 245 bệnh nhân NMN, Zhang, J. L. ghi nhận tiền sử hút thuốc lá chiếm 29% [143].

Hút thuốc lá làm tăng nguy cơ đột quỵ kết quả từ nhiều nghiên cứu và theo nhiều tác giả vì hút thuốc lá làm THA tạm thời phối hợp với xơ vữa động mạch [83].

Tóm lại hút thuốc lá là nguy cơ quan trọng ở bệnh nhân đột quỵ.

4.1.2.3. Uống rượu

Rượu làm giảm hay tăng nguy cơ TBMMN phụ thuộc vào mức độ tiêu thụ rượu và thể TBMMN. Lạm dụng rượu làm tăng áp lực máu, tăng triglyceride, cơn rung nhĩ kịch phát, bệnh cơ tim và liên quan đến sự gia tăng nguy cơ TBMMN đặc biệt XHN và tử vong do TBMMN. Phân tích các nghiên cứu tiền cứu và kiểm chứng đã xác định nguy cơ TBMMN ở những người nghiện rượu so với những người cai rượu [10], [13].

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được uống rượu chiếm tỷ lệ 6,8% ở nhóm XHN. Tương tự hút thuốc lá, uống rượu thường cũng phối hợp với các yếu tố nguy cơ khác (bảng 3.3).

Nghiên cứu của Ngô Thị Kim Trinh và cs ở bệnh nhân XHN uống rượu chiếm tỷ lệ 38,5% [23].

Theo Nguyễn Đình Toàn nghiên cứu ở bệnh nhân NMN những bệnh nhân có tiền sử uống rượu chiếm tỷ lệ 10% [22]. Một nghiên cứu khác ở bệnh nhân NMN, tác giả ghi nhận bệnh nhân có tiền sử uống rượu chiếm 15,3% [7].

Như vậy tiền sử lạm dụng rượu là nguy cơ thường gặp ở bệnh nhân đột quy.

4.1.2.4. Đái tháo đường

Đái tháo đường làm tăng tỷ lệ mắc mới của đột quy ở mọi lứa tuổi [101].

Đái tháo đường làm tăng tỷ lệ mắc đột quy từ 2 – 6,5 lần, tăng tỷ lệ tử vong lên 2 lần [10].

Nghiên cứu ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) cho thấy ở những bệnh nhân ĐTĐ típ 2, HATT mục tiêu < 120 mmHg không làm giảm tỷ lệ biến cố tim mạch so với những người HATT < 140 mmHg, ngoại trừ kết cục cuối là đột quy, vì liệu pháp điều trị chặt chẽ HA làm giảm nguy cơ đột quy (HR = 0,59; 95% CI, 0,39 - 0,89) và không tử vong do đột quy (HR = 0,63; 95% CI, 0,41 - 0,96) [32].

Trong nghiên cứu của chúng tôi ĐTĐ chiếm tỷ lệ 2,3% ở bệnh nhân XHN và đặc biệt ĐTĐ phối hợp với các yếu tố nguy cơ khác (bảng 3.3). Theo nghiên cứu của Ngô Thị Kim Trinh và cs trên 480 bệnh nhân XHN tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ chiếm 8,1% [23].

Nghiên cứu 271 bệnh nhân XHN, Wei, Z. J. và cs ghi nhận tiền sử đái tháo đường của nhóm nghiên cứu chiếm 41,3% [134].

Theo tác giả Phạm Văn Tú tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ chiếm 45,5% trong nghiên cứu 77 bệnh nhân NMN cấp [29].

Trong nghiên cứu của chúng tôi vấn đề phối hợp nhiều yếu tố nguy cơ trên một bệnh nhân chiếm 47,9% ở nhóm bệnh NMN, 18,2% ở nhóm XHN (bảng 3.3). Điều này nói lên trong thực tế một bệnh nhân có thể phối hợp nhiều yếu tố nguy cơ, chính điều này làm gia tăng tỷ lệ đột quy.

4.1.3. Các đặc điểm lâm sàng

Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận mức độ bệnh nặng trên lâm sàng qua thang điểm NIHSS. Kết quả từ bảng 3.4 độ nặng lâm sàng của bệnh nhân có mức độ trung bình đến nặng theo thang điểm NIHSS của nhóm NMN ở thời điểm vào viện và bảy ngày sau vào viện là 22,9%. Ở nhóm XHN nhóm bệnh nhân nặng chiếm tỷ lệ là 27,3% và bảy ngày sau vào viện giảm còn 18,2% (khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$).

Nghiên cứu 172 bệnh nhân NMN Nguyễn Hoàng Hải ghi nhận bệnh nhân có điểm NIHSS ≥ 15 điểm chiếm 27,9% [8].

Theo tác giả Lê Văn Tâm nghiên cứu 119 bệnh nhân NMN những bệnh nhân có điểm NIHSS ≥ 15 điểm chiếm 24,4% [21].

Các kết quả trên tương tự với nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận những bệnh nhân tổn thương não trên phim chụp não cắt lớp vi tính có thể tích $\geq 30 \text{ cm}^3$ chiếm 14,6% ở bệnh nhân NMN và 15,9% ở bệnh nhân XHN (bảng 3.5).

Theo tác giả Hoàng Trọng Hanh nghiên cứu 98 bệnh nhân NMN cấp những bệnh nhân có thể tích tổn thương não $> 30 \text{ cm}^3$ chiếm 50%. Kết quả này cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi do mức độ nặng của bệnh nhân trong nghiên cứu này cao, có bệnh nhân tử vong [7].

Một nghiên cứu trên 127 bệnh nhân NMN cấp kết quả những bệnh nhân có thể tích tổn thương não $> 30 \text{ cm}^3$ chiếm 31,5% [19].

Nghiên cứu 96 bệnh nhân XHN tác giả Dương Tân Khánh nhận thấy những bệnh nhân có thể tích ổ xuất huyết $\geq 30 \text{ cm}^3$ chiếm tỷ lệ 53,1% [16].

4.2. NỒNG ĐỘ COPEPTIN HUYẾT THANH Ở ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Theo kết quả nghiên cứu (bảng 3.6, biểu đồ 3.1 và biểu đồ 3.2) nồng độ copeptin huyết thanh ở nhóm NMN là $11,21 \pm 5,32$ pmol/L với trung vị 11,1 pmol/L (IQR: 7,32 – 14,73), nhóm XHN là $9,69 \pm 6,46$ pmol/L với trung vị 8 pmol/L (IQR: 3,87 – 13,92) cả hai kết quả này đều cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) so với nhóm chứng có nồng độ copeptin huyết thanh là $4,5 \pm 2,2$ pmol/L với trung vị 3,17 pmol/L (IQR: 2,6 – 6,54).

Nghiên cứu trên 359 người tình nguyện khoẻ mạnh (153 nam và 206 nữ), Morgenthaler, N. G. và cs ghi nhận trung vị nồng độ copeptin là 4,2 pmol/L (giới hạn, 1-13,8 pmol/L; 95% CI: 4,0 – 4,4 pmol/L). Kết quả nghiên cứu cho thấy trung vị nồng độ copeptin không khác nhau giữa các nhóm tuổi và không có sự tương quan giữa tuổi với nồng độ copeptin. Theo nghiên cứu này nồng độ copeptin ở nhóm 55 – 64 tuổi [$4,5 \pm 2,4$; trung vị 4,1 (giới hạn; 1,0-13,8) pmol/L] và nhóm 65 – 80 tuổi [$5,0 \pm 2,0$; trung vị 4,7 (giới hạn; 2,4-11,3) pmol/L] tương đương với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [100].

Trong một nghiên cứu với 24 người tình nguyện khoẻ mạnh. Szinnai, G. và cs nhận thấy nồng độ copeptin cơ bản là $4,6 \pm 1,7$ pmol/L [123].

Katan, M. và cs trong nghiên cứu đánh giá chức năng thùy sau tuyến yên bằng nghiệm pháp gây hạ đường huyết qua tiêm insulin với mục tiêu chẩn đoán đái tháo nhạt. Ba mươi tám bệnh nhân được nghiên cứu với chức năng thùy sau tuyến yên bình thường có nồng độ copeptin cơ bản là $3,7 \pm 1,5$ pmol/L [76].

Một nghiên cứu nhằm so sánh ảnh hưởng của căng thẳng tâm lý lên quá trình phóng thích copeptin ở bệnh nhân đái tháo nhạt trung ương với nhóm chứng. Các tác giả đã tiến hành nghiên cứu 20 người tình nguyện khoẻ mạnh (có 10 nữ) tám bệnh nhân đái tháo nhạt trung ương (có 4 nữ).

Kết quả nhóm chứng có trung vị nồng độ copeptin là 3,7 pmol/L (IQR: 2,6 – 5,4 pmol/L) [118].

Nghiên cứu nồng độ copeptin ở bệnh nhân nhiễm trùng đường hô hấp dưới Müller, B. và cs nghiên cứu 545 bệnh nhân nhiễm trùng đường hô hấp dưới so với nhóm chứng là 50 người (tuổi trung bình: 68 ± 4 tuổi, nam chiếm 52%). Kết quả trung vị nồng độ copeptin của nhóm chứng là 5 pmol/L (IQR: 3,5-8,3 pmol/L) [102].

Jochberger, S. và cs nghiên cứu tiền cứu nồng độ copeptin huyết thanh ở 157 bệnh nhân điều trị tại đơn vị chăm sóc tích cực so với nhóm chứng 70 người (độ tuổi trung bình 40 ± 12 , nam chiếm 57%). Kết quả nồng độ copeptin ở bệnh nhân điều trị tại khoa chăm sóc tích cực cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Nồng độ copeptin ở nhóm chứng là 6 ± 3 pmol/L [69].

Nghiên cứu nồng độ copeptin trong suốt chu kỳ kinh và mối liên hệ của nó với hormon giới tính. Blum, C. A. và cs [42], nghiên cứu 15 phụ nữ khỏe mạnh có vòng kinh bình thường tiến hành các xét nghiệm copeptin, progesterone, estradiol, hormon luteinizing, hs-CRP, yếu tố hoại tử mô alpha (TNF- α) và procalcitonin. Kết quả cho thấy nồng độ copeptin thay đổi không có ý nghĩa trong suốt chu kỳ kinh ($p = 0,16$) với trung vị nồng độ copeptin là 3,5 pmol/L (IQR: 2,3 – 4,8).

Nghiên cứu mối tương quan giữa nồng độ copeptin huyết tương với độ thẩm thấu huyết tương và nồng độ vasopressin ở người khỏe mạnh trong điều kiện áp lực thẩm thấu bình thường, áp lực thẩm thấu tăng hoặc giảm. Các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin ở điều kiện bình thường có trung vị 3,3 pmol/L (1,1 – 36,4) [38].

Nghiên cứu nồng độ copeptin huyết thanh ở 86 bệnh nhân với triệu chứng suy tim cấp có phân suất tống máu $\geq 45\%$ so với nhóm chứng 62 người. Kết quả nồng độ copeptin nhóm chứng là 5,98 pmol/L (IQR: 4,15 – 9,42) thấp hơn so với nhóm bệnh có ý nghĩa thống kê [61].

Kết quả từ nhiều nghiên cứu khác nhau cho thấy trung vị nồng độ copeptin huyết thanh hoặc huyết tương ở người bình thường có giá trị từ 3,8 đến 5 pmol/L [98].

Như vậy nồng độ copeptin của nhóm chúng trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu nước ngoài.

Nghiên cứu 245 bệnh nhân NMN cấp Zhang, J. L. và cs ghi nhận nồng độ copeptin ở bệnh nhân NMN là 12,4 pmol/L (IQR: 6,4 – 22,8) cao hơn nhóm chứng là 3,9 pmol/L (IQR: 3,6 – 9,5), $p < 0,0001$ [143].

Một nghiên cứu nồng độ copeptin huyết thanh ở 89 bệnh nhân XHN và nhóm chứng 50 người. Zhang, X. và cs nhận thấy kết quả nồng độ copeptin huyết thanh ở bệnh nhân XHN là $24,3 \pm 12,4$ pmol/L (giới hạn, 8,8 – 54,8 pmol/L) cao hơn so với nhóm chứng là $5,4 \pm 1,6$ pmol/L (giới hạn, 3,3 – 8,3 pmol/L); $p < 0,001$ [145].

Theo tác giả và Zhang, A. và cs nghiên cứu 120 bệnh nhân XHN kết quả nồng độ copeptin ở bệnh nhân XHN cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($3,71 \pm 0,82$ ng/ml so với $2,82 \pm 0,36$ ng/ml) [142].

Nghiên cứu 271 bệnh nhân XHN có trung vị của tuổi là 69 (IQR: 59 – 81) trong đó nữ chiếm 46,9% Wei, Z. J. và cs nhận thấy nồng độ copeptin ở bệnh nhân XHN cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê [16,2 (IQR: 8,2 – 24,8) so với 4,1 (IQR: 3,4 – 9,2) pmol/L, $p < 0,001$] [134].

Theo kết quả bảng 3.6 chúng tôi ghi nhận nồng độ copeptin huyết thanh vào viện không có sự khác biệt giữa nhóm NMN và XHN.

Nghiên cứu 126 bệnh nhân TBMMN bao gồm: 50 bệnh nhân NMN (tuổi trung bình: $71 \pm 11,75$), 47 bệnh nhân XHN (tuổi trung bình: $64,17 \pm 17,47$), 29 bệnh nhân xuất huyết khoang dưới nhện (tuổi trung bình: $53,14 \pm 21,16$) và 50 người chứng (tuổi trung bình: $53,86 \pm 9,16$). Aksu, F. và cs ghi nhận nồng độ copeptin ở bệnh nhân NMN là 5,49 ng/dL (IQR: 4,73-6,96),

XHN là 4,5 ng/dL (IQR: 3,04-9,77), xuất huyết khoang dưới nhện là 5,9 ng/dL (IQR: 3,11-13,26) tất cả đều cao hơn nhóm chứng với nồng độ copeptin là 2 ng/dL (IQR: 1,57-2,5) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Tuy nhiên các tác giả chưa ghi nhận sự khác nhau nồng độ copeptin giữa các nhóm [33].

Theo kết quả nghiên cứu 99 bệnh nhân NMN và 57 bệnh nhân XHN so với 77 trường hợp chứng của tác giả Sarfo, F. S. và cs thì nồng độ copeptin của bệnh nhân NMN là $26,3 \pm 7,4$ pmol/L và ở bệnh nhân XHN là $20,7 \pm 6,8$ pmol/L đều cao hơn nhóm chứng $6,6 \pm 10,7$ pmol/L có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Và các tác giả cũng nhận thấy nồng độ copeptin giữa nhóm NMN và XHN khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,08$) [115].

Nghiên cứu của Aksu, F. và cs [33], Sarfo, F. S. và cs [115] đã nêu trên phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi đó là nồng độ copeptin huyết thanh vào viện ở bệnh nhân NMN, XHN đều cao hơn nhóm chứng. Và nồng độ copeptin không khác biệt giữa nhóm NMN, XHN.

Von Recum, J. và cs tiến hành nghiên cứu 36 bệnh nhân có độ tuổi trung bình 71 tuổi (IQR: 54–76; 44% nữ). Mục tiêu của nhóm nghiên cứu là đánh giá copeptin có phải là chất chỉ điểm sinh học hữu ích trong chẩn đoán phân biệt giữa NMN, cơn thiếu máu não thoáng qua, và những bệnh giống đột quy. Các tác giả đã xét nghiệm copeptin ở mẫu máu đầu tiên trong vòng 4,5 giờ sau khi khởi phát triệu chứng để chẩn đoán phân biệt NMN và các bệnh khác. Kết quả cho thấy 20 bệnh nhân (56%) được chẩn đoán NMN, 9 bệnh nhân (25%) được chẩn đoán cơn thiếu máu não thoáng qua, và 7 bệnh nhân (19%) được chẩn đoán giống đột quy. Nồng độ copeptin ở bệnh nhân NMN là 19,1 pmol/L (IQR: 11,2 – 48,5) cao hơn so với nhóm được chẩn đoán cơn thiếu máu não thoáng qua có nồng độ copeptin là 9,4 pmol/L (IQR: 5,4 – 13,8). Như vậy copeptin có thể dùng để phân biệt NMN với cơn thiếu máu não thoáng qua [131].

Tóm lại: trong nghiên cứu này ở bệnh nhân NMN, XHN khi vào viện nồng độ copeptin cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trên thế giới.

Từ kết quả nghiên cứu chúng tôi nhận thấy nồng độ copeptin khi vào viện của nhóm NMN $11,21 \pm 5,32$ pmol/L [trung vị: 11,1 (IQR:7,32 – 14,73) pmol/L] cao hơn nồng độ copeptin bảy ngày sau vào viện là $9,26 \pm 5,19$ pmol/L [trung vị: 9,85 (IQR: 4,68-12,38) pmol/L]. Tương tự nhóm XHN nồng độ copeptin khi vào viện cao hơn bảy ngày sau vào viện có ý nghĩa thống kê (bảng 3.7).

