

## GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG TỬ VONG CỦA NỒNG ĐỘ GFAP HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN CHẤN THƯƠNG SỌ NÃO NẶNG

Nguyễn Quang Huy<sup>1\*</sup>, Đỗ Ngọc Sơn<sup>2</sup>, Nguyễn Trung Kiên<sup>1</sup>

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Xác định giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ GFAP huyết thanh ở bệnh nhân (BN) chấn thương sọ não (CTSN) nặng. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thuần tập, tiến cứu 56 BN chẩn đoán CTSN nặng. Các BN được điều trị theo phác đồ chung, lấy bệnh phẩm máu tại các thời điểm nhập viện, giờ thứ 6, 12, 24, 48, 72 giờ sau nhập viện và đánh giá kết cục sau 28 ngày nhập viện. Mẫu được bảo quản lạnh sâu (-80°C) tới khi sử dụng và xác định nồng độ GFAP huyết thanh bằng bộ kit ELISA hãng MyBiosource. Số liệu theo bệnh án nghiên cứu được mã hóa và xử lý theo các phương pháp thống kê. **Kết quả:** Nồng độ GFAP huyết thanh ở nhóm BN tử vong cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sống ở tất cả các thời điểm. Nồng độ GFAP huyết thanh tại các thời điểm T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>5</sub> đều có giá trị AUC tốt trong tiên lượng tử vong, thời điểm T<sub>3</sub> có AUC (0,832) lớn nhất, điểm cắt 76,724 pg/mL với độ nhạy 76,9% và độ đặc hiệu 87,9%. **Kết luận:** Nồng độ GFAP huyết thanh thời điểm sau vào viện 6 giờ, 12 giờ, 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ ở các BN CTSN nặng có ý nghĩa thống kê trong tiên lượng tử vong với AUC ở mức tốt. Thời điểm sau vào viện 24 giờ, nồng độ GFAP huyết thanh có AUC lớn nhất (0,832) trong tiên lượng tử vong với điểm cắt 76,724 pg/mL, độ nhạy 76,9% và độ đặc hiệu 87,9%.

**Từ khoá:** Chấn thương sọ não nặng; Dấu ấn sinh học; GFAP.

## MORTALITY PROGNOSIS VALUE OF THE SERUM GFAP CONCENTRATION IN SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY PATIENTS

### Abstract

**Objectives:** To determine the mortality prognosis of serum GFAP concentration in severe traumatic brain injury (TBI) patients. **Methods:** A prospective, cohort study on 56 patients diagnosed with severe traumatic brain injury. Patients were

<sup>1</sup>Khoa Hồi sức ngoại, Bộ môn - Trung tâm Hồi sức Cấp cứu Chống độc, Bệnh Viện Quân y 103

<sup>2</sup>Trung tâm Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai

\*Tác giả liên hệ: Nguyễn Quang Huy (nguyenquanghuy910@gmail.com)

Ngày nhận bài: 16/8/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 28/9/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i8.457>

treated by a hospital's protocol, blood samples were taken at 6, 12, 24, 48, and 72 hours after admission, respectively and assessed the outcome after 28 days of admission. Blood samples were stored cryopreserved (-80°C) until used, and analysis of GFAP concentrations was performed by using the MyBiosource ELISA KIT. Data according to research medical records, were coded and processed according to statistical methods. **Results:** Serum GFAP concentrations in the death group were significantly statistically higher than the survival group's results at all times. Serum GFAP concentrations in T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, and T<sub>5</sub> times had good AUC value in mortality prognosis. In T<sub>3</sub> time, it had the biggest AUC (0.832), cutoff point 76.724 pg/mL with Se 63.6% và Sp 88.5%. **Conclusion:** Serum GFAP concentrations in the 6, 12, 24, 48, and 72 hours after hospital admission in severe traumatic brain injury patients had significant statistics in mortality prognosis with good AUC. 24 hours after admission, serum GFAP concentration had the biggest AUC (0.832) in mortality prognosis with cutoff 76.724 pg/mL, Se 76.9% and Sp 87.9%.