Tương tự như kết quả của chúng tôi, nghiên cứu 86 bệnh nhân XHN theo dõi nồng độ copeptin trong bảy ngày đầu. Các mẫu máu xét nghiệm nồng độ copeptin vào ngày 1, 2, 3, 5 và 7 ngày sau XHN. Dong, X. Q. và cs nhận thấy nồng độ copeptin tăng cao trong 24 giờ đầu sau đó giảm dần ở ngày thứ bảy nhưng luôn cao hơn nhóm chứng [52].

Phân tích nồng độ copeptin trên 185 bệnh nhân NMN cấp. Zeng, X. và cs ghi nhận có sự thay đổi có ý nghĩa nồng độ copeptin. Nồng độ copeptin đạt đỉnh ở ngày đầu (so với ngày thứ 2 đến thứ 5, $p < 0,001$) và giảm dần đến bình nguyên ở ngày thứ 3 đến thứ 5 [140].

Trong nghiên cứu của chúng tôi kết quả trong nhóm NMN nồng độ copeptin ở nam là 10,5 pmol/L (IQR: 6,76 – 14,65) so với nữ 13,2 pmol/L (IQR: 7,36 – 16,71) khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tương tự trong nhóm XHN nồng độ copeptin ở nam là 8,39 pmol/L (IQR: 4,4 – 17,74) so với nữ 7,14 pmol/L (IQR: 3,6 – 13,88) khác biệt không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.8, biểu đồ 3.3 và biểu đồ 3.4). Tuy nhiên, nếu so với nồng độ copeptin ở nhóm chứng [nam: 3,07 pmol/L (IQR: 2,57 – 6,6) và nữ: 3,33 pmol/L (IQR: 2,63 – 6,65)] thì nồng độ copeptin theo giới ở nhóm NMN cũng như nhóm XHN đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (bảng 3.9 và bảng 3.10)

Theo Morgenthaler, N. G. và cs trung vị nồng độ copeptin giữa nam và nữ khác nhau có ý nghĩa thống kê (5,2 và 3,7 pmol/L, $p < 0,0001$). Ở nam giới nồng độ copeptin có phân phối chuẩn là $5,5 \pm 2,4$ pmol/L trong khi ở nữ giới không ghi nhận vấn đề này [100].

Theo tác giả Wei, Z. J. và cs nghiên cứu 271 bệnh nhân XHN. Trung vị tuổi của những bệnh nhân trong nghiên cứu là 69 (IQR; 59 – 81) và nữ chiếm 46,9%. Các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin ở hai giới không có sự khác biệt ($p = 0,563$) [134].

Nghiên cứu 247 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 bị NMN lần đầu. Trung vị tuổi của bệnh nhân trong nghiên cứu là 65 (IQR; 54 – 77), nam chiếm 56,3%. Các tác giả ghi nhận nồng độ copeptin ở hai giới và tuổi chưa có sự khác biệt [132].

Theo kết quả ở bảng 3.9 chúng tôi cũng nhận thấy nồng độ copeptin giữa hai giới ở nhóm chứng không có sự khác biệt.

Trong một nghiên cứu nồng độ copeptin ở bệnh nhân choáng nhiễm trùng so với nhóm chứng 84 người bình thường có độ tuổi trung bình 59 ± 9 . Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ copeptin nhóm chứng có giá trị trung vị là 4,1 pmol/L (IQR: 1 – 13,8). Nồng độ copeptin trong nhóm chứng không khác nhau giữa hai giới và không có liên hệ với tuổi [99].

Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận sự khác biệt về nồng độ copeptin giữa hai giới ở nhóm NMN, XHN, nhóm chứng. Nồng độ copeptin theo giới ở nhóm NMN và XHN đều cao hơn nhóm chứng. Kết quả này tương tự với một vài nghiên cứu trên thế giới.

Ở bệnh nhân TBMMN thể tích tổn thương não càng lớn tương ứng với độ nặng trên lâm sàng càng tăng. Trong nhóm NMN chúng tôi thấy nồng độ copeptin vào viện ở những bệnh nhân có thể tích tổn thương não ≥ 30 cm³ cao hơn những bệnh nhân có thể tích tổn thương não < 30 cm³ [$15,48 \pm 3,13$ pmol/L với trung vị 14,5 pmol/L (IQR: 13,8 – 17,3) so với $10,48 \pm 5,3$ với

trung vị 9,8 pmol/L (IQR: 6,2 – 14,07), $p < 0,05$]. Tương tự trên bệnh nhân XHN nồng độ copeptin ở nhóm có thể tích tổn thương não $\geq 30 \text{ cm}^3$ là $19,85 \pm 4,55 \text{ pmol/L}$ với trung vị 20,54 pmol/L (IQR: 13,92 – 23,33) cao hơn nhóm có thể tích tổn thương não $< 30 \text{ cm}^3$ có ý nghĩa thống kê (bảng 3.11).

Nghiên cứu 55 bệnh nhân NMN cấp Alemam, A. I. và cs nhận thấy nồng độ copeptin tăng ở những bệnh nhân có thể tích tổn thương não tăng. Những bệnh nhân có thể tích tổn thương nhỏ ($< 1,5 \text{ cm}$) thì nồng độ copeptin là $11,10 \pm 5,59 \text{ ng/mL}$. Những bệnh nhân có thể tích tổn thương trung bình (1,5 - 3 cm) thì nồng độ copeptin là $18,63 \pm 8,0 \text{ ng/mL}$ và những bệnh nhân có thể tích tổn thương lớn ($> 3 \text{ cm}$) thì nồng độ copeptin là $24,05 \pm 8,36 \text{ ng/mL}$, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê [35].

Nghiên cứu 362 bệnh nhân NMN cấp, trong phân nhóm phụ với 197 bệnh nhân được chụp cộng hưởng từ não. Katan, M và cs ghi nhận trung vị copeptin tăng khi kích thước tổn thương não trên phim cộng hưởng từ não tăng có ý nghĩa thống kê: tổn thương nhỏ (thể tích tổn thương nhỏ hơn 10 mL) thì copeptin có trung vị 8,4 pmol/L (IQR, 4,4 – 13,7), tổn thương trung bình (thể tích tổn thương từ 10 mL đến 100 mL) thì copeptin có trung vị 14,9 pmol/L (IQR, 6,6 – 26,0), tổn thương lớn (thể tích tổn thương lớn hơn 100 mL) thì copeptin có trung vị là 18,3 pmol/L (IQR, 5,3 – 51,9) [75].

Zhang, A. và cs nghiên cứu 120 bệnh nhân XHN. Nồng độ copeptin 3,71 ng/mL được lấy làm điểm chia đôi tượng nghiên cứu thành hai nhóm. Nhóm nồng độ copeptin thấp ($n = 62$) và nhóm nồng độ copeptin cao ($n = 58$). Những bệnh nhân thuộc nhóm nồng độ copeptin thấp thì thể tích tổn thương não nhỏ hơn nhóm có nồng độ copeptin cao có ý nghĩa thống kê ($37,60 \pm 34,50 \text{ mL}$ so với $78,68 \pm 49,70 \text{ mL}$, $p < 0,001$) [142].

Tóm lại: Trên bệnh nhân NMN, XHN nồng độ copeptin vào viện tăng ở nhóm có thể tích tổn thương não tăng. Thể tích tổn thương não là yếu tố tiên lượng bệnh đã biết. Điều này phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới.

4.3. GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG CỦA COPEPTIN Ở BỆNH NHÂN TẠI BIẾN MẠCH MÁU NÃO GIAI ĐOẠN CẤP

Chúng tôi dùng thang điểm NIHSS để đánh giá mức độ nặng trên lâm sàng của bệnh. Những bệnh nhân TBMMN có điểm NIHSS ≥ 15 điểm tương đương với suy giảm chức năng thần kinh nặng và rất nặng, ngược lại bệnh nhân có điểm NIHSS < 15 điểm tương đương với bệnh diễn tiến nhẹ đến trung bình.

4.3.1. Nồng độ copeptin huyết thanh trong tiên lượng mức độ nặng ở bệnh nhân tai biến mạch máu não

4.3.1.1. Giá trị nồng độ copeptin để tiên lượng mức độ nặng lâm sàng ở bệnh nhân nhồi máu não

Từ kết quả bảng 3.12: Nồng độ copeptin vào viện ở bệnh nhân NMN nặng (NIHSS ≥ 15 điểm) cao hơn những bệnh nhân NMN không nặng có ý nghĩa thống kê (NIHSS < 15 điểm) [14 pmol/L (IQR, 13,3 – 20,8) so với 9,7 pmol/L (6,2 – 13,8), $p < 0,01$]. Tương tự nồng độ copeptin bảy ngày sau vào viện ở nhóm bệnh nhân NMN có điểm NIHSS ≥ 15 điểm cao hơn những bệnh nhân có điểm NIHSS < 15 điểm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Dùng copeptin tiên đoán mức độ nặng lâm sàng theo thang điểm NIHSS. Chúng tôi có diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ copeptin vào viện là 0,78 với điểm cắt tối ưu của copeptin vào viện để chẩn đoán bệnh NMN ngày vào viện diễn tiến nặng là $\geq 13,25$ pmol/L có độ nhạy là 81,8% và độ đặc hiệu 75,7% (bảng 3.18, biểu đồ 3.5). Tương tự điểm cắt copeptin bảy ngày sau vào viện là ≥ 8 pmol/L có độ nhạy là 90,9% và độ đặc hiệu là 51,4% để tiên lượng mức độ nặng bảy ngày sau vào viện của NMN (bảng 3.20, biểu đồ 3.7).

Theo tác giả Wendt, M. và cs [135] nghiên cứu nồng độ copeptin ở bệnh nhân NMN cấp và những bệnh nhân giống đột quy. Phân tích trên 546 bệnh nhân các tác giả nhận thấy trung vị nồng độ copeptin tăng theo mức độ

nặng của NMN có ý nghĩa thống kê [NIHSS = 0 – 5 điểm: trung vị copeptin 9,6 pmol/L (IQR: 5,2 – 21,6); NIHSS = 6 – 10 điểm: trung vị copeptin 12,8 pmol/L (IQR: 6,4 – 33,5); NIHSS = 11 – 15 điểm: trung vị copeptin 21,1 pmol/L (IQR: 7,0 – 38,0); NIHSS = 16 – 20 điểm: trung vị copeptin 32 pmol/L (IQR: 11,6 – 77,7); NIHSS > 20 điểm: trung vị copeptin 87,1 pmol/L (IQR: 21,6 – 382); $p < 0,01$].

Tương tự như trên một nghiên cứu tiền cứu trên 362 bệnh nhân nhồi máu não cấp, các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin vào viện tăng theo mức độ nặng lâm sàng thông qua thang điểm NIHSS [NIHSS = 0 – 6 điểm: trung vị copeptin 8,6 pmol/L (IQR; 5,2–15,3); NIHSS = 7 - 15 điểm: trung vị copeptin 15,8 pmol/L (IQR; 7,7–28,7); NIHSS \geq 15 điểm: trung vị copeptin 30,1 pmol/L (IQR; 9,0 – 67,9)]. Ngoài ra nồng độ copeptin khi vào viện tăng có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân tử vong và có kết cục bất lợi. Diện tích dưới đường cong của copeptin để tiên đoán kết cục bất lợi và tử vong là 0,73 (95% CI: 0,67 – 0,78) và 0,82 (95% CI: 0,76 – 0,89) [75].

Như vậy hai nghiên cứu trên cho chúng ta thấy rằng nồng độ copeptin ở nhóm bệnh NMN nặng đánh giá bằng thang điểm NIHSS (NIHSS \geq 15 điểm) cao hơn nhóm bệnh nhân NMN nhẹ (NIHSS < 15 điểm) có ý nghĩa thống kê, điều này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Thêm vào đó diện tích dưới đường cong của copeptin còn có giá trị trong tiên lượng kết cục của bệnh.

Nghiên cứu 245 bệnh nhân NMN, theo dõi kết cục bất lợi và tử vong trong 1 năm. Kết quả nghiên cứu nồng độ copeptin ở những bệnh nhân có kết cục kém cao hơn những bệnh nhân có kết cục tốt [21,9 pmol/L (IQR; 7,5 – 38,1) so với 10,3 pmol/L (IQR; 5,6 – 17,1); $p < 0,0001$]. Tương tự nồng độ copeptin ở những bệnh nhân tử vong cao hơn những bệnh nhân còn sống [36,2 pmol/L (IQR; 20,5 – 43,50) so với 10,6 pmol/L (IQR; 6,5 – 19,5), $p < 0,001$]. Phân tích hồi qui đa biến sau khi hiệu chỉnh các yếu tố tiên lượng

khác thì nồng độ copeptin vẫn là yếu tố tiên đoán độc lập với kết cục chức năng và tử vong ở bệnh nhân NMN. Diện tích dưới đường cong của copeptin [AUC = 0,75 (95% CI; 0,70 – 0,80)] có khả năng phân biệt mức độ nặng của bệnh cao hơn protein phản ứng C, fibrinogen. [143].

Một nghiên cứu về giá trị tiên đoán của copeptin với kết quả hồi phục chức năng và tử vong ở 509 bệnh nhân TBMMN bao gồm 362 bệnh nhân NMN, 40 bệnh nhân XHN và 107 bệnh nhân cơn thiếu máu não thoáng qua. Các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin tăng khi mức độ nặng của đột quỵ tăng được xác định bằng thang điểm NIHSS. Trung vị nồng độ copeptin 8,6 pmol/L (IQR: 5,2-15,3 pmol/L) ở bệnh nhân có điểm NIHSS từ 0-6 điểm (n= 217). Trung vị nồng độ copeptin 15,8 pmol/L (IQR: 7,7-28,7 pmol/L) ở bệnh nhân có điểm NIHSS từ 7-15 điểm (n= 90) và bệnh nhân có điểm NIHSS > 15 điểm (n=55) thì trung vị nồng độ copeptin là 30,1 pmol/L (IQR: 9,0-67,9 pmol/L), ($p < 0,0001$) [105].

Theo tác giả John, K. và cs nghiên cứu ở bệnh nhân NMN cấp ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa nồng độ copeptin ở những bệnh nhân NMN nhẹ (NIHSS: 1 – 4 điểm, copeptin = 6,38 ng/mL) so với những bệnh nhân NMN nặng (NIHSS: 21 – 42 điểm, copeptin = 9,65 ng/mL). Giá trị điểm cắt copeptin 8,3 ng/mL có độ nhạy 77,8%, độ đặc hiệu 78,6%, diện tích dưới đường cong 0,843 trong tiên đoán kết cục kém [70].

Nghiên cứu 247 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 bị NMN cấp. Các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin là yếu tố tiên lượng kết cục chức năng sau 3 tháng. Giá trị điểm cắt tối ưu của copeptin để đánh giá kết cục chức năng bất lợi là > 15,4 pmol/L có độ nhạy 62,8%, độ đặc hiệu 84,6%, AUC = 0,795 (95% CI, 0,733 – 0,856) [132].

Tóm lại: Từ nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác nồng độ copeptin tăng theo mức độ nặng lâm sàng qua thang điểm NIHSS. Điểm cắt

nồng độ copeptin có giá trị trong tiên lượng mức độ nặng của bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi điểm cắt copeptin vào viện là $\geq 13,52$ pmol/L và copeptin bảy ngày sau vào viện là ≥ 8 pmol/L để tiên lượng mức độ nặng của nhồi máu não.

4.3.1.2. Giá trị nồng độ copeptin để tiên lượng mức độ nặng lâm sàng ở bệnh nhân xuất huyết não

Trên bệnh nhân XHN ở cả thời điểm vào viện và bảy ngày sau vào viện chúng tôi cũng nhận thấy: những bệnh nhân nặng (NIHSS ≥ 15 điểm) thì nồng độ copeptin cao hơn những bệnh nhân không nặng (NIHSS < 15 điểm) có ý nghĩa thống kê (bảng 3.13).

Tìm giá trị copeptin để tiên lượng bệnh nặng, chúng tôi có diện tích dưới đường cong ROC là 0,83 (95% CI: 0,70 – 0,97; $p < 0,001$), điểm cắt của copeptin vào viện để tiên lượng XHN ngày vào viện nặng $\geq 13,91$ pmol/L có độ nhạy 66,7%, độ đặc hiệu 90,6% (bảng 3.19, biểu đồ 3.6). Tương tự bảy ngày sau vào viện với điểm cắt copeptin $\geq 8,72$ pmol/L cho độ nhạy 62,5% và độ đặc hiệu 86,1%, AUC = 0,75 ($p < 0,05$) (bảng 3.21, biểu đồ 3.8).

Zhang, X. và cs nghiên cứu 89 bệnh nhân XHN cùng với 50 người chứng. Các tác giả nhận thấy điểm cắt giá trị copeptin $> 26,3$ pmol/L thì AUC = 0,848 (95% CI; 0,756 – 0,915), độ nhạy 81,8% (95% CI; 59,7 – 94,7), độ đặc hiệu 73,1% (95% CI; 60,9 – 83,2) trong tiên đoán suy giảm chức năng thần kinh sớm ở bệnh nhân XHN (Suy giảm chức năng thần kinh sớm được nhóm nghiên cứu xác định điểm NIHSS tăng ≥ 4 điểm tại thời điểm 24 giờ kể từ khi khởi phát triệu chứng) [145].

Một nghiên cứu trên 86 bệnh nhân XHN đánh giá giá trị tiên đoán của copeptin với kết cục tử vong trong một tuần. Các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin $> 577,5$ pg/mL tiên đoán tử vong trong 1 tuần với độ nhạy 87,5%, độ đặc hiệu 72,2% (AUC = 0,873; 95% CI, 0,784 – 0,935) [52].

Nghiên cứu 271 bệnh nhân XHN, theo dõi kết cục 90 ngày sau xuất huyết não. Wei, Z. J. và cs nhận thấy diện tích dưới đường cong của copeptin để đánh giá kết cục bất lợi của bệnh nhân sau XHN là 0,81 (95 % CI; 0,73 – 0,88) cao hơn có ý nghĩa thống kê khi so với protein phản ứng C [AUC = 0,61 (95 % CI; 0,55 – 0,68), $p < 0,001$], thể tích tổn thương não [AUC = 0,76 (95 % CI; 0,61 – 0,82), $p < 0,001$], điểm Hemphill [AUC = 0,79 (95 % CI; 0,72 – 0,86), $p < 0,001$]. Tương tự diện tích dưới đường cong của copeptin để đánh giá tử vong của bệnh nhân sau XHN là 0,84 (95 % CI; 0,76 – 0,91) [134].

Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu đã nêu. Điểm cắt nồng độ copeptin có giá trị tiên đoán mức độ nặng trên lâm sàng ở bệnh nhân XHN.

Như vậy điểm cắt nồng độ copeptin vào viện $\geq 13,91$ pmol/L tiên lượng XHN nặng trên lâm sàng ngày vào viện. Ở thời điểm bảy ngày sau vào viện nồng độ copeptin $\geq 8,72$ pmol/L tiên lượng bệnh nhân XHN vẫn còn nặng.

Tóm lại: Nồng độ copeptin huyết thanh có vai trò trong tiên lượng mức độ nặng lâm sàng ở bệnh nhân NMN, XHN trong cả hai thời điểm vào viện và bảy ngày sau vào viện.

4.3.2. Giá trị tiên lượng của copeptin với mức độ nặng ở bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp

4.3.2.1. Giá trị tiên lượng của copeptin vào viện với mức độ nặng lâm sàng vào viện theo thang điểm NIHSS ở nhóm nhồi máu não

Chúng tôi tiến hành phân tích tương quan giữa thang điểm NIHSS với các yếu tố nguy cơ khác trong NMN. Kết quả điểm NIHSS tương quan thuận với nồng độ copeptin vào viện, thể tích tổn thương não (bảng 3.22). Chúng tôi phân tích hồi qui đơn biến nhận thấy copeptin huyết thanh vào viện và thể tích tổn thương não đều có ảnh hưởng đến diễn tiến nặng trên lâm sàng và copeptin có ảnh hưởng nhiều nhất với $R = 0,550$, $R^2 = 0,302$ (bảng 3.23).

Phân tích hồi qui đa biến các yếu tố này chúng tôi nhận thấy chỉ có copeptin là yếu tố tiên đoán độc lập mức độ nặng trên lâm sàng của nhóm bệnh NMN với $\beta = 0,442$, $p < 0,001$ (bảng 3.24).

Theo tác giả Katan, M. và cs nghiên cứu ở bệnh nhân NMN cấp kết quả nồng độ copeptin vào viện tăng có ý nghĩa với mức độ nặng trên lâm sàng đánh giá qua thang điểm NIHSS [75].

Alemam, A. I. và cs nghiên cứu 55 bệnh nhân NMN cấp nhập viện trong vòng 24 giờ khi khởi phát NMN. Mức độ nặng của đột quỵ được đánh giá qua thang điểm NIHSS. Nhóm nghiên cứu nhận thấy nồng độ copeptin tăng theo mức độ nặng của NMN có ý nghĩa thống kê. Đột quỵ nhẹ chiếm 30,9% (nồng độ copeptin = $7,58 \pm 1,76$ ng/mL), đột quỵ vừa chiếm 45% (nồng độ copeptin = $18,12 \pm 3,03$ ng/mL), đột quỵ nặng chiếm 14,5% (nồng độ copeptin = $26,50 \pm 2,39$ ng/mL) và đột quỵ rất nặng chiếm 9,1% (nồng độ copeptin = $36,0 \pm 2,23$ ng/mL), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Như vậy khi bệnh diễn tiến nặng theo thang điểm NIHSS thì nồng độ copeptin tăng [35].

Một nghiên cứu về nồng độ BNP (brain natriuretic peptide), NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide), cortisol và copeptin huyết tương khi vào viện trong tiên lượng kết cục ngắn hạn và tử vong sau nhồi máu não cấp. Một trăm tám mươi chín bệnh nhân NMN cấp lần đầu được đo nồng độ BNP, NT-proBNP, cortisol và copeptin và xác định giá trị tiên đoán kết cục chức năng, tử vong trong vòng 3 tháng. Nồng độ BNP, NT-proBNP, cortisol và copeptin có liên quan đến NMN nặng cũng như kết cục chức năng ngắn hạn. Sau khi hiệu chỉnh các yếu tố tiên đoán kết cục có ý nghĩa khác, NT-proBNP, cortisol và copeptin vẫn là những yếu tố tiên đoán độc lập kết cục NMN nặng [127].

Trong một nghiên cứu thuần tập đa trung tâm, các tác giả đã đo nồng độ copeptin trong vòng 24 giờ kể từ khi triệu chứng khởi phát của 783 bệnh

nhân NMN cấp. Kết quả nồng độ copeptin cao hơn 10 lần là yếu tố tiên đoán độc lập đối với kết cục bất lợi [OR =2,17 (95% CI, 1,46 - 3,22), $p < 0,001$], tử vong [Hazard ratio = 2,4 (95% CI, 1,6 - 3,6), $p < 0,001$] và các biến chứng [OR = 1,93 (95% CI, 1,33 - 2,8), $p = 0,001$] [49].

Nghiên cứu 245 bệnh nhân NMN các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin tăng theo độ nặng của NMN đánh giá theo thang điểm NIHSS. Nồng độ copeptin ở bệnh nhân có điểm NIHSS từ 0 đến 6 điểm ($n = 135$) là 8,3 pmol/L (IQR: 4,8 – 13,7), ở những bệnh nhân có điểm NIHSS từ 7–15 điểm ($n=59$) là 14,3 pmol/L (IQR: 6,5 – 31,3), và những bệnh nhân có điểm NIHSS lớn hơn 15 điểm ($n = 51$) là 27,2 pmol/L (IQR: 8,7 – 41,9) [143].

Nghiên cứu của tác giả Wang, C. B. và cs trên 247 bệnh nhân ĐTD típ 2 bị NMN cấp lần đầu các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin tăng theo mức độ nặng của NMN được xác định bởi thang điểm NIHSS [132].

Tóm lại: Nồng độ copeptin vào viện tăng theo mức độ nặng của bệnh qua thang điểm NIHSS và là yếu tố tiên lượng độc lập cho mức độ nặng trên lâm sàng ngày vào viện ở bệnh nhân NMN.

4.3.2.2. Giá trị tiên lượng của copeptin vào viện với mức độ nặng lâm sàng vào viện theo thang điểm NIHSS ở nhóm xuất huyết não

Sau khi phân tích tương quan và hồi qui đơn biến giữa thang điểm NIHSS với các yếu tố nguy cơ khác trong nhóm XHN, chúng tôi ghi nhận cả nồng độ copeptin huyết thanh vào viện và thể tích tổn thương não đều có ảnh hưởng đến dự báo mức độ nặng trên lâm sàng (bảng 3.25 và bảng 3.26). Nhưng khi phân tích hồi qui đa biến chỉ có copeptin là yếu tố tiên đoán độc lập mức độ nặng trên lâm sàng ở bệnh nhân XHN với $\beta = 0,515$ ($p < 0,01$) (bảng 3.27).

Nghiên cứu 40 bệnh nhân nhập viện trong vòng 72 giờ sau xuất huyết não. Zweifel, C. và cs nhận thấy copeptin ở những bệnh nhân tử vong trong

30 ngày cao hơn những bệnh nhân còn sống [179,0 pmol/l (IQR: 33,7-566,0) so với 12,9 pmol/l (IQR: 5,2 – 42,8), $p = 0,003$]. Nồng độ copeptin ở những bệnh nhân có kết cục chức năng bất lợi cao hơn những bệnh nhân có kết cục chức năng thuận lợi [32,4 pmol/l (IQR: 9,5-97,8) so với 11,9 pmol/l (IQR: 3,2-19,8), $p = 0,04$]. Diện tích dưới đường cong tiên lượng tử vong của copeptin là 0,88 (95% CI: 0,75 - 1,00) [147].

Zhang, X. và cs [145] nghiên cứu 89 bệnh nhân xuất huyết não cấp và 50 người khoẻ mạnh ở nhóm chứng. Các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin huyết tương của bệnh nhân XHN có giá trị tiên đoán suy giảm chức năng thần kinh sớm (điểm NIHSS tăng ≥ 4 điểm tại thời điểm 24 giờ kể từ khi khởi phát triệu chứng). Nồng độ copeptin ở những bệnh nhân có kết bất lợi cao hơn những bệnh nhân có kết cục thuận lợi ($29,6 \pm 11,7$ pmol/L so với $15,3 \pm 7,6$ pmol/L). Phân tích đa biến cho thấy nồng độ copeptin huyết tương là yếu tố tiên đoán độc lập trong 1 năm đối với tỷ lệ tử vong, kết cục phục hồi bất lợi.

Theo nghiên cứu của Zhang, A. và cs nghiên cứu 120 bệnh nhân XHN. Các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin, thể tích tổn thương XHN, .. là những yếu tố tiên lượng bệnh nặng và tử vong [142]. Trong nghiên cứu này khi phân tích hồi qui đơn biến chúng tôi cũng nhận thấy nồng độ copeptin và thể tích tổn thương não đều ảnh hưởng đến mức độ nặng lâm sàng. Tuy nhiên phân tích hồi qui đa biến chỉ có nồng độ copeptin là yếu tố tiên đoán độc lập với mức độ nặng lâm sàng.

Như vậy ở bệnh nhân XHN copeptin vào viện là yếu tố tiên lượng độc lập mức độ nặng trên lâm sàng ngày vào viện theo thang điểm NIHSS.

4.3.2.3. Giá trị tiên lượng của copeptin vào viện với mức độ nặng lâm sàng nặng bảy ngày sau vào viện ở nhóm nhồi máu não

Để tiên lượng mức độ nặng lâm sàng bảy ngày sau vào viện chúng tôi phân tích mức độ nặng lâm sàng theo thang điểm NIHSS ở thời điểm bảy ngày sau vào viện (NIHSS bảy ngày sau vào viện ≥ 15 điểm là những bệnh

nhân có mức độ lâm sàng nặng, ngược lại NIHSS bảy ngày sau vào viện < 15 điểm là những bệnh nhân có mức độ lâm sàng không nặng).

Khi đánh giá các yếu tố liên quan đến NMN nặng ở thời điểm bảy ngày sau vào viện chúng tôi nhận thấy những yếu tố có ảnh hưởng là: nồng độ copeptin huyết thanh vào viện, thể tích tổn thương não, bạch cầu (bảng 3.28 và bảng 3.29). Tuy nhiên khi phân tích hồi qui logistic đa biến cho kết quả copeptin vào viện là yếu tố tiên đoán độc lập với mức độ nặng trên lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân nhồi máu não với OR = 1,493 (95% CI: 1,093 – 2,040), $p < 0,05$ (bảng 3.30) và giá trị tiên lượng nặng dự đoán đúng 89,6% (bảng 3.31).

Những báo cáo gần đây cho thấy copeptin tăng ở bệnh nhân đột quy. Copeptin là chất chỉ điểm sinh học đầu tiên được báo cáo làm cải thiện tính chính xác trong tiên lượng của thang điểm NIHSS. Copeptin tiên đoán chức năng của bệnh nhân sau đột quy. Nồng độ copeptin tăng cao ở những bệnh nhân chưa hồi phục (19,4 pmol/L) so với những bệnh nhân phục hồi sau ra viện (8,2 pmol/L) [97].

Một nghiên cứu 69 bệnh nhân nhồi máu não có tuổi trung bình là 62 tuổi, với điểm NIHSS trung bình là 7 điểm. Trong 38 bệnh nhân (55%) với kết cục hồi phục chức năng kém (trong đó có 13 bệnh nhân tử vong) nồng độ copeptin cao hơn so với những bệnh nhân có kết cục tốt. Phân tích hồi qui đa biến cho thấy copeptin là yếu tố tiên đoán độc lập đối với kết cục phục hồi chức năng kém [OR = 3,12 (95% CI; 1,54-6,46)] [126].

Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy nồng độ copeptin thay đổi theo mức độ nặng trên lâm sàng. Số bệnh nhân có cải thiện về mặt lâm sàng thì nồng độ copeptin thay đổi theo có ý nghĩa. Từ kết quả bảng 3.14 ở nhóm NMN khi mức độ nặng trên lâm sàng bảy ngày sau vào viện giảm so với khi vào viện ở nhóm có điểm NIHSS = 15 – 20 điểm (giảm từ 20,8% xuống 14,6%) và nhóm có điểm NIHSS = 5 – 14 điểm (giảm từ 66,7% xuống

64,6%) thì trung vị nồng độ copeptin bảy ngày sau vào viện giảm so với khi vào viện tương ứng (20,84 pmol/L xuống 10,5 pmol/L, $p < 0,05$) và (9,7 pmol/L xuống 8,5 pmol/L, $p < 0,01$).

Bên cạnh đó nồng độ copeptin vào viện ở những bệnh nhân NMN có kết cục lâm sàng nặng bảy ngày sau vào viện cao hơn những bệnh nhân nhẹ có ý nghĩa thống kê [15,34 pmol/L (IQR: 13,80 – 21,50) so với 9,7 pmol/L (IQR: 5,95 – 13,00), $p < 0,001$] (bảng 3.16).

Một nghiên cứu tiền cứu 362 bệnh nhân nhồi máu não cấp, nồng độ copeptin vào viện ở những bệnh nhân có kết cục bất lợi cao hơn những bệnh nhân có kết cục thuận lợi [19,4 pmol/L (IQR; 8,7– 36,6) so với 8,2 pmol/L (IQR; 4,5–14,5), $p < 0,0001$]. Nồng độ copeptin vào viện ở những bệnh nhân tử vong trong vòng 3 tháng cao gấp 3 lần những bệnh nhân còn sống. Các tác giả kết luận copeptin là yếu tố tiên đoán độc lập, sử dụng phân tầng nguy cơ ở bệnh nhân đột quy [75].

Xu, Q. và cs tiến hành một phân tích gộp với mục tiêu đánh giá hiệu quả tiên đoán của copeptin trong tiên lượng NMN cấp và cơn thiếu máu não thoáng qua. Tổng số 1976 bệnh nhân NMN cấp (59% nam) từ 6 nghiên cứu. Những bệnh nhân có kết cục kém và tử vong thì có nồng độ copeptin cao tại thời điểm nhập viện ($p < 0,0001$). Bệnh nhân có nồng độ copeptin cao thì tử vong do mọi nguyên nhân tăng (OR = 4,16; 95% CI: 2,77 – 6,25) và kết cục chức năng kém (OR = 2,56; 95% CI: 1,97 – 3,32). Copeptin là chất chỉ điểm sinh học độc lập trong tiên đoán kết cục chức năng và tất cả các nguyên nhân tử vong trong vòng 3 tháng hoặc 1 năm sau đột quy [139].

Wendt, M. và cs nghiên cứu 159 bệnh nhân NMN cấp. Trong nghiên cứu có 8 bệnh nhân tử vong. Các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin ở nhóm tử vong [trung vị: 27,4 (IQR: 20,2 – 54,7) pmol/L] cao hơn nhóm bệnh nhân còn sống [trung vị: 11,7 (IQR: 5,2 – 30,9) pmol/L] có ý nghĩa thống kê ($p = 0,024$) [135].

Một nghiên cứu tiền cứu ở 245 nhồi máu não cấp, các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin tăng có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân có kết cục bất lợi và tử vong [143].

Theo tác giả Perovic, E. và cs đánh giá vai trò chẩn đoán và tiên lượng của copeptin trên 109 bệnh nhân NMN cấp nhập viện trong vòng 24 giờ sau khởi phát NMN và nhóm chứng 63 trường hợp. Các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin tăng cao có ý nghĩa thống kê ($p = 0,021$) ở những bệnh nhân có kết cục chức năng kém [110].