**Keywords:** Severe traumatic brain injury; Biomarker; GFAP.

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Chấn thương sọ não là tổn thương xương sọ và hoặc nhu mô não do chấn thương. CTSN nặng thường để lại di chứng nặng, tỷ lệ tử vong cao. Vì vậy, đánh giá chính xác mức độ tổn thương não rất quan trọng để tiên lượng thần kinh cũng như cân bằng giữa nguy cơ và lợi ích trong điều trị. Tiên lượng kết cục vẫn còn khó khăn do đánh giá thần kinh thường bị ảnh hưởng bởi sử dụng thuốc an thần, giảm đau, giãn cơ. Chẩn đoán hình ảnh thần kinh không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố trên. Marshall đưa ra một cách phân loại dựa vào tổn thương trên cắt lớp vi tính sọ não

(có hay không tổn thương dạng khối và các tổn thương lan toả khác với các dấu hiệu tăng áp lực nội sọ) [1]. Tuy nhiên, phân loại của Marshall có nhiều hạn chế như không chính xác với các BN có tổn thương sợi trục lan toả, tăng áp lực nội sọ khi có tổn thương khối, không sử dụng đầy đủ nội dung các thông tin tiên lượng. Hơn nữa, sử dụng hình ảnh cắt lớp vi tính không thực sự dự đoán được kết cục. Các dấu ấn sinh học có thể phản ánh mức độ rộng của tổn thương não và các quá trình sinh lý bệnh vi thể, dễ dàng tính toán. Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) là một protein monomer, dưới đơn vị của

sợi trung gian trong bộ khung tế bào hình sao. Nhiều loại tế bào có thể tổng hợp GFAP nhưng số lượng hạn chế và protein này là một dấu ấn sinh học đặc hiệu đối với tế bào hình sao [2]. Tuy nhiên, ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về GFAP ở BN CTSN nặng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: *Xác định giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ GFAP huyết thanh ở BN CTSN nặng.*

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

\* *Đối tượng nghiên cứu:* 56 BN được chẩn đoán CTSN nặng điều trị tại khoa Hồi sức ngoại, Trung tâm hồi sức cấp cứu - Chống độc, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2021 - 3/2022.

\* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN từ 18 tuổi trở lên; BN bị CTSN nặng (điểm Glasgow nhập viện  $\leq 8$ ); vào viện trong vòng 6 giờ sau chấn thương; gia đình hoặc người đại diện hợp pháp đồng ý tham gia nghiên cứu.

\* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN được chẩn đoán thiếu máu hoặc chảy máu dưới nhện hoặc CTSN, phẫu thuật sọ não trước đó 1 tháng; mắc bệnh lý thoái hóa thần kinh như Alzheimer, Parkinson, rối loạn tâm thần, teo não tuổi già trước đó...; mắc các bệnh đột

biến gen gây tổn thương hệ thần kinh trung ương; CTSN trong bệnh cảnh đa chấn thương.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

\* *Thiết kế nghiên cứu và cỡ mẫu:*

Nghiên cứu mô tả, thuần tập, tiến cứu và hồi cứu không đối chứng.

Cỡ mẫu thuận tiện.

\* *Các mốc thời gian nghiên cứu:*

T<sub>0</sub>: Thời điểm nhập Khoa Hồi sức ngoại.

T<sub>1</sub>: Giờ thứ 6 sau vào viện.

T<sub>2</sub>: Giờ thứ 12 sau vào viện.

T<sub>3</sub>: Giờ thứ 24 sau vào viện.

T<sub>4</sub>: Giờ thứ 48 sau vào viện.

T<sub>5</sub>: Giờ thứ 72 sau vào viện.

\* *Các chỉ tiêu nghiên cứu:*

Tuổi: Chia thành 3 nhóm:  $18 \leq$  tuổi  $\leq 39$ ,  $40 \leq$  tuổi  $\leq 60$ , tuổi  $> 60$ .

Giới tính: Khảo sát tỷ lệ nam, nữ.

Nguyên nhân CTSN: Tai nạn giao thông, ngã, các nguyên nhân khác.

Tử vong trong 28 ngày sau nhập viện.

Xét nghiệm GFAP các thời điểm T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>5</sub>:

- Định lượng GFAP huyết thanh bằng phương pháp ELISA Sandwich.

- Mỗi thời điểm lấy 2mL máu tĩnh mạch.

- Mẫu máu được ly tâm trong ống nghiệm 1.000 vòng/phút trong 15 phút ở nhiệt độ 4°C, sau đó tách lấy huyết thanh.

- Huyết thanh nếu chưa được sử dụng làm xét nghiệm ngay thì bảo quản ở  $-80^{\circ}\text{C}$ .