Greisenegger, S. và cs đã đo nồng độ copeptin ở những bệnh nhân bị cơn thiếu máu não thoáng qua và NMN trong một nghiên cứu dựa trên dân số nghiên cứu (Oxford Vascular Study) được chọn từ năm 2002 đến năm 2007 và theo dõi đến năm 2014. Mối liên quan các biến cố mạch máu tái phát được xác định bởi hồi qui Cox. Các tác giả kết luận ở bệnh nhân NMN và cơn thiếu máu não thoáng qua, copeptin dự đoán các biến cố mạch máu tái phát và tử vong, đặc biệt là sau NMN và cơn thiếu máu não thoáng qua do lấp mạch nguyên nhân từ tim [60].

Nghiên cứu 60 bệnh nhân NMN cấp, John, K. và cs nhận thấy những bệnh nhân có kết cục thuận lợi thì nồng độ copeptin 6,73 ng/mL thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm có kết cục bất lợi với nồng độ copeptin 9,75 ng/mL ($p = 0,003$) [70].

Theo tác giả Jiao, L. và cs tiến hành phân tích gộp các nghiên cứu với 1773 bệnh nhân NMN cấp kết quả copeptin là yếu tố tiên đoán độc lập với kết cục chức năng kém sau NMN cấp (OR = 2,52; 95% CI: 1,84 – 3,19). Phân tích 5 nghiên cứu với 1704 bệnh nhân NMN kết quả cho thấy copeptin là yếu tố tiên đoán độc lập tử vong (OR = 2,70; 95% CI: 1,87 – 3,53). Các tác giả kết luận copeptin là một yếu tố tiên đoán độc lập của kết cục chức năng kém và tử vong ở bệnh nhân NMN cấp [68].

Để đánh giá giá trị tiên đoán của copeptin đối với kết cục chức năng tại thời điểm 90 ngày theo dõi từ khi đột quỵ khởi phát. Một nghiên cứu thuần tập, quan sát, tiên cứu được tiến hành trên 125 bệnh nhân NMN. Kết quả nghiên cứu cho thấy những bệnh nhân có kết cục chức năng xấu thì nồng độ copeptin cao hơn so với những bệnh nhân có kết cục tốt (27,3; IQR, 14,9–34,8 pmol/L so với 12,9; IQR, 9,4–21,6 pmol/L; $p < 0,0001$). Nồng độ copeptin ở 18 bệnh nhân tử vong cao hơn 2 lần so với bệnh nhân sống (32,4; IQR, 18,7–38,5 pmol/L so với 15,1; IQR, 12,4–24,6 pmol/L; $p < 0,0001$). Sau khi điều chỉnh tất cả các yếu tố tiên đoán kết cục có ý nghĩa khác, nồng độ copeptin vẫn là một yếu tố tiên đoán độc lập với kết cục chức năng xấu và tử vong với OR = 3,12 (95 % CI, 1,54–6,46), và 3,16 (95 % CI, 0,92–6,15) [51].

Dự đoán kết cục lâm sàng ở bệnh nhân NMN cấp, Sablot, D. và cs nghiên cứu 154 bệnh nhân NMN cấp và thiếu máu não thoáng qua. Đánh giá lâm sàng qua thang điểm NIHSS và kết cục thông qua thang điểm Rankin sửa đổi ở thời điểm ra viện. Những bệnh nhân có điểm NIHSS > 22 tiên đoán kết cục kém (mRS > 3) với độ nhạy 95% và độ đặc hiệu 85%. Những bệnh nhân có điểm NIHSS < 5 tiên đoán kết cục chức năng tốt (mRS = 0 - 1) với độ nhạy 91% và độ đặc hiệu 88% [114].

Tóm lại: Nồng độ copeptin vào viện ở những bệnh nhân NMN có kết cục lâm sàng nặng bảy ngày sau vào viện cao hơn những bệnh nhân nhẹ có ý nghĩa thống kê [15,34 pmol/L (IQR: 13,80 – 21,50) so với 9,7 pmol/L (IQR: 5,95 – 13,00), $p < 0,001$]. Nồng độ copeptin vào viện là một yếu tố tiên đoán độc lập mức độ nặng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân nhồi máu não [OR = 1,493 (95% CI: 1,093 – 2,040), $p < 0,05$].

4.3.2.4. Giá trị tiên lượng của copeptin vào viện với mức độ nặng lâm sàng nặng bảy ngày sau vào viện ở nhóm xuất huyết não

Đánh giá mức độ nặng trên lâm sàng ở bệnh nhân XHN bảy ngày sau vào viện chúng tôi nhận thấy nồng độ copeptin vào viện và thể tích tổn

thương não đều ảnh hưởng đến mức độ nặng lâm sàng (bảng 3.32 và bảng 3.33). Tuy nhiên, phân tích hồi qui logistic đa biến (bảng 3.34) cho thấy nồng độ copeptin vào viện là yếu tố tiên đoán độc lập cho mức độ nặng trên lâm sàng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân XHN với OR = 1,419 (95% CI: 1,048 – 1,921, $p < 0,05$). Giá trị tiên lượng nặng với mức độ dự báo đúng 93,2% (bảng 3.35).

Theo tác giả Zhang, R. và cs trong một phân tích gộp kết quả những bệnh nhân XHN với tiên lượng xấu có nồng độ copeptin cao hơn và nồng độ copeptin tăng cao liên quan đến nguy cơ tử vong cao ở bệnh nhân XHN (HR = 2,42, 95 % CI; 1,60 – 3,65, $p < 0,0001$). Các tác giả kết luận nồng độ copeptin tăng cao liên quan độc lập đến nguy cơ tử vong ở bệnh nhân XHN [144].

Chúng tôi cũng nhận thấy nồng độ copeptin vào viện ở những bệnh nhân XHN có kết cục lâm sàng nặng bảy ngày sau vào viện cao hơn những bệnh nhân nhẹ có ý nghĩa thống kê [20,27 pmol/L (IQR: 15,30 – 23,17) so với 6,10 pmol/L (IQR: 3,69 – 11,35), $p < 0,001$] (bảng 3.17).

Ngoài ra nồng độ copeptin còn thay đổi theo diễn tiến lâm sàng như kết quả từ bảng 3.15 chúng tôi cũng nhận thấy: bảy ngày sau vào viện mức độ nặng lâm sàng ở nhóm có điểm NIHSS = 1 – 4 điểm và NIHSS = 15 – 20 điểm giảm hơn so với lúc vào viện (từ 15,9% xuống 13,6% và từ 20,5% xuống 13,6%) thì trung vị nồng độ copeptin giảm tương ứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tuy nhiên ở nhóm có điểm NIHSS = 5 – 14 điểm mức độ nặng lâm sàng có tăng lên nhưng trung vị copeptin lại giảm có thể lý giải do số trường hợp NIHSS = 15 – 20 điểm chuyển nhóm xuống nhóm NIHSS = 5 – 14 điểm nên trung vị copeptin giảm theo.

Nghiên cứu 86 bệnh nhân XHN là những bệnh nhân có lâm sàng nặng với điểm Glasgow trung bình 8 (5 - 13 điểm). Tất cả các bệnh nhân phải trải qua điều trị phẫu thuật với thời gian trung bình là 3,9 giờ (1,5 - 8,8 giờ).

Dong, X. Q. và cs kết luận copeptin là yếu tố tiên đoán tử vong trong 1 tuần với OR = 1,013 (95% CI: 1,003–1,023; p = 0,009). Nồng độ copeptin ở nhóm bệnh tử vong cao hơn nhóm bệnh nhân còn sống có ý nghĩa thống kê [741,6 ng/mL (IQR: 622,1 – 899,2) so với 382,9 ng/mL (IQR: 323,1 – 613,5), p < 0,0001] [52]. Trong nghiên cứu này nhóm bệnh XHN đều trải qua điều trị phẫu thuật, thở máy. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ điều trị nội khoa không can thiệp phẫu thuật.

Trong nghiên cứu theo dõi kết cục 90 ngày sau xuất huyết não. Những bệnh nhân có kết cục bất lợi và tử vong thì nồng độ copeptin vào viện tăng có ý nghĩa thống kê (p < 0,001). Wei, Z. J. và cs kết luận copeptin là chất chỉ điểm sinh học tiên đoán độc lập với kết cục chức năng và tử vong ở bệnh nhân XHN [OR = 3,45 (95 % CI: 1,85 – 6,99) và 3,66 (95% CI: 2,42 – 8,28), p < 0,001], sau khi hiệu chỉnh tuổi, thể tích XHN và các yếu tố tiên lượng khác [134].

Nghiên cứu 120 bệnh nhân XHN với mục tiêu đánh giá giá trị tiên đoán kết cục của bệnh nhân XHN. Kết quả nồng độ copeptin tăng cao ở những bệnh nhân có kết cục bất lợi so với những bệnh nhân có kết cục thuận lợi ($4,14 \pm 0,87$ ng/mL so với $3,09 \pm 0,30$ ng/mL). Tương tự nồng độ copeptin tăng cao ở những bệnh nhân sống so với những bệnh nhân tử vong ($3,40 \pm 0,46$ ng/mL so với $4,97 \pm 0,73$ ng/mL) [142].

Nghiên cứu 231 bệnh nhân XHN có tuổi trung bình $55 \pm 13,43$. Misra, S. và cs sau khi phân tích hồi qui logistic, thấy nồng độ copeptin tăng từ giá trị điểm cắt 3,9 pg/ml tiên đoán tử vong trong 90 ngày sau XHN với OR = 1,97 (95% CI: 1,01 – 3,83; p = 0,045). Các tác giả kết luận nồng độ copeptin tăng cao trong 72 giờ và copeptin là chất chỉ điểm sinh học quan trọng tiên lượng tử vong trong 90 ngày sau XHN. Copeptin là chất chỉ điểm sinh học tiên lượng phân tầng và can thiệp sớm cho bệnh nhân [94].

Một phân tích gộp 2682 bệnh nhân đột quy cấp. Kết quả phân tích trên 520 bệnh nhân XHN cấp kết quả copeptin cũng là yếu tố tiên đoán độc lập với kết cục chức năng kém sau XHN (OR = 1,18; 95% CI: 1,04 – 1,32). Tương tự phân tích 4 nghiên cứu với 566 bệnh nhân XHN cho thấy copeptin ảnh hưởng ít trong tiên đoán tử vong sau XHN với OR = 1,01 (95% CI: 1,00 – 1,02). Các tác giả kết luận copeptin là một yếu tố tiên đoán độc lập của kết cục chức năng kém và tử vong ở bệnh nhân XHN [68].

Một phân tích gộp tiến hành trên 2746 bệnh nhân đột quy cấp. Choi, K. S. và cs kết luận nồng độ copeptin tăng có liên quan đến kết cục bất lợi và tử vong sau đột quy cấp (OR = 1,77; 95% CI: 1,44 – 2,19 và OR = 3,90; 95% CI: 3,07 – 4,95) [47]. Kết quả phân tích ở nghiên cứu này cũng gợi ý đo nồng độ copeptin sớm có thể cung cấp những thông tin tiên lượng tốt hơn với kết cục chức năng và tử vong ở bệnh nhân đột quy cấp [47].

Tóm lại: Nồng độ copeptin vào viện trên những bệnh nhân XHN có kết cục lâm sàng nặng bảy ngày sau vào viện cao hơn những bệnh nhân nhẹ có ý nghĩa thống kê [20,27 pmol/L (IQR: 15,30 – 23,17) so với 6,10 pmol/L (IQR: 3,69 – 11,35), $p < 0,001$]. Nồng độ copeptin vào viện là yếu tố tiên lượng độc lập mức độ nặng bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân XHN [OR = 1,419 (95% CI: 1,048 – 1,921), $p < 0,05$].

4.4. TƯƠNG QUAN GIỮA COPEPTIN VỚI THỂ TÍCH TỔN THƯƠNG NÃO, THANG ĐIỂM NIHSS, THANG ĐIỂM GLASGOW, hs-CRP, FIBRINOGEN, GLUCOSE MÁU, BẠCH CẦU

4.4.1. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thể tích tổn thương não

Thể tích tổn thương não trên phim chụp não cắt lớp vi tính phản ánh mức độ nặng trên lâm sàng ở bệnh nhân TBMMN. Trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy nồng độ copeptin vào viện tương quan thuận với thể tích tổn thương não ở cả bệnh nhân NMN và XHN.

Theo kết quả bảng 3.36 và biểu đồ 3.9 nồng độ copeptin vào viện ở bệnh nhân NMN tương quan thuận mức độ vừa với thể tích tổn thương NMN với $r = 0,301$ ($p < 0,05$). Phương trình tương quan tuyến tính $y = 1,132x + 1,316$.

Nghiên cứu 55 bệnh nhân NMN nhập viện trong vòng 24 giờ sau khi khởi phát bệnh. Bệnh nhân được chụp não cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ não, xét nghiệm nồng độ copeptin ngay sau khi nhập viện. Các tác giả kết luận nồng độ copeptin tương quan thuận với thể tích tổn thương NMN ($p < 0,001$) [35].

Nghiên cứu 245 bệnh nhân NMN trong một phân nhóm phụ có 125 bệnh nhân chụp cộng hưởng từ não. Kết quả cho thấy nồng độ copeptin tăng theo thể tích tổn thương não. Trung vị nồng độ copeptin ở những bệnh nhân có thể tích tổn thương nhỏ (thể tích nhỏ hơn 10 mL), trung bình (thể tích từ 10 – 100 mL), lớn (thể tích lớn hơn 100 mL) lần lượt là 6,2 pmol/L (IQR: 3,4 – 13,1), 13,9 pmol/L (IQR: 5,2 – 21,7), 17,9 pmol/L (IQR: 6,8 – 38,1) [143].

Một nghiên cứu được tiến hành trên nhóm bệnh nhân NMN cấp, tổn thương não được xác định trên phim chụp cộng hưởng từ não. Các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin vào viện tăng theo kích thước tổn thương não có ý nghĩa thống kê [75].

Wang, C. B. và cs nghiên cứu bệnh nhân ĐTD típ 2 bị NMN cấp lần đầu. Trong phân nhóm những bệnh nhân có chụp cộng hưởng từ não (216 bệnh nhân) các tác giả ghi nhận trung vị nồng độ copeptin tăng theo thể tích tổn thương não: Trung vị nồng độ copeptin ở những bệnh nhân tổn thương não trên phim chụp cộng hưởng từ với thể tích nhỏ (nhỏ hơn 10 mL), trung bình (thể tích từ 10 – 100 mL) và lớn (thể tích lớn hơn 100 mL) lần lượt là 6,9 pmol/L (IQR, 3,6 – 12,1), 13,6 pmol/L (IQR, 5,9 – 20,8), và 18,1 pmol/L (IQR, 12,4 – 35,7) [132].

Theo kết quả bảng 3.36 và biểu đồ 3.10, nồng độ copeptin vào viện ở bệnh nhân XHN tương quan thuận chặt chẽ với thể tích tổn thương XHN với $r = 0,749$ ($p < 0,001$). Phương trình tương quan tuyến tính $y = 0,281x - 5,552$.

Zweifel, C. và cs nghiên cứu 40 bệnh nhân XHN với nồng độ copeptin trung vị 16,3 pmol/L (IQR: 6,3 - 54,3), các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin tương quan thuận với thể tích XHN với $r = 0,32$ ($p < 0,05$) và những bệnh nhân tử vong có nồng độ copeptin cao hơn những bệnh nhân còn sống [147].

Zhang, A. và cs nghiên cứu 120 bệnh nhân XHN trong đó có 76 nam (63%), tuổi trung bình 60 ± 14 . Kết quả của nghiên cứu là nồng độ copeptin tương quan thuận với thể tích XHN ($r = 0,61$; $p = 0,0001$). Nhóm tác giả đi đến kết luận copeptin và thể tích tổn thương não là những yếu tố tiên đoán tử vong ở bệnh nhân XHN [142].

Wei, Z. J. và cs nghiên cứu 271 bệnh nhân XHN nhập viện trong vòng 24 giờ sau khởi phát triệu chứng. Chụp não cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ não trong vòng 24 giờ sau khi vào viện. Các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin tương quan thuận với thể tích tổn thương xuất huyết não ($r = 0,462$, $p < 0,001$) [134].

Theo Dong, X. Q. và cs nghiên cứu 86 bệnh nhân XHN có độ tuổi trung bình 65 tuổi. Nồng độ copeptin ở bệnh nhân XHN tăng suốt trong 6 giờ đầu sau XHN, đạt đỉnh ở 24 giờ và giảm dần sau đó nhưng luôn tăng cao hơn so với nhóm chứng trong suốt bảy ngày đầu. Nồng độ copeptin tương quan thuận với thể tích XHN ($r = 0,552$; $p < 0,0001$) [52].

Tóm lại: Nồng độ copeptin vào viện trong nghiên cứu của chúng tôi tương quan thuận với thể tích tổn thương NMN, XHN. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu ở nước ngoài.

4.4.2. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với các thông số khác ở nhóm nhồi máu não

Chúng tôi ghi nhận có mối tương quan nghịch mạnh giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện và thang điểm Glasgow khi vào viện với hệ số tương quan $r = -0,649$ với $p < 0,001$ và phương trình tương quan tuyến tính $y = -0,185x + 15,572$ (bảng 3.37, biểu đồ 3.11). Tương tự nồng độ copeptin tương quan nghịch mức độ khá chặt với thang điểm Glasgow ở thời điểm bảy ngày sau vào viện (bảng 3.40, biểu đồ 3.23).

Theo kết quả bảng 3.37 và biểu đồ 3.12 chúng tôi thấy nồng độ copeptin vào viện ở bệnh nhân NMN có tương quan thuận khá chặt với thang điểm NIHSS ($r = 0,550$, $p < 0,001$). Phương trình tương quan tuyến tính $y = 0,477x + 5,217$. Ở thời điểm bảy ngày sau vào viện nồng độ copeptin cũng tương quan thuận mức độ vừa với thang điểm NIHSS (bảng 3.39, biểu đồ 3.21).

Aksu, F. và cs nghiên cứu 126 bệnh nhân TBMMN cấp gồm: 50 bệnh nhân NMN, 47 bệnh nhân XHN, 29 bệnh nhân xuất huyết khoang dưới nhện, kết luận nồng độ copeptin ở những bệnh nhân TBMMN cấp cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Nồng độ copeptin tương quan thuận với thang điểm NIHSS ($r = 0,365$, $p = 0,009$) và tương quan nghịch với thang điểm Glasgow ($r = -0,313$, $p < 0,001$) [33].

Nghiên cứu 60 bệnh nhân NMN John, K. nhận thấy mối tương quan thuận cao giữa nồng độ copeptin và thang điểm NIHSS ($r = 0,61$, $p < 0,05$) [70].

Theo Zhang, J. L. và cs nghiên cứu 245 bệnh nhân NMN. Xét nghiệm nồng độ copeptin được thực hiện trong ngày đầu vào viện. Thang điểm NIHSS được đánh giá khi vào viện. Các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin tương quan thuận với điểm NIHSS ($r = 0,866$, $p < 0,001$) [143].

Nghiên cứu 125 bệnh nhân NMN cấp Dong, X. và cs nhận thấy có sự tương quan thuận giữa nồng độ coceptin với thang điểm NIHSS ($r = 0,733$, $p < 0,01$) [51].

Nghiên cứu nồng độ coceptin ở bệnh nhân NMN cấp và những bệnh nhân giống đột quy. Phân tích trên 546 bệnh nhân, Wendt, M. và cs nhận thấy trung vị nồng độ coceptin tăng theo mức độ nặng của NMN. Nồng độ coceptin tương quan thuận với thang điểm NIHSS có ý nghĩa thống kê ($r = 0,275$; $p < 0,01$) [135].

Như vậy nồng độ coceptin vào viện cũng như bảy ngày sau vào viện đều tương quan với thang điểm đánh giá mức độ nặng trên lâm sàng ở bệnh nhân NMN.

Ngoài ra theo bảng 3.37 ở bệnh nhân NMN chúng tôi còn ghi nhận nồng độ coceptin vào viện tương quan thuận với: Glucose máu ($r = 0,467$ với $p < 0,01$, phương trình tương quan tuyến tính $y = 0,191x + 4,432$; biểu đồ 3.13), hs-CRP ($r = 0,467$ với $p < 0,01$, phương trình tương quan tuyến tính $y = 1,839x - 8,151$; biểu đồ 3.14), fibrinogen ($r = 0,287$ với $p < 0,05$, phương trình tương quan tuyến tính $y = 0,067x + 2,858$; biểu đồ 3.15), bạch cầu ($r = 0,463$ với $p < 0,01$, phương trình tương quan tuyến tính $y = 0,233x + 5,887$; biểu đồ 3.16).

Nghiên cứu 247 bệnh nhân ĐTD típ 2 bị NMN cấp lần đầu. Wang, C. B. và cs có kết quả nồng độ coceptin tương quan thuận với thang điểm NIHSS ($r = 0,484$, $p < 0,001$). Ngoài ra coceptin còn tương quan thuận với đường huyết đói ($p = 0,003$), HbA1c ($p < 0,001$) và BMI ($p = 0,001$) [132].

Tóm lại: Nồng độ coceptin huyết thanh ở bệnh nhân NMN trong nghiên cứu của chúng tôi tương quan thuận với điểm NIHSS, glucose máu, hs-CRP, fibrinogen, bạch cầu và tương quan nghịch với điểm Glasgow là những yếu tố có ảnh hưởng đến mức độ nặng trên lâm sàng ở bệnh nhân NMN. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu trên thế giới.

4.4.3. Tương quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với các thông số khác ở nhóm xuất huyết não

Theo kết quả bảng 3.38 và biểu đồ 3.17 chúng tôi ghi nhận có mối tương quan nghịch chặt chẽ giữa nồng độ copeptin huyết thanh vào viện với thang điểm Glasgow khi vào viện ($r = -0,712$, $p < 0,001$). Phương trình tương quan tuyến tính $y = -0,217x + 15,53$). Tương tự ở thời điểm bảy ngày sau vào viện nồng độ copeptin cũng tương quan nghịch với thang điểm Glasgow (bảng 3.40, biểu đồ 3.24).

Theo tác giả Dong, X. Q. và cs nghiên cứu ở bệnh nhân XHN cấp. Các tác giả ghi nhận nồng độ copeptin tương quan nghịch với thang điểm Glasgow ($r = -0,557$; $p < 0,0001$) [52].

Nghiên cứu 120 bệnh nhân XHN, Zhang, A. và cs nhận thấy nồng độ copeptin tương quan nghịch với thang điểm Glasgow ($r = -0,79$, $p = 0,0001$) [142].

Zweifel, C. và cs nghiên cứu 40 bệnh nhân nhập viện trong vòng 72 giờ sau xuất huyết não. Kết quả là nồng độ copeptin tương quan thuận với thể tích ổ xuất huyết ($r = 0,32$, $p < 0,05$) và tương quan nghịch với thang điểm Glasgow ($r = -0,35$, $p < 0,05$) [147].

Theo tác giả Wei, Z. J. và cs nghiên cứu 271 bệnh nhân XHN với trung vị điểm Glasgow khi nhập viện là 11 điểm. Các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin tương quan nghịch với thang điểm Glasgow ($r = -0,346$, $p < 0,001$) [134].

Chúng tôi thấy nồng độ copeptin vào viện ở bệnh nhân XHN có tương quan thuận mức độ khá chặt với thang điểm NIHSS với hệ số tương quan $r = 0,666$, $p < 0,001$ và phương trình tương quan tuyến tính $y = 0,702x + 3,63$ (bảng 3.38, biểu đồ 3.18). Tương tự nồng độ copeptin bảy ngày sau vào viện tương quan thuận chặt chẽ với thang điểm NIHSS (bảng 3.39, biểu đồ 3.22).

Aksu, F. và cs nghiên cứu 126 bệnh nhân TBMMN trong đó có 47 bệnh nhân XHN, 29 bệnh nhân xuất huyết khoang dưới nhện. Các tác giả nhận thấy nồng độ copeptin tương quan thuận với thang điểm NIHSS ($r = 0,365$, $p = 0,009$) [33].

Ngoài ra chúng tôi còn ghi nhận có mối tương quan thuận giữa nồng độ copeptin ở bệnh nhân XHN với glucose máu ($r = 0,367$; $p < 0,05$), phương trình tương quan tuyến tính $y = 0,061x + 5,485$. Tương tự như vậy nồng độ copeptin tương quan thuận với HbA1c ($r = 0,375$; $p < 0,05$), phương trình tương quan tuyến tính $y = 0,031x + 5,429$) (bảng 3.38, biểu đồ 3.19 và biểu đồ 3.20).

Nghiên cứu 40 bệnh nhân XHN (nữ chiếm 45%) tuổi trung vị là 71 tuổi (IQR: 64 – 78) nhập viện trong vòng 72 giờ sau triệu chứng khởi phát các tác giả ghi nhận nồng độ copeptin tương quan thuận với glucose máu ($r = 0,53$, $p = 0,0008$) [147].

Nghiên cứu 86 bệnh nhân XHN và nhóm chứng 30 người, Dong, X. và cs nhận thấy nồng độ copeptin tương quan thuận với glucose máu ($r = 0,257$, $p = 0,017$) [52].

Tóm lại: Nồng độ copeptin huyết thanh ở bệnh nhân XHN trong nghiên cứu của chúng tôi tương quan thuận với điểm NIHSS, glucose máu, HbA1c và tương quan nghịch với điểm Glasgow là những yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng ở bệnh nhân XHN. Điều này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu trên thế giới.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 48 bệnh nhân nhồi máu não, 44 bệnh nhân xuất huyết não và 64 trường hợp chứng tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ tháng 9 năm 2015 đến tháng 12 năm 2017, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Nồng độ copeptin huyết thanh ở bệnh nhân tai biến mạch máu não

- Trung vị nồng độ copeptin huyết thanh ở nhóm bệnh: nhồi máu não vào viện là 11,1 pmol/L (IQR: 7,32 – 14,73), xuất huyết não là 8 pmol/L (IQR: 3,87 – 13,92) đều cao hơn so với nhóm chứng là 3,17 pmol/L (IQR: 2,6 – 6,54), $p < 0,001$.

- Trung vị nồng độ copeptin huyết thanh vào viện cao hơn bảy ngày sau vào viện: ở nhóm nhồi máu não [11,1 pmol/L (IQR: 7,32 – 14,73) so với 9,85 pmol/L (IQR: 4,68-12,38), $p < 0,001$], xuất huyết não [8 pmol/L (IQR: 3,87 – 13,92) so với 3,68 pmol/L (IQR: 2,98 – 8,38), $p < 0,001$].

- Trung vị nồng độ copeptin huyết thanh vào viện giữa nam và nữ không khác biệt: ở nhóm nhồi máu não [10,5 pmol/L (IQR: 6,76 – 14,65) so với 13,2 pmol/L (IQR: 7,36 – 16,71), $p > 0,05$], xuất huyết não [8,39 pmol/L (IQR: 4,4 – 17,74) so với 7,14 pmol/L (IQR: 3,6 – 13,88), $p > 0,05$].

- Trung vị nồng độ copeptin huyết thanh khi vào viện theo giới ở nhóm nhồi máu não cao hơn nhóm chứng: nam [10,5 pmol/L (IQR: 6,76 – 14,65) so với 3,07 pmol/L (IQR: 2,57 – 6,6), $p < 0,001$] và nữ [13,2 pmol/L (IQR: 7,36 – 16,71) so với 3,33 pmol/L (IQR: 2,63 – 6,65), $p < 0,001$].

- Trung vị nồng độ copeptin huyết thanh khi vào viện theo giới ở nhóm xuất huyết não cao hơn nhóm chứng: Nam [8,39 pmol/L (IQR: 4,4 – 17,74) so với 3,07 pmol/L (IQR: 2,57 – 6,6), $p < 0,001$] và nữ [7,14 pmol/L (IQR: 3,6 – 13,88) so với 3,33 pmol/L (IQR: 2,63 – 6,65), $p < 0,01$].

2. Đánh giá giá trị tiên lượng của copeptin và mối tương quan với thang điểm NIHSS, thang điểm Glasgow, thể tích tổn thương não, hs-CRP, fibrinogen, glucose máu, HbA1c, bạch cầu.

- Giá trị tiên lượng nặng nhồi máu não: ngày vào viện với điểm cắt copeptin là 13,25 pmol/L (độ nhạy 81,8% và độ đặc hiệu 75,7%, AUC =

0,78), bảy ngày sau vào viện với điểm cắt copeptin là 8 pmol/L (độ nhạy 90,9% và độ đặc hiệu 51,4%, AUC = 0,78).

- Nồng độ copeptin vào viện là yếu tố độc lập có ý nghĩa dự đoán mức độ nặng ở bệnh nhân nhồi máu não khi vào viện ($\beta = 0,442$, $p < 0,001$).

- Nồng độ copeptin vào viện là yếu tố tiên đoán độc lập với mức độ nặng ở bệnh nhân nhồi máu não bảy ngày sau vào viện [OR = 1,493 (95% KTC: 1,093 – 2,040), $p < 0,05$].

- Giá trị tiên lượng nặng xuất huyết não: ngày vào viện với điểm cắt copeptin là 13,91 pmol/L (độ nhạy 66,7% và độ đặc hiệu 90,6%, AUC = 0,83), bảy ngày sau vào viện với điểm cắt copeptin là 8,72 pmol/L (độ nhạy 62,5% và độ đặc hiệu 86,1%, AUC = 0,75).

- Nồng độ copeptin vào viện là yếu tố độc lập có ý nghĩa dự đoán mức độ nặng ở bệnh nhân xuất huyết não khi vào viện ($\beta = 0,515$, $p < 0,01$).

- Nồng độ copeptin vào viện là yếu tố tiên đoán độc lập với mức độ nặng ở bệnh nhân xuất huyết não bảy ngày sau vào viện [OR = 1,419 (95% KTC: 1,048 – 1,921), $p < 0,05$].

- Tương quan nồng độ copeptin huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não khi vào viện: tương quan thuận với thể tích tổn thương não ($r = 0,301$; $p < 0,05$), điểm NIHSS ($r = 0,550$; $p < 0,001$), glucose máu ($r = 0,467$; $p < 0,01$), hs-CRP ($r = 0,467$; $p < 0,01$), fibrinogen ($r = 0,287$; $p < 0,05$), bạch cầu ($r = 0,463$ với $p < 0,01$); tương quan nghịch với điểm Glasgow ($r = - 0,649$; $p < 0,001$).

- Tương quan nồng độ copeptin huyết thanh bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân nhồi máu não: tương quan thuận với điểm NIHSS ($r = 0,416$; $p < 0,01$), tương quan nghịch với điểm Glasgow ($r = - 0,501$; $p < 0,001$).

- Tương quan nồng độ copeptin huyết thanh ở bệnh nhân xuất huyết não khi vào viện: tương quan thuận với thể tích tổn thương não ($r = 0,749$; $p < 0,001$), điểm NIHSS ($r = 0,666$; $p < 0,001$), glucose máu ($r = 0,367$; $p < 0,05$), HbA1c ($r = 0,375$; $p < 0,05$); tương quan nghịch với điểm Glasgow ($r = - 0,712$; $p < 0,001$).

- Tương quan nồng độ copeptin huyết thanh bảy ngày sau vào viện ở bệnh nhân xuất huyết não: tương quan thuận với điểm NIHSS ($r = 0,700$; $p < 0,001$); tương quan nghịch với điểm Glasgow ($r = - 0,689$; $p < 0,001$).

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu chúng tôi có một số kiến nghị sau:

1. Cần có thêm những công trình nghiên cứu thuần tập với cỡ mẫu lớn, thời gian nghiên cứu kéo dài để có những nhận định chính xác vai trò của copeptin trong tiên lượng tai biến mạch máu não.

2. Việc định lượng nồng độ copeptin huyết thanh là cần thiết để hỗ trợ chẩn đoán, đặc biệt góp phần theo dõi và tiên lượng ở bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp. Phối hợp đánh giá nồng độ copeptin và các yếu tố khác như thể tích tổn thương não, glucose máu, HbA1c, hs-CRP, fibrinogen, bạch cầu sẽ góp phần tiên lượng bệnh tốt hơn.