- Mẫu huyết thanh dùng để xét nghiệm sử dụng phương pháp ELISA với bộ kit GFAP của hãng MyBioSource, sau đó sử dụng quang phổ kế chuẩn độ vi thể để đọc kết quả [3].

- Máy đọc kết quả ELISA DAW50 tự động - Hãng Cortez Diagnostic Lnc, Mỹ, Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y. Nồng độ GFAP người khỏe mạnh là 0 - 12 pg/mL.

*\* Các bước nghiên cứu:*

BN CTSN đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu.

BN được điều trị theo phác đồ hồi sức tích cực CTSN nặng của Khoa Hồi sức ngoại, Bệnh viện Quân y 103.

Xác định tuổi, giới tính, nguyên nhân CTSN theo bệnh án.

Xét nghiệm nồng độ GFAP huyết thanh các thời điểm  $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $T_5$  xác định giá trị tiên lượng tử vong bằng AUC.

Xác định tử vong trong 28 ngày.

*\* Phương pháp thống kê:*

Số liệu thu thập vào bệnh án nghiên cứu, xử lý bằng phần mềm SPSS 26.

Nồng độ GFAP huyết thanh trình bày dưới dạng trung vị, Q1, Q3 (các điểm 25% và 75% của tứ phân vị).

So sánh khác biệt giữa hai nhóm bằng kiểm định Mann-Whitney U, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Xác định tiên lượng tử vong của nồng độ GFAP huyết thanh bằng đường cong ROC (AUC), có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Các giá trị của AUC:  $> 0,9$  rất tốt;  $0,8 - 0,9$  tốt;  $0,7 - 0,8$  trung bình,  $< 0,7$  không có ý nghĩa.

### 3. Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu được Hội đồng Khoa học của Học viện Quân y thông qua. Quy trình nghiên cứu không làm gián đoạn hoặc cản trở quá trình chăm sóc cho BN. Đề cương nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức - Bệnh viện Quân y 103 chấp thuận, chứng nhận số 58/CNChT-HĐĐĐ ngày 23 tháng 9 năm 2022.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Đặc điểm chung

Nghiên cứu trên 56 bệnh nhân CTSN nặng thấy độ tuổi 18 - 39 và  $> 60$  chiếm tỷ lệ cao nhất (cùng 34%), tuổi 40 - 60 chiếm 32%. Nam giới chiếm tỷ lệ cao (85,7%) trong các BN nghiên cứu, nữ giới có 8 BN (14,3%).

**Bảng 1.** Các nguyên nhân CTSN.

Nguyên nhân	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tai nạn giao thông	35	62,5
Ngã	18	32,1
Nguyên nhân khác	3	5,4
Tổng	56	100

Tai nạn giao thông chiếm tỷ lệ cao nhất (62,5%) tiếp đến là ngã (32,1%).  
Xác định tỷ lệ tử vong của BN CTSN nặng sau nhập viện 28 ngày 37,5%.

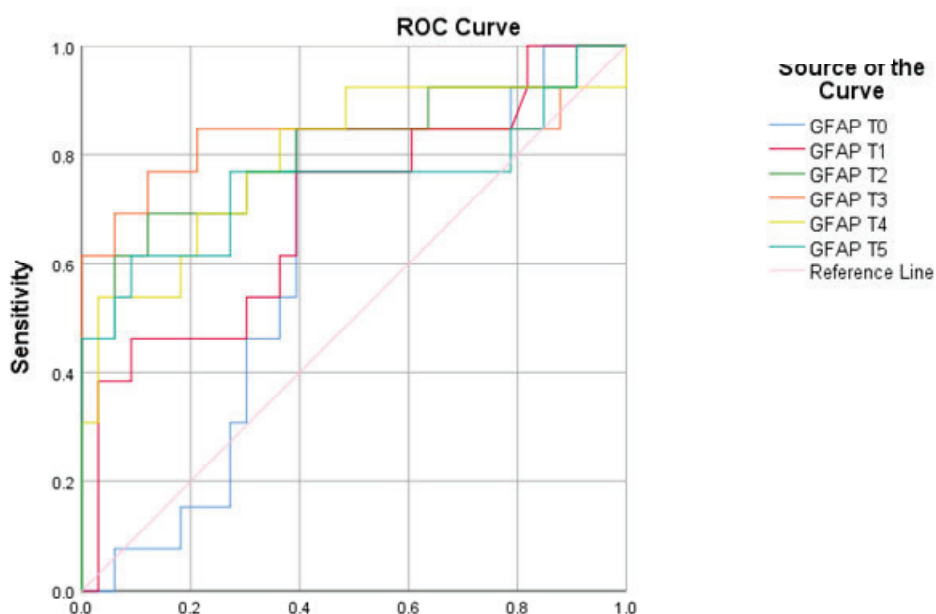
## 2. Giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ GFAP huyết thanh

**Bảng 2.** Nồng độ GFAP huyết thanh giữa nhóm tử vong và sống sót.

Các thời điểm nghiên cứu (n1, n2)	Nồng độ GFAP huyết thanh (pg/mL)		p
	Trung vị (Q1 - Q3)		
	Nhóm tử vong (n1)	Nhóm sống sót (n2)	
T <sub>0</sub> (21, 35)	75,58 (47,03 - 156,20)	37,29 (27,81 - 100,63)	< 0,05
T <sub>1</sub> (21, 35)	99,10 (40,52 - 320,34)	30,45 (22,65 - 54,86)	< 0,05
T <sub>2</sub> (21, 35)	187,65 (52,17 - 473,70)	33,22 (21,41 - 68,47)	< 0,05
T <sub>3</sub> (19, 35)	346,95 (78,40 - 686,80)	40,77 (34,37 - 69,44)	< 0,05
T <sub>4</sub> (15, 35)	296,40 (63,51 - 635,73)	45,79 (29,05 - 90,94)	< 0,05
T <sub>5</sub> (14, 33)	206,20 (50,00 - 731,83)	42,61 (31,81 - 69,33)	< 0,05

Kiểm định Mann-Whitney U.

Trung vị nồng độ GFAP huyết thanh ở nhóm tử vong cao hơn so với nhóm sống sót tại tất cả các thời điểm, khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,05$ .



**Biểu đồ 1.** ROC tiên lượng tử vong tại các thời điểm của GFAP.

AUC của nồng độ GFAP huyết thanh các thời điểm đều > 0,5 trong đó, thời điểm T<sub>3</sub> có giá trị cao nhất trong tiên lượng tử vong.

**Bảng 3.** Giá trị AUC tiên lượng tử vong của nồng độ GFAP.

Thời điểm	AUC	p	Điểm cắt (pg/mL)	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
T <sub>0</sub> (n = 56)	0,618	> 0,05			
T <sub>1</sub> (n = 56)	0,698	< 0,05	36,456	76,9	60,6
T <sub>2</sub> (n = 56)	0,809	< 0,05	73,474	69,2	87,9
T <sub>3</sub> (n = 54)	0,832	< 0,05	76,724	76,9	87,9
T <sub>4</sub> (n = 50)	0,797	< 0,05	55,228	84,6	63,6
T <sub>5</sub> (n = 47)	0,751	< 0,05	157,418	61,5	90,9

Nồng độ GFAP huyết thanh thời điểm T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>5</sub> có ý nghĩa tiên lượng tử vong với p < 0,05 và AUC ở mức trung bình, đặc biệt AUC tại T<sub>3</sub> ở mức tốt.

## BÀN LUẬN

### 1. Đặc điểm chung

Các BN CTSN nặng trong nghiên cứu chủ yếu ở hai nhóm tuổi 18 - 39 và > 60 tuổi (cùng chiếm 34%) trong khi đó, nhóm tuổi 40 - 60 có 18 BN (32%). Kết quả trên tương đồng với Ioana A. M, phân tích thử nghiệm lâm sàng CAPTAIN II trên 125 BN CTSN, tác giả thấy phần lớn các BN tuổi 18 - 39 (48,8%), tuổi 40 - 60 (29,6%), còn lại các BN > 60 tuổi (21,6%) [4]. Tolu O. O thực hiện nghiên cứu đa trung tâm 231.555 BN CTSN từ năm 2008 - 2014 cũng thấy các BN từ 16 - 44 chiếm đa số (102.832 BN, chiếm 44,4%), BN > 65 chiếm 28,6% [5]. Tuy nhiên, cách phân loại của Tolu O. O nhỏ hơn nên kết quả có khác biệt.

Kết quả của nghiên cứu cho thấy tỷ lệ nam giới chiếm đa số (85,7%), nữ giới chiếm 14,3%. Kết quả trên tương đồng với Amirmohammad B, nghiên cứu 70 BN CTSN nặng cũng thấy đa phần là nam giới (85,7%), nữ giới chỉ chiếm 14,3% [6].