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

1. Nguyễn Thành Công, Lê Chuyên, Lê Thị Bích Thuận, Phan Thị Minh Phương (2017), “Copeptin – Dấu ấn sinh học mới và vai trò trong tiên lượng nhồi máu não cấp.” *Tạp chí Nội khoa Việt Nam*, số tháng 4/2017, Hội nghị Nội khoa toàn quốc lần thứ X, tại Huế, tr.45-54.
2. Nguyễn Thành Công, Lê Thị Bích Thuận, Lê Chuyên, Phan Thị Minh Phương (2017), “Nghiên cứu nồng độ copeptin huyết thanh ở bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp.” *Tạp chí Y Dược học*, tập 7 (05), 10-2017, Hội nghị Khoa học Sau đại học lần thứ 9, tr.156-163.
3. Nguyễn Thành Công, Lê Chuyên, Lê Thị Bích Thuận, Phan Thị Minh Phương (2017), “Giá trị copeptin trong tiên lượng nhồi máu não cấp.” *Tạp chí Y Dược Lâm Sàng 108*, số đặc biệt tháng 10/2017, Hội nghị Khoa học Đột quy và Thần kinh toàn quốc lần thứ 7, tại Hà Nội, tr.173-179.
4. Nguyễn Thành Công, Lê Thị Bích Thuận, Lê Chuyên, Phan Thị Minh Phương (2018), “Nghiên cứu nồng độ copeptin huyết thanh ở bệnh nhân xuất huyết não giai đoạn cấp.” *Tạp chí Nội Tiết Đái Tháo Đường*, số 29/2018, Kỷ yếu Hội nghị Nội Tiết – Đái Tháo Đường – Rối loạn chuyển hóa Miền Trung và Tây Nguyên mở rộng lần thứ XI, tại Đà Nẵng, tr.743-750.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Lâm Việt, Phạm Quang Vinh, Nguyễn Quốc Anh (2011), “Bảng điểm hôn mê Glasgow ở người lớn”, *Các thang điểm thiết yếu sử dụng trong thực hành lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, tr. 311
2. Charles Warlow, Graeme J. Hankey (Nguyễn Đạt Anh, Lê Đức Hình, dịch) (2015), “Đột quy não”, *Tiếp cận xử trí trong Thần Kinh học*, Nhà xuất bản Thế Giới, tr. 133-180.
3. Nguyễn Đạt Anh, Mai Duy Tôn (2016), “Các thang điểm đánh giá bệnh nhân đột quy não điều trị tiêu huyết khối”, *Điều trị tiêu huyết khối ở bệnh nhân nhồi máu não cấp*, Nhà xuất bản Y học, tr. 83-101.
4. Lê Chuyền (2008), *Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ protein phản ứng C (CRP) huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
5. Daniel D. Trương, Lê Đức Hình, Nguyễn Thy Hùng (2004), “Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh hỗ trợ về thần kinh”, *Thần Kinh học lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, tr. 119-128.
6. Trần Thị Kiều Diễm (2015), *Nghiên cứu phân tầng nguy cơ dự báo tiên lượng trong 30 ngày ở bệnh nhân xuất huyết não*, Luận án Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Dược Huế.
7. Hoàng Trọng Hanh (2015), *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, Trường Đại học Y Dược Huế.
8. Nguyễn Hoàng Hải (2015), *Nghiên cứu các yếu tố tiên lượng sớm trong nhồi máu não*, Luận án Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Dược Huế.
9. Phạm Ngọc Hoa, Lê Văn Phước (2010), *CT chấn thương đầu*, Nhà xuất bản Y học Chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh, tr. 3-10.
10. Nguyễn Minh Hiện (2013), “Yếu tố nguy cơ và dự phòng đột quy não”, *Đột quy não*, Nhà xuất bản Y học, tr 64 – 86.
11. Hội Nội Tiết – Đái tháo đường Việt Nam (2016), “Bệnh Đái tháo đường”, *Chẩn đoán và điều trị một số bệnh Nội Tiết – Chuyên hóa*, Nhà xuất bản Y học, tr. 227-245.

12. Lê Thị Hương, Dương Thị Phượng, Lê Thị Tài, Nguyễn Thùy Linh, Phạm Thị Duyên (2016), Tỷ lệ mắc đột quy tại 8 tỉnh thuộc 8 vùng sinh thái Việt Nam năm 2013 – 2014, *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, TCNCYH 104 (6) – 2016.
13. Hoàng Khánh (2013), *Tai Biến Mạch Máu Não-Tủy*, Giáo Trình Sau Đại Học Thần Kinh học, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr 207-270.
14. Hoàng Khánh (2009), *Tai Biến Mạch Máu Não – Từ yếu tố nguy cơ đến dự phòng (Chuyên khảo)*, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr 37 – 43.
15. Hoàng Khánh, Nguyễn Đình Toàn (2015), *Tai Biến Mạch Máu Não*, Giáo trình Nội Thần Kinh, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr 115-133.
16. Dương Tân Khánh (2015), *Nghiên cứu tiên lượng xuất huyết não bằng thang điểm ICH kết hợp với CRP*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
17. Nguyễn Ngọc Minh, Nguyễn Đình Ái (1997), “Phương pháp Clauss Vermijlen”, *Cầm máu – Đông máu, kỹ thuật và ứng dụng lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, tr 560 – 564.
18. Huỳnh Văn Minh (2014), “Tăng huyết áp”, *Tim mạch học*, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 70-105.
19. Nguyễn Văn Mỹ (2017), *Nghiên cứu các yếu tố tiên lượng bệnh nhân nhồi máu não cấp tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Gia Lai*, Luận án Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Dược Huế.
20. Nguyễn Văn Thông (2008), “Chảy máu não”, *Đột Quy Não – Cấp cứu, điều trị, dự phòng*, Nhà xuất bản Y học, tr 123 – 140.
21. Lê Văn Tâm (2016), *Nghiên cứu nồng độ Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
22. Nguyễn Đình Toàn (2011), *Nghiên cứu nồng độ PAI-1 và TNF α huyết tương ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
23. Ngô Thị Kim Trinh, Lê Thị Cẩm Linh, Đào Thị Thanh Nhã, Nguyễn Huy Thắng, Nguyễn Văn Tân, (2017), “Nghiên Cứu Đặc Điểm Xuất Huyết Não Tại Bệnh Viện Nhân Dân 115”, *Y Học TP. Hồ Chí Minh * Phụ Bản Tập 22 * Số 1 * 2018*.
24. Nguyễn Anh Trí (2008), “Kiểm tra tình trạng đông máu trước phẫu thuật”, *Đông máu ứng dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, tr 130 – 134.

25. Hoàng Trọng, Chu Nguyễn Mộng Ngọc (2008), *Phân tích dữ liệu nghiên cứu với SPSS*, tập 1, Nhà xuất bản Hồng Đức, tr 132 – 227.
26. Hoàng Trọng, Chu Nguyễn Mộng Ngọc (2008), “Hồi qui Binary Logistic”, *Phân tích dữ liệu nghiên cứu với SPSS*, tập 2, Nhà xuất bản Hồng Đức, tr 1 – 11.
27. Hoàng Trọng, (2002), *Xử lý dữ liệu nghiên cứu với SPSS for Windows*, Nhà xuất bản Thống Kê, tr 65 – 134.
28. Trần Thị Diệu Trang, Trần Thúy Hiền (2017), *Giáo trình Xác suất – Thống kê Y học*, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr 29 – 88.
29. Phạm Văn Tú (2017), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh Cộng hưởng từ và các yếu tố nguy cơ trên bệnh nhân cao tuổi nhồi máu não cấp*, Luận án Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Dược Huế.
30. Nguyễn Văn Tuấn (2015), “Diễn giải nghiên cứu tiên lượng: ROC (Receiver Operating Characteristic)”, *Y học thực chứng*, Nhà xuất bản Y học, tr.151-162.
31. Nguyễn Lâm Việt (2014), “Rối loạn lipid máu”, *Thực hành bệnh Tim mạch*, Nhà xuất bản Y học, tr.368-378.

TIẾNG ANH

32. ACCORD Study Group. (2010), “Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus”, *New England Journal of Medicine*, 362(17), 1575-1585.
33. Aksu, F., Gurger, M., Yilmaz, M., et al (2016), “Copeptin levels in cerebral infarction, intracranial hemorrhage and subarachnoid hemorrhage”, *Clin Lab*, 62(12), 2387-2393.
34. Albertsen, I. E., Rasmussen, L. H., Lane, D. A., et al (2014), “The impact of smoking on thromboembolism and mortality in patients with incident atrial fibrillation”, *Chest*, 145(3), 559-566.
35. Alemam, A. I., Elwan, M. E., Alahmar, I. A. (2016), “Prognostic Value of Hypothalamic Copeptin in Acute Ischemic Stroke”, *Journal of Neurology Research*, 6(2), 41-45.
36. Andersen, K. K., Andersen, Z. J., Olsen, T. S. (2011), “Predictors of early and late case-fatality in a nationwide danish study of 26 818 patients with first-ever ischemic stroke”, *Stroke*, 42(10), 2806-2812.
37. Baird, A. E., Dambrosia, J., Janket, S. J., et al (2001), “A three-item scale for the early prediction of stroke recovery”, *The Lancet*, 357(9274), 2095-2099.

38. Balanescu, S., Kopp, P., Gaskill, M. B., et al (2011), "Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentrations in hypo-, iso-, and hyperosmolar States", *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(4), 1046-1052.
39. Barlas, R. S., Honney, K., Loke, Y. K., et al (2016), "Impact of hemoglobin levels and anemia on mortality in acute stroke: analysis of UK regional registry data, systematic review, and meta-analysis", *Journal of the American Heart Association*, 5(8), e003019.
40. Battey, T. W., Karki, M., Singhal, A. B., et al (2014), "Brain edema predicts outcome after nonlacunar ischemic stroke", *Stroke*, 45(12), 3643-3648.
41. Béjot, Y., Troisgros, O., Gremeaux, V., et al (2012), "Poststroke disposition and associated factors in a population-based study: the Dijon Stroke Registry", *Stroke*, 43(8), 2071-2077.
42. Blum, C. A., Mirza, U., Christ-Crain, M., et al (2014), "Copeptin levels remain unchanged during the menstrual cycle", *PloS one*, 9(5), e98240.
43. Brainin, M., & Heiss, W. D. (Eds.). (2014), *Neuropathology and pathophysiology of stroke, Textbook of stroke medicine*. Cambridge University Press.
44. Brott, T., Marler, J. R., Olinger, C. P., et al (1989), "Measurements of acute cerebral infarction: lesion size by computed tomography", *Stroke*, 20(7), 871-875.
45. Burke, M. J., Vergouwen, M. D., Fang, J., et al (2011), "Short-term outcomes after symptomatic internal carotid artery occlusion", *Stroke*, 42(9), 2419-2424.
46. Capes, S. E., Hunt, D., Malmberg, K., et al (2001), "Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview", *Stroke*, 32(10), 2426-2432.
47. Choi, K. S., Kim, H. J., Chun, H. J., et al (2015), "Prognostic role of copeptin after stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies", *Scientific reports*, 5, 11665.
48. Deb, P., Sharma, S., Hassan, K. M. (2010), "Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis", *Pathophysiology*, 17(3), 197-218.

49. De Marchis, G. M., Katan, M., Weck, A., et al (2013), "Copeptin adds prognostic information after ischemic stroke results from the CoRisk study", *Neurology*, 80(14), 1278-1286.
50. Dobša, L., Cullen Edozien, K. (2013), "Copeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases", *Biochemia medica: Biochemia medica*, 23(2), 172-190.
51. Dong, X., Tao, D. B., Wang, Y. X., et al (2013), "Plasma copeptin levels in Chinese patients with acute ischemic stroke: a preliminary study", *Neurological Sciences*, 34(9), 1591-1595.
52. Dong, X. Q., Huang, M., Yu, W. H., et al (2011), "Change in plasma copeptin level after acute spontaneous basal ganglia hemorrhage", *Peptides*, 32(2), 253-257.
53. Elshafei, A., Abdalla, G., El-Motaal, O. A., Salman, T. (2013), "Copeptin: a neuroendocrine biomarker in acute myocardial infarction", *Annu Rev Res Biol*, 3(4), 1040-54.
54. Evers, K. S., Wellmann, S., (2016), "Arginine vasopressin and copeptin in perinatology", *Frontiers in pediatrics*, 4, 75.
55. Fassbender, K., Schmidt, R., Mössner, R., et al (1994), "Pattern of activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in acute stroke. Relation to acute confusional state, extent of brain damage, and clinical outcome", *Stroke*, 25(6), 1105-1108.
56. Fernández, N., Martínez, M. A., García-Villalón, A. L., et al (2001), "Cerebral vasoconstriction produced by vasopressin in conscious goats: role of vasopressin V1 and V2 receptors and nitric oxide", *British journal of pharmacology*, 132(8), 1837-1844.
57. FOOD Trial Collaboration. (2003), "Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial", *Stroke*, 34(6), 1450-1456.
58. Frankel, M. R., Morgenstern, L. B., Kwiatkowski, T., Lu, M., et al (2000), "Predicting prognosis after stroke A placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial", *Neurology*, 55(7), 952-959.
59. Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., et al (2013), "Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association," *Circulation*, 01-cir.

60. Greisenegger, S., Segal, H. C., Burgess, A. I., et al (2015), "Copeptin and long-term risk of recurrent vascular events after transient ischemic attack and ischemic stroke: population-based study", *Stroke*, 46(11), 3117-3123.
61. Hage, C., Lund, L. H., Donal, E., et al (2015), "Copeptin in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the prospective KaRen-study", *Open heart*, 2(1), e000260.
62. Hertz, L., Xu, J., Chen, Y., et al (2014), "Antagonists of the Vasopressin V1 Receptor and of the β 1-Adrenoceptor Inhibit Cytotoxic Brain Edema in Stroke by Effects on Astrocytes-but the Mechanisms Differ", *Current neuropharmacology*, 12(4), 308-323.
63. Howard, G., Goff, D. C. (2012), "Population shifts and the future of stroke: forecasts of the future burden of stroke", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1268(1), 14-20.
64. Howard, G., Lackland, D. T., Kleindorfer, D. O., et al (2013), "Racial differences in the impact of elevated systolic blood pressure on stroke risk", *JAMA internal medicine*, 173(1), 46-51.
65. Imai, T., Hirata, Y., Emori, T., et al (1992), "Induction of endothelin-1 gene by angiotensin and vasopressin in endothelial cells", *Hypertension*, 19(6_pt_2), 753-757.
66. Indredavik, B., Rohweder, G., Naalsund, E., Lydersen, S., (2008), "Medical complications in a comprehensive stroke unit and an early supported discharge service", *Stroke*, 39(2), 414-420.
67. Jamal, A., Phillips, E., Gentzke, A. S., et al (2018), "Current cigarette smoking among adults—United States, 2016", *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(2), 53.
68. Jiao, L., Chu, C., Zhou, S. (2015), "Prognostic value of copeptin in patients with acute stroke", *Expert review of neurotherapeutics*, 15(5), 563-570.
69. Jochberger, S., Morgenthaler, N. G., Mayr, V. D., et al (2006), "Copeptin and arginine vasopressin concentrations in critically ill patients", *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(11), 4381-4386.
70. John, K., Iqbal, N., Nagarajan, N., et al (2017), "Role of plasma copeptin levels in assessing the functional outcome of patients with acute ischemic stroke", *Journal of the Neurological Sciences*, 381, 525.

71. Joinlambert, C., Saliou, G., Flamand-Roze, C., et al (2012), “Cortical border-zone infarcts: clinical features, causes and outcome”, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83(8), 771-775.
72. Kanyal, N. (2015), “The science of ischemic stroke: pathophysiology & pharmacological treatment”, *International Journal of Pharma Research & Review*, 4, 65-84.
73. Katan, M., Elkind, M. S. (2018), “The potential role of blood biomarkers in patients with ischemic stroke: An expert opinion”, *Clinical and Translational Neuroscience*, 2(1), 1-7.
74. Katan, M., Christ-Crain, M. (2010), “The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness”, *Swiss Medical Weekly*, 140.
75. Katan, M., Fluri, F., Morgenthaler, N. G., et al (2009), “Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke”, *Annals of neurology: official journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 66(6), 799-808.
76. Katan, M., Morgenthaler, N. G., Dixit, K. C., et al (2007), “Anterior and posterior pituitary function testing with simultaneous insulin tolerance test and a novel copeptin assay”, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(7), 2640-2643.
77. Khan, M., Baird, G. L., Elias, R., et al (2017), “Comparison of intracerebral hemorrhage volume calculation methods and their impact on scoring tools”, *Journal of Neuroimaging*, 27(1), 144-148.
78. Kleindienst, A., Fazzina, G., Dunbar, J. G., et al (2006), “Protective effect of the V1a receptor antagonist SR49059 on brain edema formation following middle cerebral artery occlusion in the rat”, *Acta Neurochir [Suppl]* 96: 303–306.
79. Knoflach, M., Matosevic, B., Rucker, M., et al (2012), “Functional recovery after ischemic stroke—a matter of age data from the Austrian stroke Unit Registry”, *Neurology*, 78(4):279-285.
80. Kothari, R. U., Brott, T., Broderick, J. P., et al (1996), “The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes”, *Stroke*, 27(8), 1304-1305.
81. Kozniewska, E., Romaniuk, K. (2008), “Vasopressin in vascular regulation and water homeostasis in the brain”, *J Physiol Pharmacol*, 59(Suppl 8), 109-116.

82. Kumai, Y., Kamouchi, M., Hata, J., et al (2012), "Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke", *Neurology*, 78(24), 1909-1915.
83. Lackland, D. T., Roccella, E. J., Deutsch, A. F., et al (2014), "Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association", *Stroke*, 45(1), 315-353.
84. Larner, A. J., Coles, A. J., Scolding, N. J., Barker, R. A. (2011), "A-Z of Neurological Practice", Springer-Verlag London Limited, Second Edition, pp. 682-686.
85. Lau, A. Y., Wong, K. S. L., Lev, M., et al (2013), "Burden of intracranial steno-occlusive lesions on initial computed tomography angiography predicts poor outcome in patients with acute stroke", *Stroke*, 44(5), 1310-1316.
86. Lee, S. H., Park, K. J., Kang, S. H., et al (2015), "Prognostic factors of clinical outcomes in patients with spontaneous thalamic hemorrhage", *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 21, 2638-2646.
87. Lima, F. O., Furie, K. L., Silva, G. S., et al (2014), "Prognosis of untreated strokes due to anterior circulation proximal intracranial arterial occlusions detected by use of computed tomography angiography", *JAMA neurology*, 71(2), 151-157.
88. Lima, F. O., Furie, K. L., Silva, G. S., et al (2010), "The pattern of leptomeningeal collaterals on CT angiography is a strong predictor of long-term functional outcome in stroke patients with large vessel intracranial occlusion", *Stroke*, 41(10), 2316-2322.
89. Liu, X., Nakayama, S., Amiry-Moghaddam, M., et al (2010), "Arginine-vasopressin V 1 but not V 2 receptor antagonism modulates infarct volume, brain water content, and aquaporin-4 expression following experimental stroke", *Neurocritical care*, 12(1), 124-131.
90. Lukaszyk, E., Małyszko, J. (2015), "Copeptin: Pathophysiology and potential clinical impact", *Advances in medical sciences*, 60(2), 335-341.
91. Lyden, P. D., Lu, M., Levine, S. R., et al (2001), "A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity", *Stroke*, 32(6), 1310-1317.