Nguyên nhân CTSN chủ yếu là tai nạn giao thông (62,5%), tiếp theo là ngã (32,1%) (Bảng 1). Kết quả trên tương đồng với các tác giả khác như Gopal K (2021) nghiên cứu trên 50 BN CTSN đơn thuần, thấy nguyên nhân

chủ yếu là tai nạn giao thông (72%) sau đó là bị đánh (12%) và ngã cao (12%), trong đó, 4% các BN bị CTSN vào viện không rõ nguyên nhân và cơ chế [7].

Amirmohammad B nghiên cứu trên 70 BN CTSN nặng cũng thấy nguyên nhân chủ yếu là tai nạn giao thông (84,3%), 8 BN bị ngã cao (11,4%) và 3 BN bị đánh (4,3%) [6].

Mặc dù, các BN đều được hồi sức tích cực nhưng tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu còn cao (37,5%). Cũng nghiên cứu các BN CTSN nặng, Jose D. C thấy tỷ lệ tử vong ở 127 BN CTSN nặng là 29,13%, thấp hơn kết quả ở biểu đồ 3. Khác biệt có thể do tuổi trung bình các BN trong nghiên cứu này là  $48,18 \pm 18,08$ , cao hơn so với trong nghiên cứu của Jose D. C (độ tuổi trung bình là 33) bởi vì tuổi cũng là một yếu tố tiên lượng tử vong ở các BN CTSN nặng [8]. Tỷ lệ tử vong của nghiên cứu tương tự với Stefania M (2011) nghiên cứu trên 81 BN CTSN nặng (điểm Glasgow thời điểm nhập viện 3 - 8) tại Đại học Florida thấy tỷ lệ tử vong là 34,57% [9].

### 2. Giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ GFAP huyết thanh

So sánh nồng độ GFAP huyết thanh nhóm sống và nhóm tử vong, kết quả cho thấy tại tất cả các thời điểm, nồng

độ GFAP huyết thanh ở nhóm tử vong đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ở nhóm sống (Bảng 2). Kết quả trên tương đồng với tác giả Stefania M nghiên cứu nồng độ GFAP huyết thanh trên 81 BN CTSN nặng, xét nghiệm nồng độ GFAP huyết thanh thời điểm nhập viện và sau đó mỗi 6 giờ, kết quả cho thấy nồng độ GFAP huyết thanh ở nhóm tử vong ( $3,3 \pm 0,57$  ng/mL) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sống ( $0,36 \pm 0,14$  ng/mL) với  $p < 0,001$  [9].

Jussi P. P cũng cho kết quả tương tự khi so sánh nồng độ GFAP huyết thanh ở 324 BN CTSN giữa nhóm sống và nhóm tử vong tại các thời điểm nhập viện, ngày 1, 2, 3, 7. Tác giả nhận thấy nồng độ GFAP thời điểm nhập viện, ngày 1, 2, 3 ở nhóm tử vong cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ở nhóm sống [3]. Florian E nghiên cứu giá trị tiên lượng thần kinh của nồng độ GFAP huyết thanh thấy rằng GFAP là một chuỗi monome 50kDa, thành phần của tế bào hình sao, đại diện cho hệ thần kinh trung ương với nửa đời sống trong huyết thanh từ 24 - 48 giờ và nồng độ GFAP huyết thanh tăng khi có tổn thương não [10]. Qua các kết quả trên có thể thấy nồng độ GFAP huyết thanh ở nhóm tử vong đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm sống ở các BN CTSN.

Nghiên cứu giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ GFAP huyết thanh bằng cách tính diện tích dưới đường cong tiên lượng tử vong tại các thời điểm. Biểu đồ 4 và bảng 3 cho thấy giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ GFAP huyết thanh tại các thời điểm. Tại các thời điểm, AUC đều có giá trị trung bình - tốt; tuy nhiên, tại thời điểm  $T_1, T_2, T_3, T_4, T_5$ , nồng độ GFAP huyết thanh có ý nghĩa tiên lượng tử vong với  $p < 0,05$ . Đặc biệt, nồng độ GFAP huyết thanh thời điểm  $T_2, T_3$  có AUC đạt giá trị tốt ( $\geq 0,8$ ) với điểm cắt lần lượt 73,474 và 76,724 pg/mL tương ứng với độ nhạy 69,2% và 76,9%, độ đặc hiệu 87,9% và 87,9%. Các kết quả trên tương đồng với tác giả Stefania M, nghiên cứu nồng độ GFAP huyết thanh trên 81 BN CTSN nặng, xét nghiệm nồng độ GFAP huyết thanh thời điểm nhập viện và sau đó mỗi 6 giờ, xác định AUC trong tiên lượng tử vong, kết quả cho thấy nồng độ GFAP huyết thanh có ý nghĩa tiên lượng tử vong với AUC 0,76;  $p < 0,01$ ; điểm cắt 1,44 ng/mL với độ nhạy 67% và độ đặc hiệu 86% [9]. Tuy nhiên, Modello không đề cập cụ thể nồng độ GFAP huyết thanh ở thời điểm nào nên khó hình dung sự biến đổi cũng như giá trị tiên lượng ở các thời điểm khác nhau. Jussi P. P xác định giá trị tiên lượng tử vong của