92. McGrath, E. R., Kapral, M. K., Fang, J., et al (2013), "Association of atrial fibrillation with mortality and disability after ischemic stroke", *Neurology*, 81(9), 825-832.
93. Miao, Y., Liao, J. K. (2014), "Potential serum biomarkers in the pathophysiological processes of stroke", *Expert review of neurotherapeutics*, 14(2), 173-185.
94. Misra, S., Kumar, A., Ram, S., et al (2017), "Role of copeptin as a biomarker for predicting outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage: a prospective cohort study", *Journal of the Neurological Sciences*, 381, 561-756.
95. Molnar, A. H., Varga, C., Berko, A., et al (2008), "Inhibitory effect of vasopressin receptor antagonist OPC-31260 on experimental brain oedema induced by global cerebral ischaemia", *Acta neurochirurgica*, 150(3), 265-271.
96. Monbailliu, T., Goossens, J., Hachimi-Idrissi, S. I. D. (2017), "Blood protein biomarkers as diagnostic tool for ischemic stroke: A systematic review", *Biomarkers in medicine*, 11(6), 503-512.
97. Morgenthaler, N. G. (2010), "Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function", *Congestive heart failure*, 16(4), S37-S44.
98. Morgenthaler, N. G., Struck, J., Jochberger, S., Dünser, M. W. (2008), "Copeptin: clinical use of a new biomarker", *Trends in endocrinology & metabolism*, 19(2), 43-49.
99. Morgenthaler, N. G., Müller, B., Struck, J., Bergmann, A., et al (2007), "Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock", *Shock*, 28(2), 219-226.
100. Morgenthaler, N. G., Struck, J., Alonso, C., Bergmann, A. (2006), "Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin", *Clinical chemistry*, 52(1), 112-119.
101. Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., et al (2015), "Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association", *Circulation*, CIR-0000000000000350.
102. Müller, B., Morgenthaler, N., Stolz, D., et al (2007), "Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections", *European journal of clinical investigation*, 37(2), 145-152.
103. Nickel, C. H., Bingisser, R., Morgenthaler, N. G. (2012), "The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department", *BMC medicine*, 10(1), 7.

104. Niermann, H., Amiry-Moghaddam, M., Holthoff, K., et al (2001), "A novel role of vasopressin in the brain: modulation of activity-dependent water flux in the neocortex", *Journal of Neuroscience*, 21(9), 3045-3051.
105. Nigro, N., Müller, B., Morgenthaler, N. G., et al (2011), "The use of copeptin, the stable peptide of the vasopressin precursor, in the differential diagnosis of sodium imbalance in patients with acute diseases", *Swiss Med Wkly*, 141(October), w13270-w13270.
106. O'donnell, M. J., Fang, J., D'uva, C., et al (2012), "The PLAN score: a bedside prediction rule for death and severe disability following acute ischemic stroke", *Archives of internal medicine*, 172(20), 1548-1556.
107. Ois, A., Cuadrado-Godia, E., Solano, A., et al (2009), "Acute ischemic stroke in anterior choroidal artery territory", *Journal of the neurological sciences*, 281(1-2), 80-84.
108. Oppenheimer, S., Hachinski, V. (1992), "Complications of acute stroke", *The Lancet*, 339(8795), 721-724.
109. Paraskevas, K. I., Briana, D. D., Malamitsi-Puchner, A. (2016), "Copeptin for all: a biomarker from infant pathology to adult cardiovascular disease", *Angiology*, 67(10), 894-895.
110. Perovic, E., Mrdjen, A., Harapin, M., et al (2017), "Diagnostic and prognostic role of resistin and copeptin in acute ischemic stroke", *Topics in stroke rehabilitation*, 24(8), 614-618.
111. Petty, G. W., Brown Jr, R. D., Whisnant, J. P., et al (2000), "Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence", *Stroke*, 31(5), 1062-1068.
112. Phoenix Pharmaceuticals, Inc (2013), "General protocol for Enzyme Immunoassay Kit".
113. Qureshi, A. I., Tuhim, S., Broderick, J. P., et al (2001), "Spontaneous intracerebral hemorrhage", *New England Journal of Medicine*, 344(19), 1450-1460.
114. Sablot, D., Belahsen, F., Vuillier, F., et al (2011), "Predicting acute ischaemic stroke outcome using clinical and temporal thresholds", *ISRN neurology*, 2011.
115. Sarfo, F. S., Owusu, D., Adamu, S., et al (2018), "Plasma glial fibrillary acidic protein, copeptin, and matrix metalloproteinase-9 concentrations among West African stroke subjects compared with stroke-free controls", *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 27(3), 633-644.

116. Saver, J. L., Altman, H. (2012), "Relationship between neurologic deficit severity and final functional outcome shifts and strengthens during first hours after onset", *Stroke*, 43(6), 1537-1541.
117. Shuaib, A., Xu Wang, C., Yang, T., Noor, R. (2002), "Effects of nonpeptide V1 vasopressin receptor antagonist SR-49059 on infarction volume and recovery of function in a focal embolic stroke model", *Stroke*, 33(12), 3033-3037.
118. Siegenthaler, J., Walti, C., Urwyler, S. A., et al (2014), "Copeptin concentrations during psychological stress: the PsyCo study", *European journal of endocrinology*, 171(6), 737-742.
119. Simats, A., García-Berrocso, T., Montaner, J. (2016), "Neuroinflammatory biomarkers: from stroke diagnosis and prognosis to therapy", *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1862(3), 411-424.
120. Sims, J. R., Gharai, L. R., Schaefer, P. W., et al (2009), "ABC/2 for rapid clinical estimate of infarct, perfusion, and mismatch volumes", *Neurology*, 72(24), 2104-2110.
121. SPS3 Study Group. (2013), "Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial", *The Lancet*, 382(9891), 507-515.
122. Suzuki, Y., Satoh, S. I., Oyama, H., et al (1993), "Regional differences in the vasodilator response to vasopressin in canine cerebral arteries in vivo", *Stroke*, 24(7), 1049-1053.
123. Szinnai, G., Morgenthaler, N. G., Berneis, K., et al (2007), "Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects", *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(10), 3973-3978.
124. Tanoue, A., Ito, S., Honda, K., et al (2004), "The vasopressin V1b receptor critically regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under both stress and resting conditions", *The Journal of clinical investigation*, 113(2), 302-309.
125. Thanvi, B., Treadwell, S., Robinson, T. (2008), "Early neurological deterioration in acute ischaemic stroke: predictors, mechanisms and management", *Postgraduate Medical Journal*, 84(994), 412-417.

126. Tu, W. J., Chen, H., Cui, L. H. (2011), "Prognostic value of copeptin in patients with acute ischemic stroke", *Iranian journal of neurology*, 10(3-4), 58.
127. Tu, W. J., Dong, X., Zhao, S. J., et al (2013), "Prognostic value of plasma neuroendocrine biomarkers in patients with acute ischaemic stroke", *Journal of neuroendocrinology*, 25(9), 771-778.
128. Urwyler, S. A., Schuetz, P., Fluri, F., et al (2010), "Prognostic value of copeptin: one-year outcome in patients with acute stroke", *Stroke*, 41(7), 1564-1567.
129. Vakili, A., Kataoka, H., Plesnila, N. (2005), "Role of arginine vasopressin V1 and V2 receptors for brain damage after transient focal cerebral ischemia", *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 25(8), 1012-1019.
130. Vogt, G., Laage, R., Shuaib, A., Schneider, A. (2012), "Initial lesion volume is an independent predictor of clinical stroke outcome at day 90: an analysis of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) database", *Stroke*, 43(5), 1266-1272.
131. Von Recum, J., Searle, J., Slagman, A., et al (2015), "Copeptin: limited usefulness in early stroke differentiation?", *Stroke research and treatment*, 2015.
132. Wang, C. B., Zong, M., Lu, S. Q., Tian, Z. (2016), "Plasma copeptin and functional outcome in patients with ischemic stroke and type 2 diabetes", *Journal of Diabetes and its Complications*, 30(8), 1532-1536.
133. Wannamethee, S. G., Welsh, P., Lennon, L., et al (2016), "Copeptin and the risk of incident stroke, CHD and cardiovascular mortality in older men with and without diabetes: The British Regional Heart Study", *Diabetologia*, 59(9), 1904-1912.
134. Wei, Z. J., Ou, Y. Q., Li, X., Li, H. (2014), "The 90-day prognostic value of copeptin in acute intracerebral hemorrhage", *Neurological Sciences*, 35(11), 1673-1679.
135. Wendt, M., Ebinger, M., Kunz, A., et al (2015), "Copeptin levels in patients with acute ischemic stroke and stroke mimics", *Stroke*, 46(9), 2426-2431.
136. Wijndicks, E. F., Sheth, K. N., Carter, B. S., et al (2014), "Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association", *Stroke*, 45(4), 1222-1238.

137. Wood, D. M., Mould, M. G., Ong, S. B. Y., Baker, E. H. (2005), ““Pack year” smoking histories: what about patients who use loose tobacco?”, *Tobacco control*, 14(2), 141-142.
138. Xing, C., Arai, K., Lo, E. H., Hommel, M. (2012), “Pathophysiologic cascades in ischemic stroke”, *International Journal of Stroke*, 7(5), 378-385.
139. Xu, Q., Tian, Y., Peng, H., Li, H. (2017), “Copeptin as a biomarker for prediction of prognosis of acute ischemic stroke and transient ischemic attack: a meta-analysis”, *Hypertension Research*, 40(5), 465.
140. Zeng, X., Deng, A., Ding, Y., et al (2016), “Copeptin and NT-proBNP as prognostic markers for recurrent ischemic cerebrovascular events in ischemic stroke patients”, *Journal of the American College of Cardiology*, 68(24), 2710-2711.
141. Zeynalov, E., Jones, S. M., Seo, J. W., et al (2015), “Arginine-vasopressin receptor blocker conivaptan reduces brain edema and blood-brain barrier disruption after experimental stroke in mice”, *PLoS One*, 10(8), e0136121.
142. Zhang, A., Li, J., Li, X., et al (2013), “The prognostic value of copeptin for acute intracerebral hemorrhage patients”, *Experimental and therapeutic medicine*, 5(2), 467-470.
143. Zhang, J. L., Yin, C. H., Zhang, Y., et al (2013), “Plasma copeptin and long-term outcomes in acute ischemic stroke”, *Acta Neurologica Scandinavica*, 128(6), 372-380.
144. Zhang, R., Liu, J., Zhang, Y., et al (2017), “Association between circulating copeptin level and mortality risk in patients with intracerebral hemorrhage: a systemic review and meta-analysis”, *Molecular neurobiology*, 54(1), 169-174.
145. Zhang, X., Lu, X. M., Huang, L. F., Ye, H. (2012), “Copeptin is associated with one-year mortality and functional outcome in patients with acute spontaneous basal ganglia hemorrhage”, *Peptides*, 33(2), 336-341.
146. Zhu, X. D., Chen, J. S., Zhou, F., et al (2011), “Detection of copeptin in peripheral blood of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage”, *Critical Care*, 15(6), R288.
147. Zweifel, C., Katan, M., Schuetz, P., et al (2010), “Copeptin is associated with mortality and outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage”, *BMC neurology*, 10(1), 34.

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1
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 lay 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 năm và hỏi tuổi bệnh nhân. Chỉ tính điểm cho câu trả lời đầu tiên. Nếu mới đầu bệnh nhân trả lời sai, rồi sửa lại đúng, thì vẫn tính điểm như trả lời sai. Nếu có mất ngôn ngữ (aphasia), phải đánh giá câu trả lời với rối loạn ngôn ngữ của bệnh nhân. Bệnh nhân mất ngôn ngữ và sửng sò 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 có bất kỳ rối loạn nào không do 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 nhắm mắt rồi xòe bàn tay bên không bị liệt. Chỉ chấm điểm cho lần 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 bàn 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 chú ý sang bên, hoặc làm theo 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 chú ý, thì chấm điểm 1. Nếu bị liệt một dây vận nhãn đơn độc (dây III, IV hay VI), thì cũng điểm 1. Phải khám cả ở bệnh nhân 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 mắt, ví dụ tật lác mắt, nhưng vẫn rời được khỏi đường giữa và cố gắng nhìn sang cả phía phải lẫn trái, thì 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 bất buộc sang một bên, hay hiện tượng liệt vận nhãn hoàn toàn.

2- Lệch mắt cưỡng bức: Nhìn phối hợp bất 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 sĩ 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. Mắt một góc phần tư thì tính 1 điểm, mắt 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 mắt 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 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 cơ cơ mặt chú ý. Nếu bệnh nhân bị mất ngôn ngữ và không thể làm theo y lệnh thì bác sĩ phải làm mẫu để bệnh nhân bắt chước. Nếu không tỉnh táo, thì có thể dùng kích thích đau gây nhãn mặt.

0- Bình thường: không mất cân đối mặt.

1- Liệt mặt 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 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 đến 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 co 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 trái và phải: (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 đến 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 khi chỉ khi không có chân hoặc cứng khớp hang, 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 rời chạm giường trong vòng 5 giây, nhưng vẫn có chút ít sức cơ chống trọng lực.

3- Không thể chống lại 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 thấy 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 hiểu 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 – gôi 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 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 – gôi, 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 tay (không ở bàn tay) và đùi ở cả tứ chi, và mặt, hỏi bệnh nhân 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 một bên, thì chấm điểm 2, hôn mê và không đáp ứng kích thích chấm điểm 2, liệt tứ chi và không đáp ứng cũng điểm 2.

0- Bình thường: không có cảm giác khi khám bằng kim.

1- Mất cảm giác từ nhẹ tới vừa: cảm thấy kim ít nhọn hơn hoặc không rõ chạm 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 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 âm lặng khi 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 thời gian nhận biết. Chỉ tính điểm cho lần trả lời đầu tiên. Nếu ban đầu bệnh nhân nói sai, sau 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 nói ngắn rời rạc. Bao gồm hoặc mất ngôn ngữ

Broca hoặc Wernicke. Người khám phải hỏi đi hỏi lại và khó đoán được ý bệnh nhân.

3- Âm lặng, mất ngôn ngữ toàn bộ.

XI. Chứng lãng 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 bên khiếm khuyết thị giác (mất thị trường nếu có). Nếu bệnh nhân không nhận biết được các phần của bức vẽ một bên, thì coi như 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 mất có 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 tô vẽ, nhưng nhận biết được cả hai phía, thì chấm điểm 0.

0- Không lãng 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- Lãng 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- Lãng 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.

PHỤ LỤC 2

ĐẠI HỌC HUẾ
Trường Đại học Y Dược

Khoa:
Số nghiên cứu:
Số vào viện:

PHIẾU THU THẬP NGHIÊN CỨU

Đề tài: *Nghiên cứu nồng độ coceptin huyết thanh trong tiên lượng bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp*

I. Phần hành chính

Họ và tên:....., Giới:....., Tuổi:

Địa chỉ:

Nghề nghiệp:

Ngày vào viện:

Lý do vào viện:

Chẩn đoán: NMN , XHN

II. Tiền sử bệnh, dùng thuốc và các yếu tố nguy cơ

1. Tăng huyết áp: Có Không

2. Đái tháo đường: Có Không

3. Bệnh tim mạch: Có Không

Hẹp 2 lá Rung nhĩ

Nhồi máu cơ tim Thiếu máu cơ tim

Suy tim

4. Hút thuốc lá: Có Không Số gói.năm =

5. Uống rượu: Có Không

6. Tiền sử TBMMN: Có Không

7. Tiền sử có thiếu máu não thoáng qua: Có Không
8. Tiền sử bệnh đái tháo nhạt: Có Không
9. Tiền sử bệnh xơ gan: Có Không
10. Sử dụng thuốc corticosteroids: Có Không
11. Sử dụng thuốc chống đông hoặc chống kết tập tiểu cầu:
Có Không

III. Tình trạng bệnh nhân lúc vào viện:

1. Dấu hiệu sinh tồn:

Huyết áp:..... Mạch:..... Thân nhiệt:.....

2. Lâm sàng:

Đau đầu Chóng mặt Nôn ói
 Hôn mê Ngất Co giật
 Đột ngột Từ từ

3. Khám:

- Yếu và liệt nửa người: Trái Phải
- Liệt tứ chi: Có Không
- Rối loạn vận ngôn: Có Không
- Rối loạn thị giác: Có Không
- Rối loạn cảm giác (tê): Có Không
- Rối loạn cơ vòng: Có Không
- Thang điểm Glasgow:
 - o Khi vào viện:điểm
 - o Ngày thứ 7:điểm
- Thang điểm NIHSS:
 - o Khi vào viện:.....điểm
 - o Ngày thứ 7:.....điểm

IV. Kết quả chụp CT scan sọ não:

1. Vị trí vùng tổn thương:
2. Kích thước tổn thương (cm³):

V. Kết quả xét nghiệm:

1. Nồng độ Copeptin:
 - Khi vào viện:.....(pmol/L)
 - Ngày thứ 7:.....(pmol/L)
2. Glucose:(mmol/L)
3. HbA1C:..... (%)
4. Cholesterol:(mmol/L)
5. Triglyceride:(mmol/L)
6. HDL-C:(mmol/L)
7. LDL-C:(mmol/L)
8. hs-CRP: (mg/L)
9. Bạch cầu: (x 10⁹/L)
10. Fibrinogen: (g/L)

Huế, ngày....tháng... năm 201...

Người làm phiếu điều tra

Nguyễn Thành Công

PHỤ LỤC 3

ĐẠI HỌC HUẾ
Trường Đại học Y Dược

Đơn vị tư vấn, khám chữa bệnh
Số nghiên cứu:

PHIẾU THU THẬP NHÓM CHỨNG

Đề tài: *Nghiên cứu nồng độ coceptin huyết thanh trong tiên lượng bệnh nhân tai biến mạch máu não giai đoạn cấp*

I. Phần hành chính

Họ và tên:....., Giới:....., Tuổi:

Địa chỉ:

Nghề nghiệp:

Ngày kiểm tra sức khỏe:

II. Tiền sử bệnh, dùng thuốc và các yếu tố nguy cơ

1. Tăng huyết áp: Có Không
2. Đái tháo đường: Có Không
3. Bệnh tim mạch khác: Có Không
4. Hút thuốc lá: Có Không Số gói/năm =
5. Uống rượu: Có Không

III. Kết quả xét nghiệm:

1. Nồng độ Copeptin ngày kiểm tra sức khỏe:.....(pmol/L)
2. Glucose:(mmol/L)
3. HbA1C: (%)
4. Cholesterol:(mmol/L)
5. Triglyceride:(mmol/L)
6. HDL-C:(mmol/L)
7. LDL-C:(mmol/L)
8. hs-CRP: (mg/L)
9. Bạch cầu: (x 10⁹/L)
10. Fibrinogen: (g/L)

Huế, ngày....tháng... năm 201..

Người làm phiếu điều tra

Nguyễn Thành Công

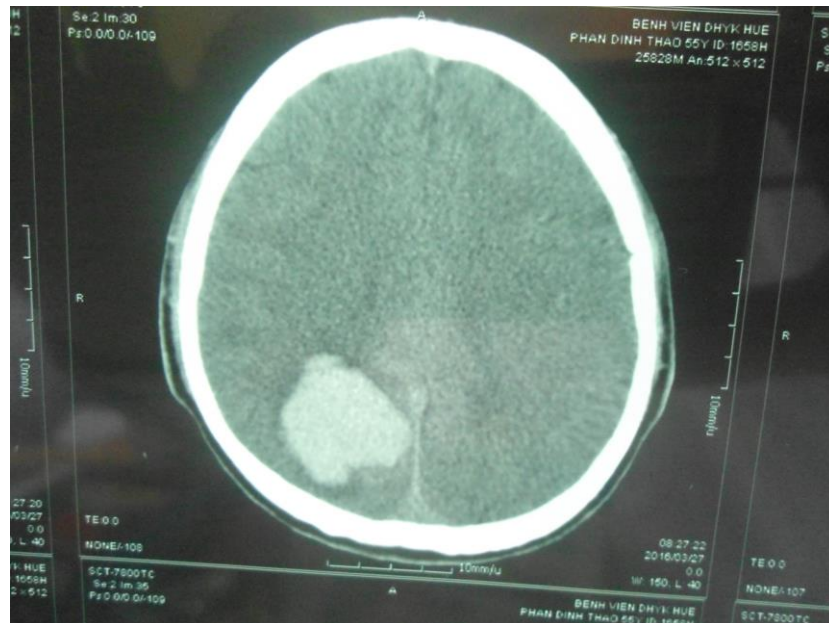
PHỤ LỤC 4

HÌNH ẢNH TỔN THƯƠNG TRÊN PHIM CNCLVT



Bệnh nhân: Lê Thị D. 58 tuổi

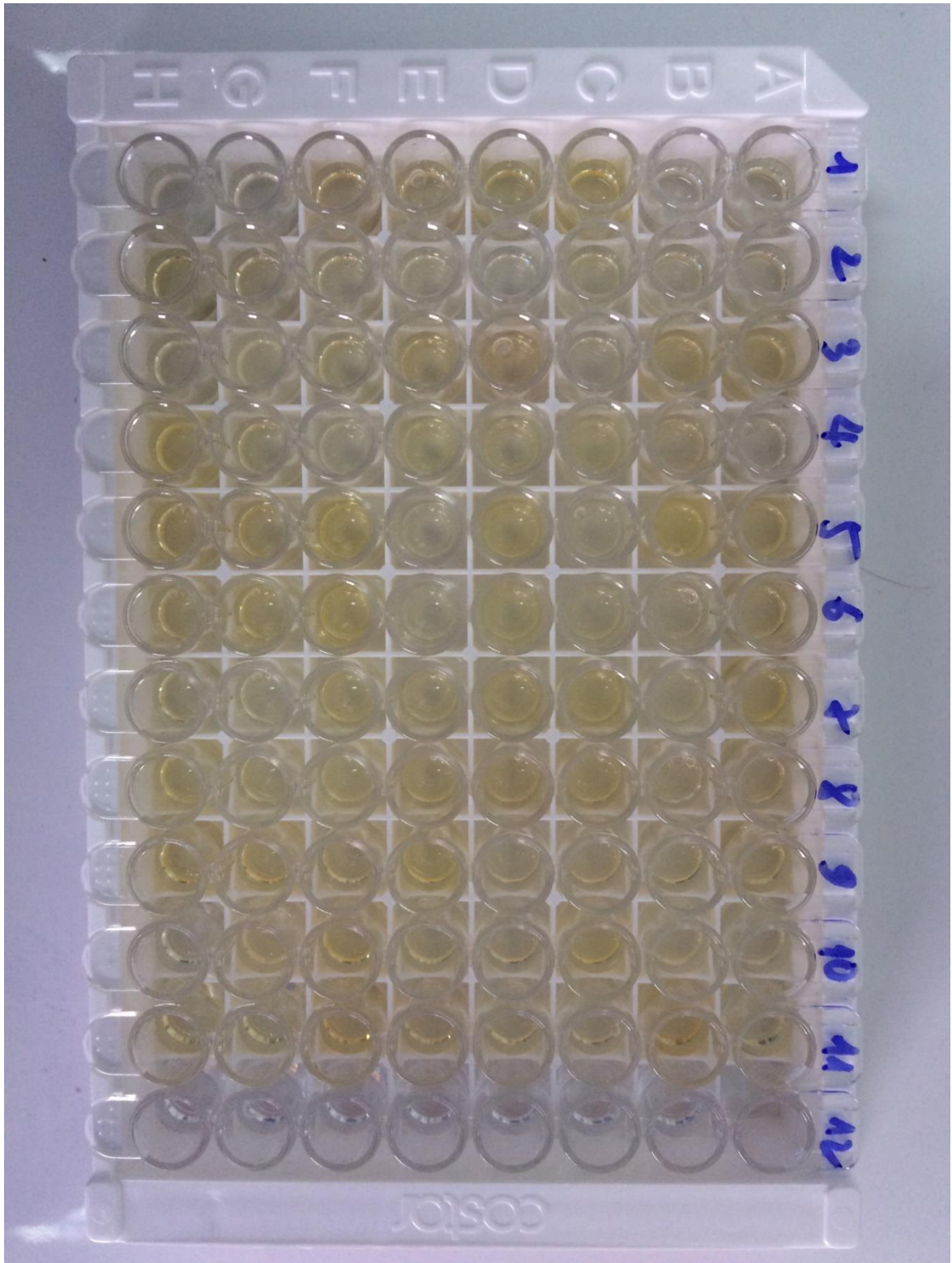
**NMN bán cầu não (P), copeptin vào viện = 13,8 pmol/L,
copeptin ngày 7 = 9,9 pmol/L**



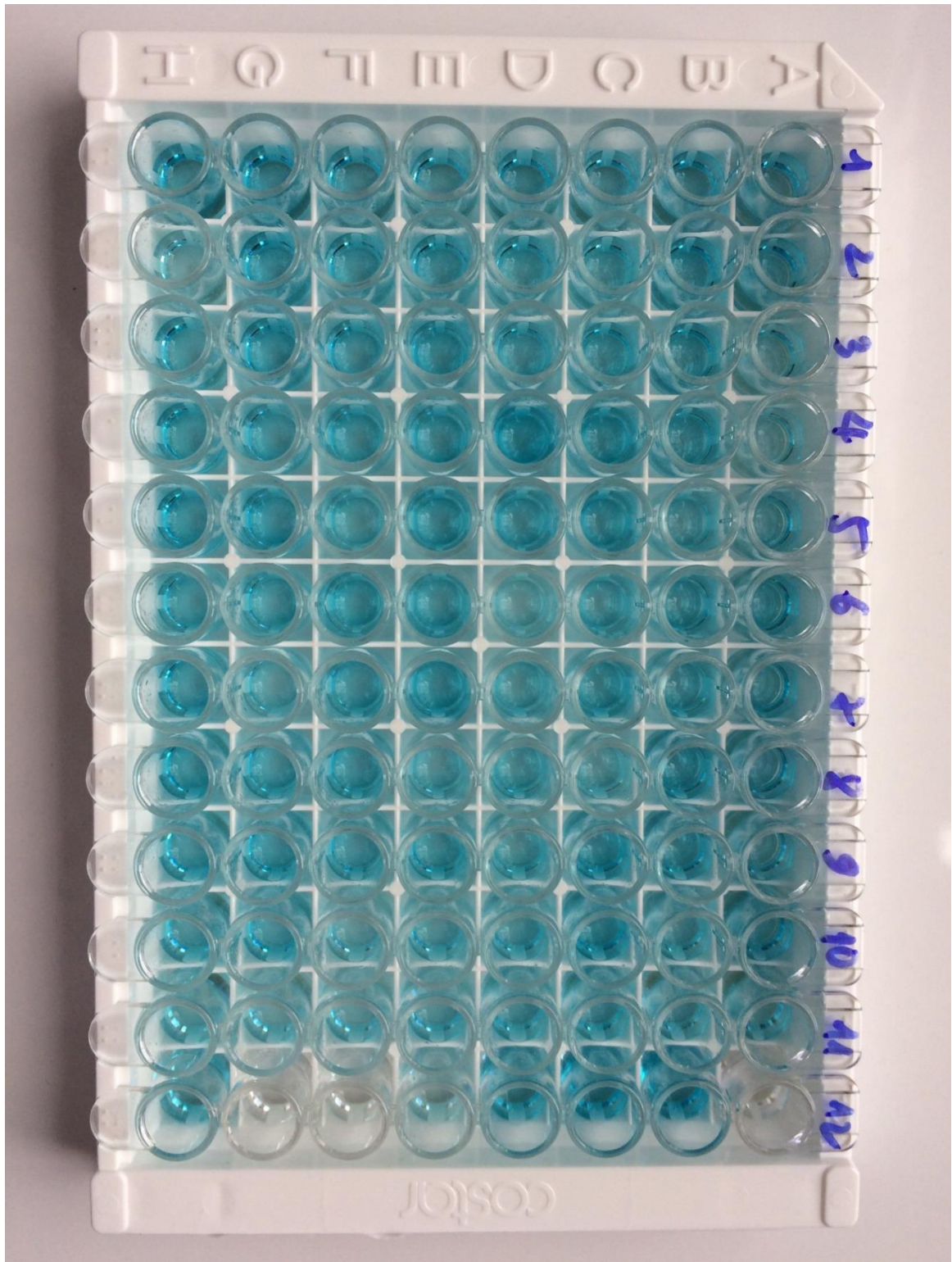
Bệnh nhân: Phan Đình T. 55 tuổi

**Xuất huyết nhu mô não khu vực đỉnh chằm (P), kt # 5,6x4,9x4 cm,
copeptin vào viện = 20,54 pmol/L, copeptin ngày 7 = 18,33 pmol/L
tăng tỷ trọng không đều, phù nhu mô não kế cận.**

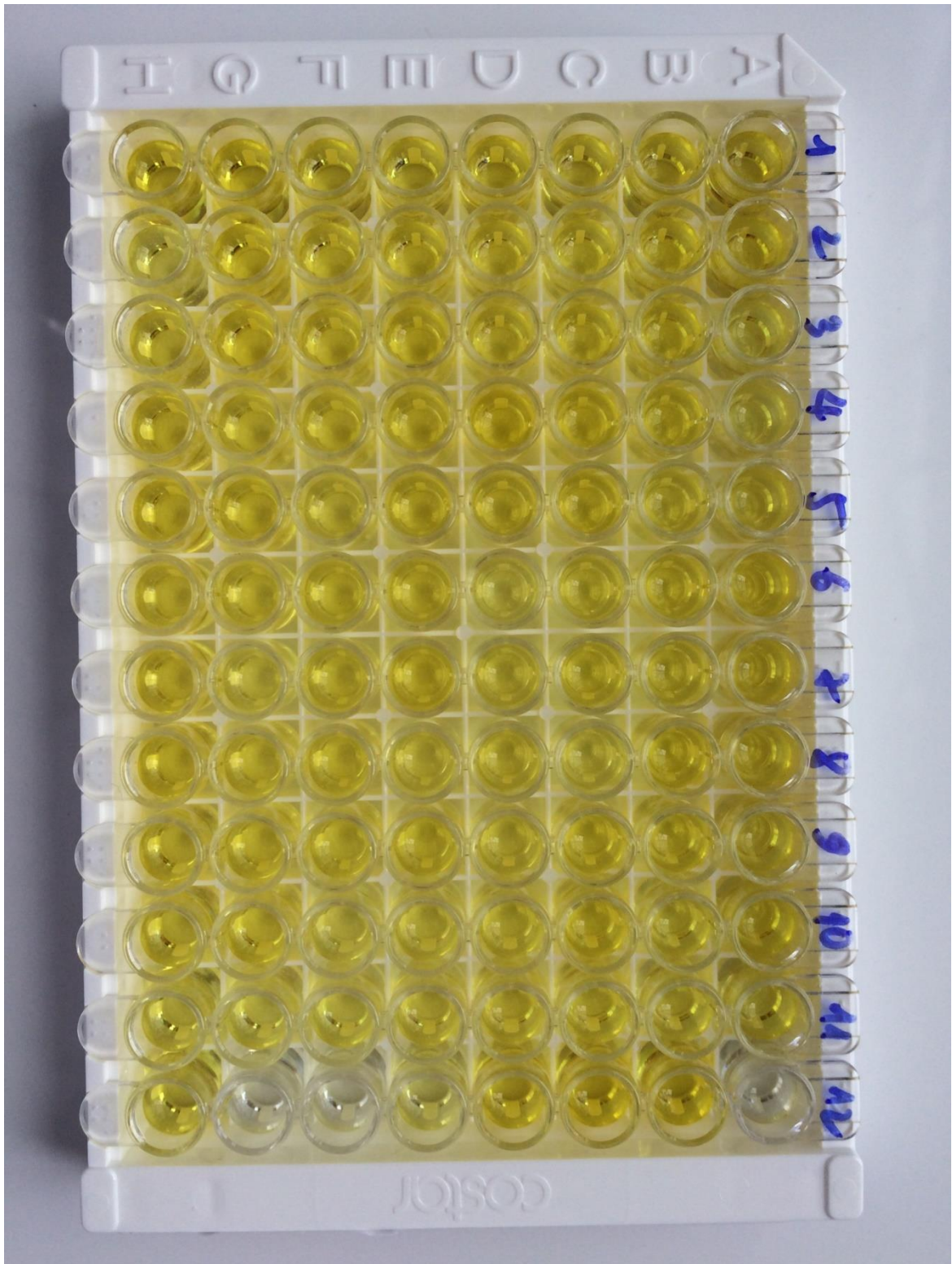
PHỤ LỤC 5
HÌNH ẢNH XÉT NGHIỆM COPEPTIN



Hình xét nghiệm copeptin sau khi vô mẫu



Hình xét nghiệm copeptin sau khi thêm chất nền TMB



Xét nghiệm copeptin sau khi thêm dung dịch hãm phản ứng HCl 2N

PHỤ LỤC 6
MỘT SỐ THIẾT BỊ PHỤC VỤ CHO NGHIÊN CỨU



Máy CT SOMATOM Scope - Siemens



Máy huyết học hiệu SX-1000i - Sysmex Nhật Bản



Máy Cobas 6000 - Roche