nồng độ GFAP thời điểm nhập viện của 324 BN CTSN. Tác giả thấy nồng độ GFAP huyết thanh có giá trị tiên lượng tử vong với AUC 0,716 có ý nghĩa thống kê. Kết quả của hai nghiên cứu tương đồng với nhau nhưng Jussi P. P chỉ xác định nồng độ GFAP thời điểm nhập viện nên không so sánh được với các thời điểm khác [3]. Như vậy, các nghiên cứu đều cho thấy giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ GFAP huyết thanh ở các BN CTSN.

### KẾT LUẬN

Nồng độ GFAP huyết thanh nhóm tử vong cao hơn nhóm sống ở các BN CTSN nặng thời điểm nhập viện, sau vào viện 6 giờ, 12 giờ, 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Nồng độ GFAP huyết thanh thời điểm sau vào viện 6 giờ, 12 giờ, 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ ở các BN CTSN nặng có ý nghĩa thống kê trong tiên lượng tử vong với AUC ở mức tốt. Thời điểm sau vào viện 24 giờ, nồng độ GFAP huyết thanh có AUC lớn nhất (0,832) trong tiên lượng tử vong với điểm cắt 76,724 pg/mL có độ nhạy 76,9% và độ đặc hiệu 87,9%.

Lời cảm ơn: Tôi xin chân thành cảm ơn lãnh đạo Trung tâm Hồi sức cấp cứu, chống độc, Bệnh viện Quân y 103

và lãnh đạo Trung tâm Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai, những người thầy đã hướng dẫn, tạo điều kiện và nhiệt tình giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và chuẩn bị bài báo này.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ganne U. R. Biomarkers and prognostication in traumatic brain injury. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care*. 2018; 04(04):S2-S5.
2. Leonardo L. Biomarkers Associated with the outcome of traumatic brain injury patients. *Brain Sci*. 2017; 7(11).
3. Jussi P. P, Riikka S. T. GFAP and UCHL1 as outcome predictors in traumatic brain injury. *World Neurosurgery*. 2016; 87:30.
4. Ioana A. M. The effect of cerebrolysin on anxiety, depression and cognition in moderate and severe traumatic brain injury patients: A CAPTAIN II Retrospective trial analysis. *Medicina*. 2022; 58(648):11.
5. Tolu O. O, Whitney C. G, Mirinda G. Pre- and in-hospital mortality for moderate to severe traumatic brain injuries: An analysis of the national trauma data bank. *Brain Injury*. 2021; 35(3):265-274.

6. Amirmohammad B. Correlation between arterial blood gas analysis and outcome in patients with severe head trauma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2014; 20(4):236-240.
7. Gopal K. (2021). Prospective analysis of coagulopathy associated with isolated traumatic brain injury and clinical outcome. *Neurological Surgeons' Society of India.* 2021; 00:1-7.
8. Jose D. C, Jesus D. F, Juan D. O, et al. External validation of the rotterdam computed tomography score in the prediction of mortality in severe traumatic brain injury. *J Neurosci Rural Pract.* 2017; 8 (Suppl 1):S23-S26.
9. Stefania M, Linda P, Andras B, et al. Neuronal and glial markers are differently associated with computed tomography findings and outcome in patients with severe traumatic brain injury: A case control study. *Crit Care.* 2011; 15(3):R156.
10. Marion M. K, Florian E, Niklas M. C. Serum GFAP and UCH-L1 for the prediction of neurological outcome in comatose cardiac arrest patients. *European Resuscitation Council.* 2020; (154):61-68.